

Elementi di base per l'analisi dei fenomeni relativi ad una FES

CAMPO ELETTRICO NEI CONDUTTORI DI VOLUME

Il tessuto eccitabile da stimolare è sempre circondato da un liquido extracellulare con conducibilità relativamente alta (80-300 $\Omega \cdot \text{cm}$). Gli elettrodi usati per la FES saranno sempre messi in questo "conduttore di volume", e questo è essenziale per capire come le correnti e i campi elettrici sono distribuiti.

Il calcolo della densità di corrente e dei campi elettrici può essere fatto abbastanza facilmente considerando il mezzo di propagazione omogeneo e isotropo (stessa conducibilità in ogni punto e in tutte le direzioni).

FORMULAZIONE QUASI-STATICA

Il calcolo dei campi elettrici generati da un elettrodo è risolvibile tramite le equazioni di Maxwell.

Dove \mathbf{E} è il campo elettrico definito come gradiente del potenziale scalare Φ ; \mathbf{J} è la densità di corrente; σ è la conducibilità; ρ la carica elettrica; ϵ la permittività.

Conservazione della carica: $\nabla \cdot \mathbf{J} = 0$ (1)

Legge di Gauss: $\nabla \cdot \mathbf{E} = \frac{\rho}{\epsilon}$ (2)

Legge di Ohm per i conduttori: $\mathbf{J} = \sigma \mathbf{E}$ (3)

Campo elettrico: $\mathbf{E} = -\nabla \Phi$ (4)

In condizioni in cui il controelettrodo sia a distanza infinita la densità di corrente \mathbf{J} è data dalla densità di corrente della sorgente sommata a un termine ohmico.

$$\mathbf{J} = \sigma \mathbf{E} + \mathbf{J}_s \quad (5)$$

Usando la legge di conservazione della carica (1), $\nabla \cdot \mathbf{J} = \nabla \cdot \sigma \mathbf{E} + \nabla \cdot \mathbf{J}_s = 0$ (6)

Facendo l'ipotesi che il mezzo conduttore sia omogeneo $\sigma \nabla \cdot \mathbf{E} = -\nabla \cdot \mathbf{J}_s$ (7)

Dalla definizione di campo elettrico (4) e di Laplaciano $\nabla \cdot (\nabla A) = \nabla^2 A$ abbiamo infine

$$\nabla^2 \Phi = \nabla \cdot \frac{\mathbf{J}_s}{\sigma} = -\frac{I_v}{\sigma} \quad (8)$$

Dove I_v è il termine di sorgente.

Osservazione:

Questa equazione è simile all'equazione di Poisson derivata dalla Legge di Gauss:

$$\nabla^2 \Phi = -\frac{\rho}{\epsilon} \quad (9)$$

Pertanto, mediante le seguenti sostituzioni

$$\begin{aligned} \rho &\rightarrow I_v \\ \epsilon &\rightarrow \sigma \end{aligned}$$

è possibile impiegare la soluzione dell'equazione di Poisson per i problemi sui dielettrici anche per risolvere la corrente nei conduttori di volume.

SORGENTE MONOPOLARE

Dato una sorgente puntuale (monopolare) di corrente I in un mezzo di propagazione infinito e omogeneo possiamo trovare facilmente il potenziale e la corrente in ogni punto. Usando una simmetria sferica, la

densità di corrente J in un punto P preso a distanza r dalla sorgente (Fig. 2) è uguale a : $J = \frac{I}{4\pi r^2}$ (10)

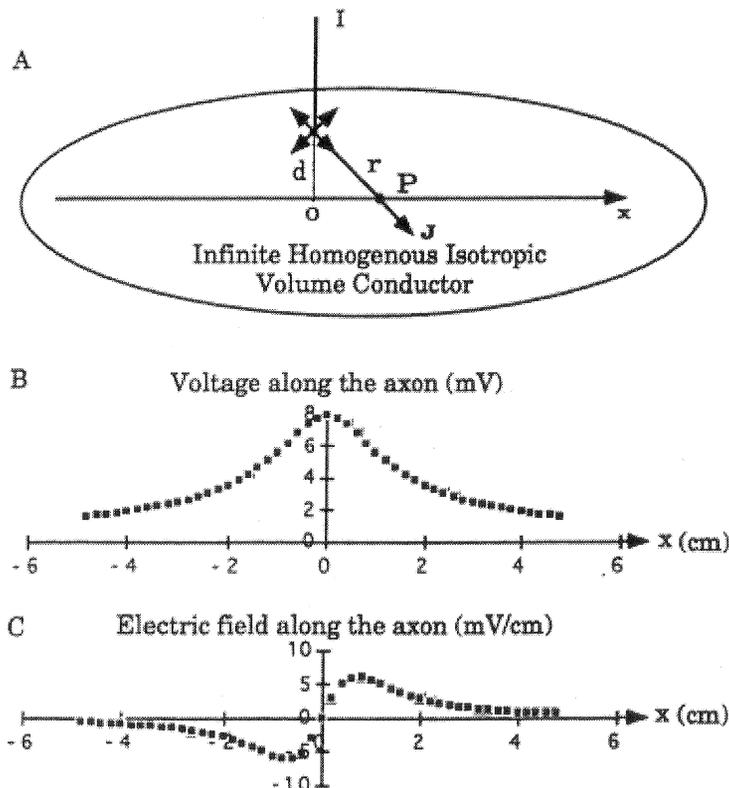


Fig 2. Rappresentazione dell'andamento del potenziale e del campo elettrico lungo un assone stimolato mediante una sorgente monopolare. (A) La densità di corrente J all'interno di un conduttore di volume infinito omogeneo e isotropo è radiale e inversamente proporzionale al quadrato della distanza. (B) Potenziale lungo l'assone posto a 1 cm da un anodo con 1 mA di corrente. (C) Campo elettrico lungo lo stesso assone.

Sfruttando la relazione (3) si ottiene il campo elettrico $E = \frac{I}{4\pi\sigma r^2}$ (11)

Il campo elettrico è il gradiente del potenziale perciò $E = -\frac{d\phi}{dr}$ (12)

Dunque il potenziale al punto P si ottiene dall'integrazione

$$\phi = \int Er \cdot dr = \frac{I}{4\pi\sigma r} \quad (13)$$

Per un elettrodo monopolare la corrente si distribuisce in modo radiale e è inversamente proporzionale alla conducibilità del mezzo di propagazione e alla distanza dalla sorgente. Il potenziale tende a zero se l'elettrodo è posto a distanza infinita dal punto di rilevazione, mentre tende all'infinito sull'elettrodo stesso. La singolarità a $r=0$ può essere eliminata assumendo l'elettrodo sferico con raggio a . L'equazione 13 è valida sulla superficie dell'elettrodo per $r=a$ e per $r>a$.

Possiamo generalizzare l'equazione del potenziale per una serie di n elettrodi monopolarli assumendo gli n elettrodi con corrente I_i posti a distanza r_i da un punto di rilevazione. Il potenziale è dato da:

$$\phi = \frac{I}{4\pi\sigma} \sum_n \frac{I_i}{r_i} \quad (14)$$

Per un assone nel conduttore di volume come in figura 2 il potenziale lungo l'assone si trova come:

$$\phi = \frac{I}{4\pi\sigma\sqrt{d^2 + x^2}} \quad (15)$$

In fig. 2b è graficato il potenziale di un assonone posto a 1cm da una sorgente anodica (+) di corrente pari a 1 mA, ciò che a noi più interessa però è l'entità del campo elettrico lungo la direzione dell'assone stesso. Il campo elettrico longitudinale si ottiene derivando spazialmente l'espressione precedente ed è mostrato in figura 2c.

SORGENTE BIPOLARE

Consideriamo una coppia di sorgenti con correnti I e $-I$ poste ad una distanza d (la corrente che entra in una sorgente esce dall'altra), il potenziale calcolato in un punto P a distanza r_1 dalla prima sorgente e r_2 dalla seconda è

$$\phi = \frac{I}{4\pi\sigma r_1} + \frac{(-I)}{4\pi\sigma r_2} = \frac{I}{4\pi\sigma} \left(\frac{1}{r_1} - \frac{1}{r_2} \right) \quad (16)$$

Quando però la distanza tra i due elettrodi è molto minore rispetto a quella tra elettrodi e punto P di riferimento possiamo fare un'approssimazione $\phi = \frac{Id \cos \theta}{4\pi\sigma r^2}$ (17)

dove con θ si intende l'angolo tra l'asse x e il vettore r (Fig. 3).

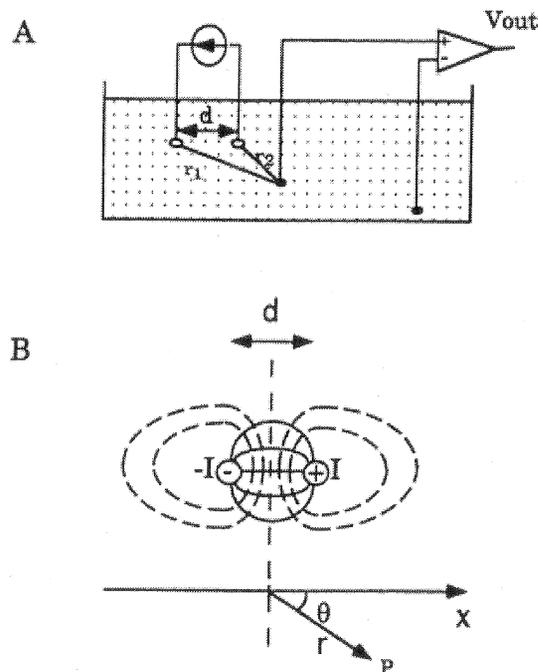


Fig 3. Potenziale generato da un elettrodo bipolare. (A) Vasca di acqua salata. Due elettrodi sono posti dentro una larga vasca riempita di una soluzione di conduzione. Il potenziale generato da un elettrodo bipolare per essere misurato necessita di un elettrodo di riferimento posto lontano dall'elettrodo di stimolazione. (B) Linee di corrente e distribuzione equipotenziale di un dipolo. La distanza r tra l'osservatore P e gli elettrodi è molto più grande della distanza tra i due elettrodi

Possiamo adesso confrontare le espressioni di ϕ nei due casi esaminati e arrivare ad alcune conclusioni: nel caso monopolare il potenziale decade come $1/r$ mentre nel bipolare come $1/r^2$. Questo comporta una migliore efficacia dell'elettrodo monopolare che potrà propagare il segnale ad una distanza maggiore con maggiore intensità, al tempo stesso l'elettrodo bipolare potrà essere più selettivo così da eccitare solo il tessuto più prossimo alla sorgente.

Riepilogando, se voglio eccitare più tessuto possibile userò un elettrodo monopolare, se invece voglio essere più selettivo un bipolare.

CONDUTTORE DI VOLUME NON OMOGENEO

Fino ad esso abbiamo considerato il mezzo di propagazione come omogeneo, chiaramente in realtà non sarà così. Dovendo posizionare gli elettrodi in molte parti diverse del corpo dovremo considerare la presenza dello scheletro con conducibilità molto superiore del liquido extracellulare o dell'aria attorno all'elettrodo applicato sulla pelle che invece condurrà circa zero. Come influisce la conducibilità sul potenziale generato dall'elettrodo? Di solito la risposta può essere data solamente con l'utilizzo di modelli realizzati con l'aiuto dei

computer. Una soluzione però si può ottenere grazie alla teoria della corrente immagine (non approfondiamo tale teoria, ma vediamo solo il risultato) nel semplice caso in cui si hanno due conduttori di volume con diversa conducibilità σ_1 , σ_2 separati da un piano infinito come in figura 4.

La I' si troverà come
$$I' = \frac{\sigma_1 - \sigma_2}{\sigma_1 + \sigma_2} I \quad (18)$$

Ponendo poi le due correnti I e I' nella 14 si ottiene il valore del potenziale.

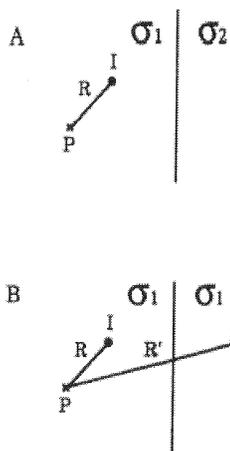


Fig. 4. La teoria della corrente immagine è usata per calcolare il potenziale di un elettrodo in un conduttore di volume omogeneo. I due conduttori di volume semi-infiniti con conducibilità σ_1 e σ_2 (a) sono sostituiti da un unico conduttore di volume infinito con conducibilità σ_1 a cui è sommato un elettrodo immaginario

INTERAZIONE DEL CAMPO ELETTRICO CON I TESSUTI ECCITABILI

Quando ad un'assone, posto in un conduttore di volume, è applicata una stimolazione mediante un elettrodo, scorre una corrente che segue le equazioni derivate al precedente paragrafo. Alcune linee di corrente entrano ed escono dall'assone in punti diversi determinando eccitazione oppure inibizione. Un esempio di questa distribuzione di corrente per un elettrodo monopolare anodico è mostrata in Fig. 5a. Un tratto Δx di membrana dell'assone, a riposo, può essere rappresentato con una capacità C_m in parallelo alla serie composta da un generatore E_r per il potenziale di membrana a riposo e da una resistenza R_m per i canali a riposo situati lungo la membrana (Fig. 5 b). La conduttanza non lineare dovuta ai canali ionici può essere rappresentata con un condensatore in parallelo alla resistenza e al generatore, anche se il suo contributo è piccolo e diventa significativo solo vicino al valore di soglia. Se si vuole studiare come portare il valore della tensione di membrana vicino al valore di soglia partendo da potenziali diversi, come in questo caso, è possibile trascurare il contributo di tale capacità.

Quando la corrente entra ~~nella corrente~~ scorrendo dall'esterno verso l'interno, la membrana si iperpolarizza, cioè la tensione di membrana diventa sempre più negativa, allontanandosi ulteriormente dal valore di soglia (Fig. 5c). Se, al contrario, la corrente scorre dall'interno verso l'esterno, si ha un effetto di depolarizzazione e la tensione di membrana si avvicina al valore di soglia (Fig. 5d). Nel caso di elettrodi anodici, come nell'esempio, la stimolazione non può verificarsi direttamente sotto l'elettrodo ma più lontano, lungo l'assone, dove la membrana è depolarizzata.

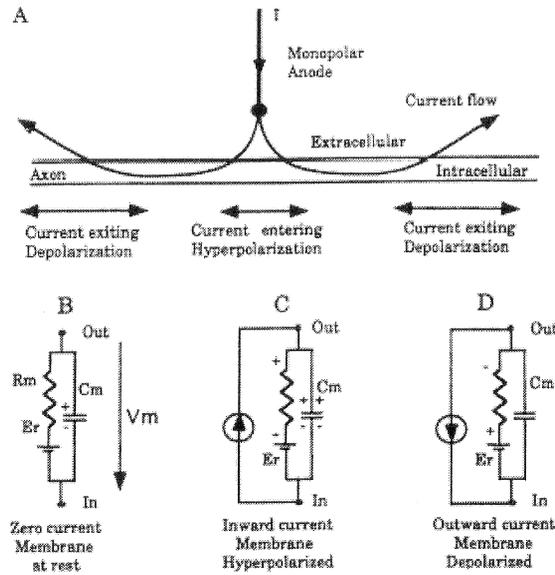


Fig 5. Effetto della corrente extracellulare sulla polarizzazione della membrana dell'assone. (A) Un anodo monopolare è localizzato vicino l'assone, la corrente entra e esce dalla membrana. (B) a riposo la membrana può essere modellata con un semplice circuito RC. (C) Quando la corrente entra nella membrana la carica si somma alla capacità dalla membrana e si genera un'ulteriore polarizzazione, perciò la membrana è iperpolarizzata. (D) Quando la corrente esce dall'assone la membrana è depolarizzata.

E' possibile ottenere un approccio più quantitativo modellando l'interazione del modello con la corrente applicata. La corrente applicata i genera una distribuzione di carica nello spazio extracellulare che può essere calcolata utilizzando l'Eq.[15], assumendo di avere un mezzo omogeneo e isotropo. Il modello di una fibra non mielinata si può ottenere collegando insieme modelli elettrici della membrana con resistenze R_a che tengono conto della resistenza interna dell'assone (Fig.6a). La variabile di interesse è il potenziale transmembrana V_m , dato che i canali del sodio sono sensibili a tale valore. Questo potenziale è definito come la differenza tra la tensione intracellulare V_i e la tensione extracellulare V_e , meno la tensione di riposo E_r in modo tale da evidenziare i cambiamenti dai restanti valori. Può verificarsi una stimolazione della fibra quando la differenza di tensione extracellulare tra due nodi è sufficientemente grande da generare una tensione transmembrana più alta del valore di soglia. Applicando le leggi di Kirchoff ad ogni nodo e facendo poi il limite per Δx tendente a zero, si ottiene la seguente equazione non omogenea.

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} - \tau_m \frac{\partial V_m}{\partial t} - V_m = -\lambda^2 \frac{\partial^2 V_e}{\partial x^2} \quad (19)$$

Dove V_m è il potenziale transmembrana, V_e il potenziale extracellulare e λ è la costante di spazio della fibra e dipende esclusivamente dalle proprietà geometriche ed elettriche dell'assone. Detti R_m la resistenza specifica di membrana, R_a la resistenza assoplastica specifica e d il diametro dell'assone, il valore della costante di spazio è:

$$\lambda = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{R_m d}{R_a}} \quad (20)$$

La costante di tempo τ_m vale invece:

$$\tau_m = R_m C_m \quad (21)$$

Il termine a destra dell'equazione, detto anche termine sorgente o funzione forzante, è il prodotto tra il quadrato della costante di spazio e la derivata seconda spaziale della tensione extracellulare. Per spiegare il significato di questa considerazione si può dimostrare facilmente che il modello di Fig.6a è equivalente ad un modello in cui lo spazio extracellulare, con i suoi elettrodi e la sua tensione equivalenti nel nervo, dati da:

$$V_{eq} = \lambda^2 \frac{\Delta^2 V_e}{\Delta x^2} = \lambda^2 \frac{d^2 V_e}{dx^2} \Big|_{\Delta x \rightarrow 0} \quad (22)$$

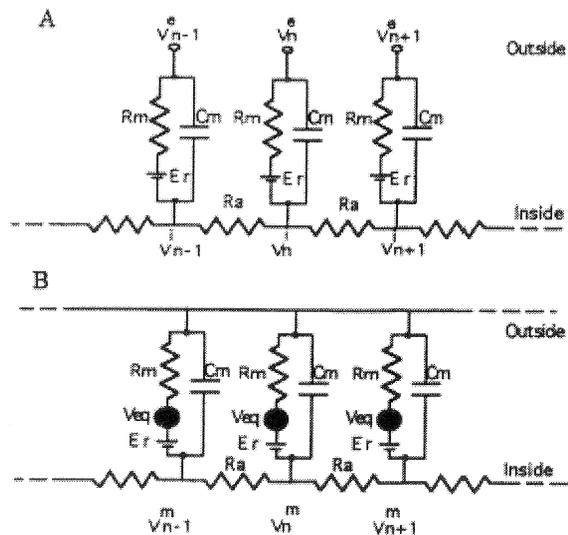


Fig 6. Modello del potenziale extracellulare e delle interazioni assoniche. (A) L'effetto del potenziale extracellulare generato da un elettrodo di stimolazione può essere modellata connettendo direttamente i compartimenti di membrana alla sorgente extracellulare. L'effetto dei canali ionici può essere preso in considerazione sommando una conduttanza non lineare e una batteria di equilibrio (non visto). (B) L'assone con un potenziale extracellulare in A è equivalente a un assone in un mezzo di conduzione infinito (potenziale zero) più una sorgente di potenziale equivalente nella membrana.

Il valore del generatore di tensione equivalente è mostrato nel grafico di Fig.7.b per un assone di 10- μ m stimolato con una corrente anodica di 1-mA ad 1-cm di distanza. Un valore positivo della tensione equivalente indica una depolarizzazione della membrana mentre un valore negativo ne indica una iperpolarizzazione. Il valore di picco della depolarizzazione indica il sito di eccitazione. Da ciò si deduce che per stimolazioni anodiche l'eccitazione si verifica ai 2 picchi di depolarizzazione e si propaga lungo l'assone allontanandosi dall'elettrodo. Una considerazione di questo tipo sull'andamento della V_{eq} si poteva fare anche con l'analisi del flusso di corrente dentro e fuori dall'assone (Fig.5). Questa analisi è valida solo all'inizio dell'impulso dato che poi le correnti si distribuiscono in tutto l'assone condizionando il potenziale transmembrana. E' stato dimostrato che per brevi impulsi questi effetti sono piccoli e l'andamento della tensione transmembrana può essere prevista con il termine forzante dell'equazione quadratica.

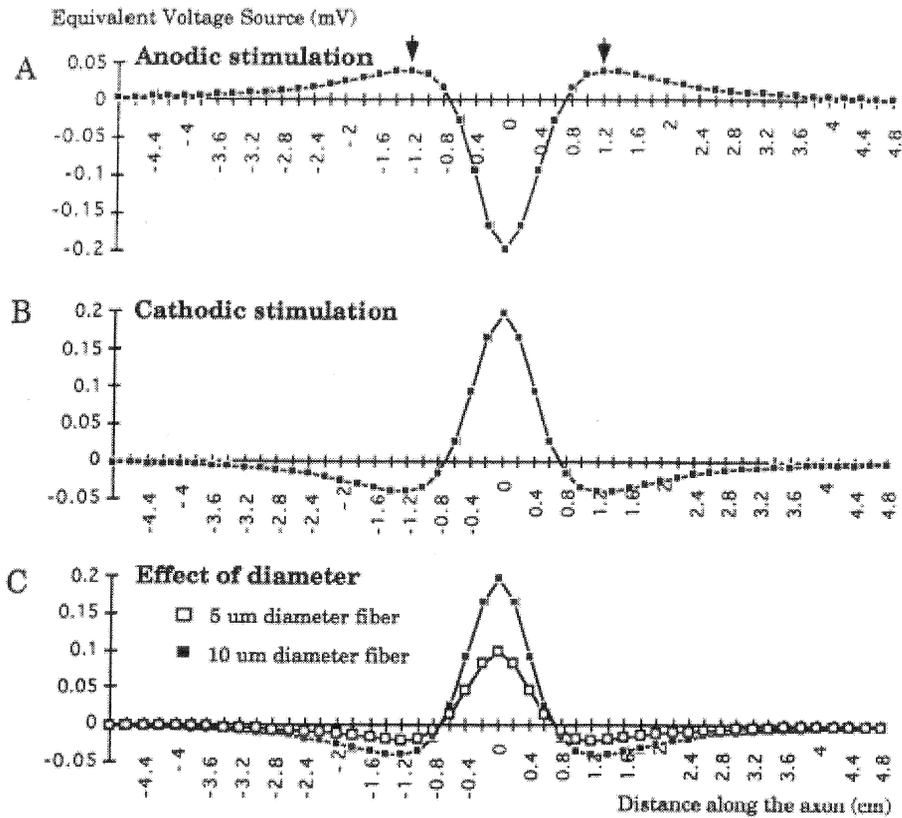


Fig 7. Sorgente di potenziale equivalente (V_{eq}) Un valore positivo di V_{eq} indica una depolarizzazione della membrana un valore negativo un iperpolarizzazione. (A) Stimolazione anodica. Il valore di picco è negativo perciò la membrana è iperpolarizzata sotto l'elettrodo, la depolarizzazione avviene nei punti di valore massimo di V_{eq} . (B) Stimolazione catodica produce una depolarizzazione sotto l'elettrodo e l'ampiezza di V_{eq} è maggiore della stimolazione catodica perciò avrà anche una soglia minore. (C) Le fibre con un diametro maggiore hanno una V_{eq} maggiore e perciò saranno reclutate prima.

EQUAZIONE DI CAVO DISCRETA PER ASSONI MIELINATI

La stimolazione elettrica di fibre mielinate è notevolmente differente dalle fibre non mielinate perché la presenza di una guaina di mielina attorno all'assone costringe la corrente a scorrere dentro e fuori dall'assone solo in corrispondenza dei nodi. Il potenziale d'azione, infatti, si propaga da un nodo all'altro con una conduzione saltatoria. saltatoria

L'effetto di una corrente elettrica applicata ad una fibra mielinata può essere descritto mediante un modello discreto dell'assone e della tensione extracellulare. Questo modello è mostrato in Fig.8, dove la tensione è applicata ad ogni nodo. La resistenza R_n rappresenta la resistenza di membrana in corrispondenza di Ranvier perché la resistenza della mielina è molto alta perciò trascurabile, C_m è la capacità al nodo di Ranvier e R_a è la resistenza tra due nodi successivi. Per semplificare il modello non si considera il generatore per il rimanente potenziale che è shiftato a zero. Il condensatore e le resistenze hanno i seguenti valori:

$$R_n = \frac{R_n^s}{\pi dl} \quad (23)$$

$$R_a = \frac{4R_a^s L}{\pi d^2} \quad (24)$$

$$C_n = C_n^s \pi dl \quad (25)$$

d è il diametro interno della fibra, L la distanza tra i nodi ed l la lunghezza del nodo (Fig.8). Utilizzando le leggi di Kirchoff si può ricavare l'equazione di cavo del modello:

$$\frac{R_n}{R_a} \Delta^2 V_m - R_n C_n \frac{\partial V_m}{\partial t} - V_m = -\frac{R_n}{R_a} \Delta^2 V_e \quad (26)$$

Δ^2 è l'operatore di differenza seconda: $\Delta^2 V = V_{n-1} - 2V_n + V_{n+1}$.

Un approfondimento di tale trattazione è riportato in APPENDICE.

Utilizzando l'Eq.23 e l'Eq.25, si può dimostrare che $R_n C_n$ e R_n/R_a sono indipendenti dal diametro, dato che $L/D=100$, $d/D=0,7$ ed l è costante. Per questo motivo nell'Eq.26 tutto il membro a sinistra è indipendente dal diametro mentre il membro a destra dipende implicitamente dal diametro. Dato che la distanza tra i nodi aumenta con il diametro della fibra, aumenta anche la tensione in corrispondenza dei nodi. Se ne deduce che le fibre con diametro maggiore sono più facilmente eccitabili perché "vedono" potenziali più grandi in corrispondenza dei nodi.

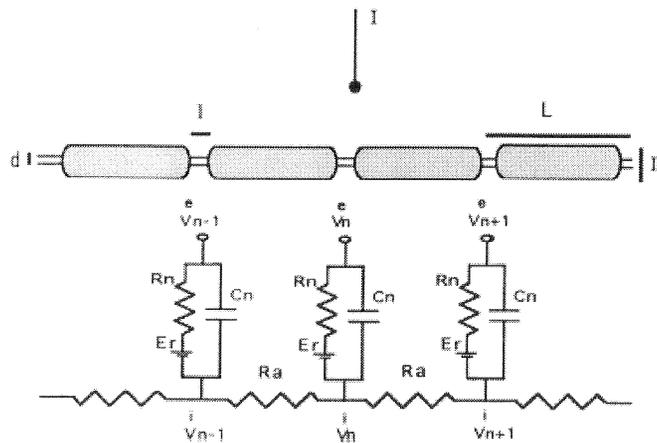


Fig 8. Modello discreto per fibre mielinate. La resistenza R_n e la capacità C_n dei nodi di Ranvier sono modellati con una resistenza intermodale R_a . La resistenza mielinica è assunta infinita. Il potenziale extracellulare è misurato in questi nodi e può essere stimato il potenziale transmembrana.

EQUAZIONE DI CAVO EQUIVALENTE PER FIBRE MIELINATE

La dipendenza dal diametro delle fibre può essere espressa utilizzando un'equazione di cavo equivalente, che tenga conto degli effetti del potenziale extracellulare

$$\lambda_{my}^2 \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} - \tau_{my} \frac{\partial V_m}{\partial t} - V_m = -\lambda_{my}^2 \frac{\partial^2 V_e}{\partial x^2} \quad (27)$$

dove λ_{my} è la costante di spazio equivalente nel caso di un assone con una guaina di mielina di resistenza infinita ed è definita come:

$$\lambda_{my} = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{R_n^s dL}{R_a^s l}} \quad (28)$$

FIBRE MIELINATE E NON MIELINATE

L'equazione di cavo equivalente per fibre mielinate è simile a quella ricavata per assoni non mielinati (Eq.20). la funzione forzante è proporzionale anche alla derivata prima del flusso elettrico extracellulare lungo il nervo. La dipendenza dal diametro si può osservare direttamente esprimendo il potenziale equivalente per fibre mielinate (V_{eqmy}) come funzione del diametro d :

$$V_{eqmy} = 35,7 \frac{R_n^s d^2}{R_a^s l} \frac{\partial^2 V_e}{\partial x^2} \quad (29)$$

Questa equazione dimostra che V_{eqmy} è proporzionale al quadrato del diametro della fibra d , mentre il generatore di tensione equivalente per fibre non mielinate è proporzionale al diametro. Perciò una delle differenze tra fibre mielinate e non è che le prime sono proporzionali a d^2 , le seconde a d .

STIMOLAZIONE ANODICA E CATODICA

E' stato sperimentalmente dimostrato che la stimolazione elettrica catodica di nervi periferici ha una soglia più bassa della stimolazione anodica, necessita, cioè, di una quantità minore di corrente. Questo risultato sperimentale può essere dimostrato graficando l'andamento della V_{eq} per un elettrodo catodico ed uno

anodico localizzati alla distanza di 1 cm da una fibra non mielinata del diametro di 10 μm e applicando una corrente di 1 mA (Fig.7). Il massimo valore assunto dalla V_{eq} per la stimolazione anodica è di 0,05 mV nei due siti localizzati dalla freccia, ai lati dell'elettrodo. Al contrario, per una stimolazione catodica, la massima depolarizzazione raggiunge il valore di 0,2mV, con il sito di eccitazione localizzato direttamente sotto l'elettrodo.

DIVERSI DIAMETRI DELL'ASSONE

Il generatore di tensione equivalente dell'equazione di cavo è proporzionale al quadrato della costante di spazio λ . λ^2 è, a sua volta, proporzionale al diametro di fibre non mielinate (Eq.20) e alla radice quadrata del diametro di fibre non mielinate (Eq.29). Per questo motivo, in entrambi i casi, le fibre con un diametro maggiore sono caratterizzati da una V_{eq} più alta (Fig.7c) e da una soglia di eccitabilità più bassa. Visto che l'ordine di reclutamento fisiologico del SNC prevede dapprima l'attivazione delle fibre piccole seguite dalle più grandi, il reclutamento che si ha con la stimolazione elettrica è invertito. Per questa ragione si sono sviluppate delle tecnologie che permettono di reclutare prima le fibre piccole e poi le più grandi, utilizzando diverse forme d'onda per la stimolazione. Dato che λ^2 dipende dalle proprietà elettriche dell'assone, è possibile prevedere che le fibre con una maggiore resistenza di membrana o minore resistenza assoplasmatica, abbiano anche una soglia più bassa.

DERIVATA SPAZIALE DEL CAMPO ELETTRICO

La prima derivata spaziale (o la seconda derivata spaziale del potenziale lungo il nervo) è responsabile dell'eccitazione elettrica del nervo. Infatti, per avere una eccitazione, è necessario che la seconda derivata spaziale sia diversa da zero. Un assone con una distribuzione di potenziale linearmente decrescente non può essere eccitato nonostante la presenza di un'ampia differenza di potenziale nella sua lunghezza. Ciò è dovuto al fatto che una distribuzione di potenziale lineare genera un campo elettrico costante la cui derivata spaziale è zero.

FUNZIONE DI ATTIVAZIONE

Il termine della seconda derivata spaziale riguardante il generatore di tensione equivalente è anche definita come *funzione di attivazione*

$$f_{ummy} = \frac{d^2 V_e}{dx^2} \quad (30)$$

Tale funzione può essere valutata conoscendo il potenziale extracellulare e può essere usata per determinare la localizzazione del sito di eccitazione. Per fibre non mielinate, la funzione di attivazione non contiene informazioni sull'assone stimolato. Nel caso, invece, di fibre mielinate, dove il potenziale è valutato ai nodi di Ranvier, la funzione di attivazione diventa:

$$f_{my} = \frac{\Delta^2 V_e}{\Delta x^2} \quad (31)$$

Questa equazione contiene informazioni implicite circa il diametro, dato che la distanza L tra 2 nodi di Ranvier successivi è direttamente proporzionale al diametro della fibra D ($L=100 \times D$). La dipendenza dal diametro può essere resa esplicita, come mostrato nell'Eq.29.

FUNZIONE DI TRASMISSIONE NETTA

Il generatore di tensione equivalente o la funzione di attivazione rappresentano solo la funzione forzante del modello elettrico dell'assone. Il potenziale elettrico transmembrana è determinato dalla somma delle correnti che scorrono a tutti i nodi. Una funzione di trasmissione netta che tenga conto sia del termine forzante a ogni nodo che della redistribuzione passiva dalla sorgente a tutti gli altri nodi, è stata definita e ritenuta utile per prevenire accuratamente la soglia di eccitabilità per ogni campo applicato.

RELAZIONE TRA CORRENTE E DISTANZA

La quantità di corrente richiesta per attivare una fibra di un determinato diametro dipende sia dalla sua geometria che dalla sua distanza dall'elettrodo: più è lontana la fibra, minore è la tensione lungo la fibra perciò è richiesta una corrente maggiore per raggiungere la soglia. Questo effetto è illustrato in Fig.9 per fibre mielinate dove è graficata la distanza come funzione dell'ampiezza della corrente di soglia. Con una corrente di 1 mA, tutte le fibre, entro 2 mm, vengono attivate. La relazione tra corrente e distanza, calcolata per una fibra di 10 μm è mostrata da dati sperimentali in Fig.9 (linea tratteggiata). Tale relazione è lineare solo per distanze piccole mentre per distanze di circa 1 mm, raddoppiando la distanza è necessaria una corrente 4 volte maggiore.

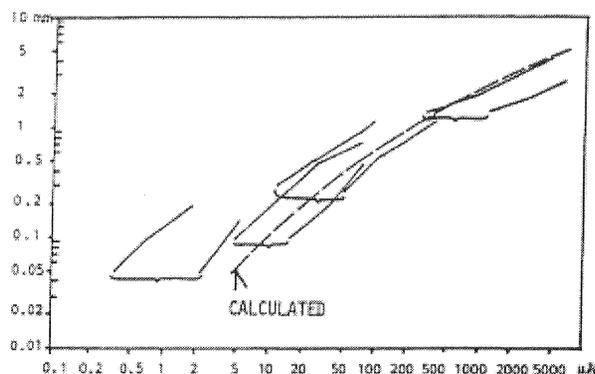


Fig 9. Relazione corrente-distanza per una stimolazione catodica monopolare di assoni mielinati. La distanza tra assone e elettrodo è raffigurata come funzione dell'ampiezza della corrente di soglia. La linea tratteggiata indica tale relazione calcolata per una fibra di 10 μm stimolata con pulsazioni di 200 μs .

CAMPO LONGITUDINALE E TRASVERSALE

Il generatore di tensione equivalente è proporzionale alla seconda derivata spaziale del potenziale presente in ogni punto lungo l'assone. È importante notare che la componente responsabile dell'eccitazione del nervo è quella longitudinale. Per questo motivo se gli elettrodi sono posizionati longitudinalmente rispetto alla fibra generano uno stimolo più efficace, dato che si genera una componente longitudinale di campo elettrico maggiore. Al contrario, posizionando trasversalmente gli elettrodi (da ciascun lato dell'assone), è richiesta una corrente più alta per raggiungere la soglia perché la componente maggiore del campo non contribuisce all'eccitazione del nervo (Fig. 10a).

BLOCCO ANODICO E CATODICO DI BORDO

Come dimostrato dalla relazione tra corrente e distanza, l'intensità di corrente richiesta per eccitare un nervo diminuisce con la distanza. Ciò non è interamente vero per la stimolazione catodica. Quest'ultima produce una depolarizzazione della membrana sotto l'elettrodo e una iperpolarizzazione ad entrambi i lati di esso (Fig. 7b). All'aumentare della corrente applicata, aumenta anche l'iperpolarizzazione che può bloccare la propagazione del potenziale d'azione lungo l'assone. Questo effetto è definito *blocco anodico di bordo* ed è mostrato in Fig. 10b. È possibile individuare tre regioni attorno all'elettrodo, ognuna delle quali dà risposte differenti. La prima regione è sferica, attorno all'elettrodo, ed in questa zona non si origina alcuna eccitazione per la presenza del blocco di bordo; la seconda regione contiene le fibre eccitate; la terza regione è più lontana, il potenziale è sottosoglia perciò non si generano potenziali d'azione.

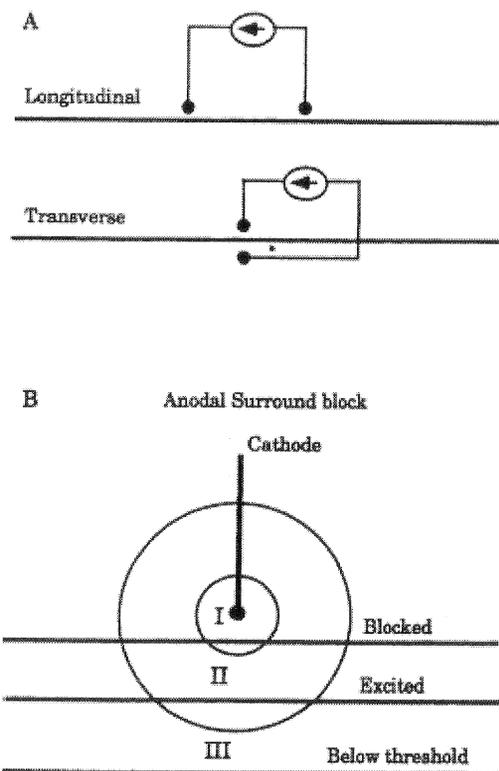


Fig. 10. (A) Posizionamento dell'elettrodo longitudinale e trasversale. (B) blocco anodico di bordo

Una descrizione più accurata del meccanismo di blocco anodico e catodico è qui di seguito riportata. Una singola fibra, come ad esempio un assone o una fibra muscolare, può essere usata per illustrare diversi meccanismi di stimolazione elettrica. Le fibre possono essere corte o lunghe, dritte o curve, uniformi o non uniformi. Iniziamo la nostra discussione con il caso più semplice: la fibra lunga, dritta e uniforme. L'equazione che governa la distribuzione spaziale e temporale del potenziale transmembrana sottosoglia, V_m , quando è applicato un campo elettrico è:

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} - \tau_m \frac{\partial V_m}{\partial t} - V_m = -\lambda^2 \frac{\partial E_x}{\partial x} \quad (31bis)$$

dove τ è la costante di tempo della membrana, λ è la costante di spazio della fibra, E_x è la componente del campo elettrico, essa è parallela all'asse della fibra (x). La parte sinistra dell'equazione 31bis è convenzionalmente l'equazione di cavo unidimensionale (1-D), con nella parte destra un termine chiamato funzione di attivazione. Qui è scritto come $-\lambda^2 \frac{\partial E_x}{\partial x}$ ma, in assenza di campi magnetici varianti nel tempo

può essere espressa come $\frac{-\lambda^2 \partial^2 V_e}{\partial x^2}$ dove V_e è il potenziale extracellulare.

Per una stimolazione statica con un potenziale extracellulare che varia poco oltre la costante di spazio, il secondo e terzo termine della parte sinistra dell'equazione 31bis sono trascurabili. Il potenziale transmembrana è dunque dovuto alla funzione di attivazione. Per brevi impulsi o quando la scala di variazione della distribuzione del potenziale extracellulare è minore o uguale alla costante di spazio, la distribuzione del potenziale transmembrana risultante può essere un po' diversa dalla funzione di attivazione, in questo caso per determinare V_m consideriamo l'intera equazione di cavo.

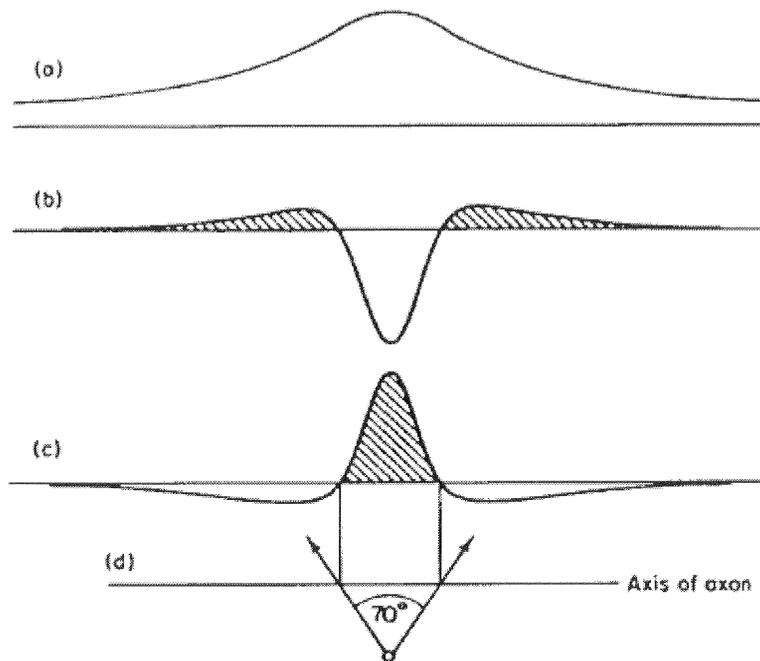


Fig 10bis. La funzione di attivazione durante la stimolazione elettrica. (A) Potenziale extracellulare calcolato lungo una fibra prodotto da un elettrodo sferico unipolare, e funzione di attivazione per stimolazione (B) anodica e (C) catodica. Area oscurata: regione dove ci si aspetta la depolarizzazione. (D) Posizione dell'elettrodo a confronto con la fibra.

La Figura 10bis mostra il potenziale extracellulare e la funzione di attivazione lungo la fibra prodotta da una corrente statica applicata attraverso un elettrodo extracellulare. Se l'elettrodo è catodico (Figura 10bis/c), vicino a questo la fibra è fortemente polarizzata, ma, lontano dal catodo noi osserviamo due regioni iperpolarizzate, chiamate anodi virtuali. La depolarizzazione produce l'eccitazione che dunque inizia direttamente sotto il punto di applicazione dell'elettrodo catodico. Se l'elettrodo è anodico (Figura 10bis/b) allora vicino a questo la fibra è iperpolarizzata, ma noi osserviamo due aree depolarizzate chiamate catodi virtuali. L'eccitazione anodica parte dal catodo virtuale. Durante la stimolazione catodica l'eccitazione inizia vicino al catodo con una forza dello stimolo relativamente piccola mentre nella stimolazione anodica l'eccitazione prodotta dal catodo virtuale necessita di uno stimolo con forza relativamente alta. Questi risultati sono facilmente spiegabili analizzando la distribuzione della funzione di attivazione. Il rapporto del valore massimo della funzione di attivazione del catodo e dell'anodo è circa 5 a 1. Se l'elettrodo è posizionato molto vicino alla fibra il rapporto tra la forza dello stimolo di soglia del catodo e dell'anodo è anch'essa circa 5 a 1.

L'anodo virtuale può aumentare durante la stimolazione catodica e influenzare la dinamica del potenziale d'azione. Per esempio, un potenziale d'azione non può propagarsi attraverso una regione che è iperpolarizzata da un potenziale maggiore di 50 mV. Se lo stimolo è abbastanza forte un potenziale d'azione che è eccitato vicino al catodo può essere bloccato dall'anodo virtuale. Questo effetto fu osservato sperimentalmente da Ranck e spiegato da Ungar, che modificò la funzione di attivazione circondando il catodo con un manicotto isolante (Figura 10ter). Dal momento che Ungar non metteva il catodo al centro dell'isolante (Figura 10ter) l'anodo virtuale da una parte dell'isolante era più forte che dall'altra. Si può trovare un range di ampiezze dello stimolo per cui il potenziale d'azione si blocchi solo dalla parte in cui l'anodo virtuale è più forte e non in quella in cui è più debole. Questo blocco asimmetrico genera un potenziale d'azione che si propaga in una sola direzione, lo sviluppo di questa tecnica di blocco unidirezionale è usata nella FES.

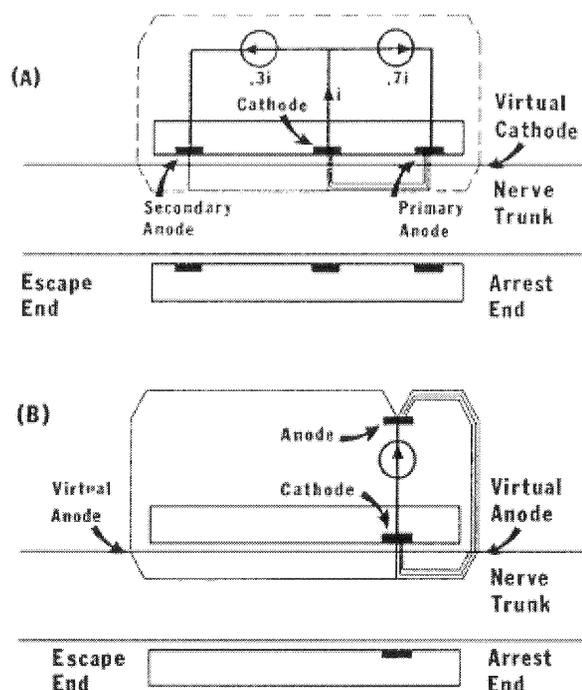


Fig10ter. Blocco unidirezionale alla propagazione del potenziale d'azione. (A) Elettrodo tripolare con manicotto. (B) Disegno semplificato che usa un unico catodo e ciò permette all'anodo di essere "virtuale". Se è scelto un opportuno stimolo di corrente, il potenziale d'azione generato dal catodo potrà essere arrestato dall'anodo virtuale forte ma si propagerà attraverso l'anodo virtuale più debole.

La presenza di un anodo virtuale può anche invertire l'ordine di reclutamento degli assoni motori. Il singolo assone può avere una varietà di diametri. Il fattore λ^2 della funzione di attivazione implica che le fibre di grande diametro sono eccitate più facilmente rispetto a quelle di piccolo diametro, ma le fibre più piccole controllano i movimenti più sottili, perciò una loro stimolazione specifica può portare a un miglior controllo della forza del muscolo. Grazie ai blocchi dell'anodo virtuale si può avere un arruolamento fisiologico. Se lo stimolo è abbastanza forte tutte le fibre (grandi e piccole) sono eccitate dal catodo, ma la propagazione lungo le fibre grandi è più facilmente bloccabile dall'anodo virtuale. Perciò il potenziale d'azione si propaga lontano dall'elettrodo solo nelle fibre più piccole.

Un altro modo per influenzare l'ordine di arruolamento è usare una diversa forma d'onda della corrente. Con questa tecnica è applicato un impulso in precedenza per depolarizzare lentamente l'assone. Questa depolarizzazione sotto la soglia disattiva i canali del sodio così il successivo stimolo troverà la fibra in uno stato refrattario. Le fibre più grandi disattivano più facilmente i canali del sodio così che il secondo stimolo tenderà maggiormente ad eccitare le fibre del diametro più piccolo.

PROPAGAZIONE UNIDIREZIONALE DEL POTENZIALE D'AZIONE

La stimolazione elettrica dei nervi con degli elettrodi, normalmente depolarizza la membrana fino a raggiungere il valore di soglia per cui si generano due potenziali d'azione che si propagano in direzione opposta. Le tecniche di stimolazione si sono sviluppate per generare potenziali d'azione che si propagano in un'unica direzione. Tali tecniche contano sul fatto che una stimolazione bipolare genera una depolarizzazione sotto il catodo e una iperpolarizzazione sotto l'anodo. Aumentando l'iperpolarizzazione relativa rispetto alla depolarizzazione, il potenziale d'azione che si genera sotto il catodo e che scorre verso l'anodo può essere bloccato mentre il potenziale d'azione che si muove in senso opposto può propagarsi.

Curva durata dell'impulso-corrente di soglia

È noto da tempo che solo l'applicazione in alternata e non in continua della corrente di stimolazione può portare all'eccitazione del tessuto. La corrente in continua non può generare eccitazione e con piccole ampiezze può perfino danneggiare significativamente il tessuto.

Sperimentalmente è stato osservato che la relazione tra ampiezza e durata dell'impulso necessario per portare un tessuto eccitabile alla soglia, suggerisce che la carica iniettata sia un parametro molto importante.

(Fig 11). L'ampiezza della corrente di soglia applicata decresce con l'aumentare della durata dell'impulso W

e può essere modellata dalla seguente relazione:
$$I_{th} = \frac{I_{rh}}{1 - e^{-\frac{W}{T}}} \quad (32).$$

La più piccola corrente necessaria per causare l'eccitazione è conosciuta come "Rheobase current" I_{rh} . T è la costante di tempo della membrana dell'assone se stimolata intracellularmente. Per stimolazioni extracellulari T è la costante di tempo ricavata dal valore della resistenza dello spazio extracellulare. La relazione tra ampiezza e durata dell'impulso di corrente è derivabile anche teoricamente usando l'equazione di cavo e assumendo costante la carica totale per produrre l'eccitazione.

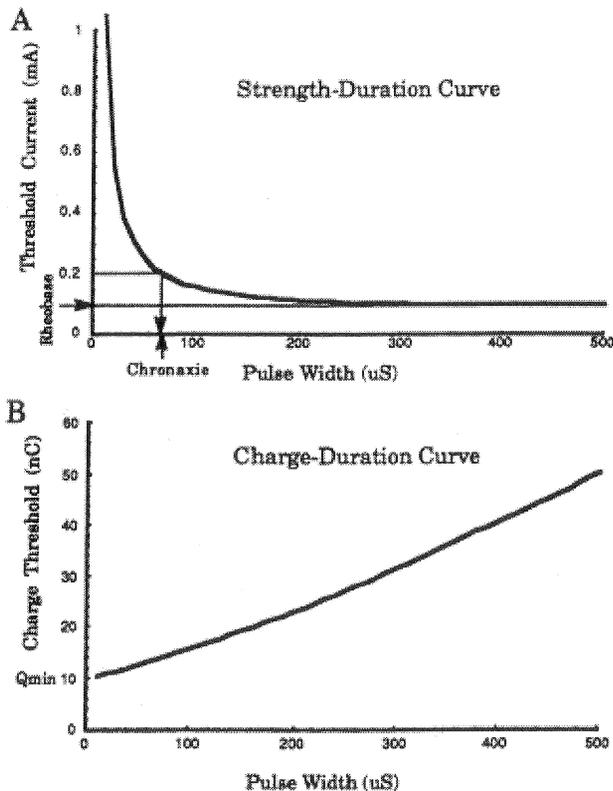


Fig 11. Effetto della durata di un impulso sulla soglia di eccitazione. (A) l'ampiezza della corrente di soglia decresce con la durata dell'impulso. L'effetto è derivabile assumendo alla soglia la carica sul cavo come costante. (B) La carica di soglia iniettata nel tessuto cresce al crescere della durata dell'impulso. Impulsi brevi sono raccomandati per ridurre la carica iniettata.

Curva durata dell'impulso-carica

La carica di soglia iniettata $Q_{th} = I_{th} \times W$ è raffigurata in figura 11b e cresce al crescere della durata dell'impulso W :

$$Q_{th} = \frac{I_{th}W}{1 - e^{-\frac{W}{T}}} \quad (33)$$

L'aumento della quantità di carica necessaria per eccitare l'assone connesso con l'aumento della durata dello stimolo è dovuta al fatto che per impulsi di lunga durata la carica è distribuita lungo l'assone e non partecipa direttamente all'aumento del potenziale di membrana nel sito di eccitazione.

La minima quantità di carica necessaria per la stimolazione si ottiene facendo il limite per W che tende a zero della (33) ed è uguale ad $I_{rh}T$. In pratica questa carica minima può essere raggiunta usando impulsi di corrente di breve durata.

Interruzione anodica

Generalmente l'eccitazione causata dalla corrente di soglia si genera all'inizio dell'impulso, ma per impulsi di corrente sotto-soglia di lunga durata sia anodici che catodici è stato visto sperimentalmente che l'eccitazione

si genera alla fine dell'impulso. Questo effetto è dovuto al fatto che i canali sodio sono voltaggio-dipendenti. Il canale del sodio a riposo è di solito parzialmente inattivo, ma quando la membrana è iperpolarizzata, durante l'impulso di lunga durata, la disattivazione del canale è totalmente eliminata. Subito dopo la fine dell'impulso si genera un potenziale d'azione, dal momento che la barriera di disattivazione ha una costante di tempo lenta rispetto a quella di attivazione e non può rigenerarsi abbastanza velocemente. Questo blocco anodico è stato osservato per entrambi i tipi di stimolazioni (catodica, anodica) ed è prevenibile evitando improvvise interruzioni di corrente. Le forme di impulso che decadono lentamente come quelle esponenziali o trapezoidali sono usate con successo.

ELETTROCHIMICA DELLA STIMOLAZIONE

La conduzione nei metalli è opera degli elettroni mentre nei tessuti dagli ioni. Sebbene siano stati testati meccanismi capacitivi, gli elettrodi non si sono sviluppati abbastanza da poter accumulare abbastanza carica per la stimolazione. Perciò molti elettrodi per la stimolazione si basano su meccanismi faradici all'interfaccia tra metallo e tessuto. Meccanismi faradici necessitano che l'ossidazione e la riduzione prenda parte all'interfaccia.

Questi meccanismi si possono dividere in reversibili e irreversibili. I meccanismi reversibili avvengono vicino al potenziale dell'elettrodo e includono formazioni di ossido riduzioni. I meccanismi irreversibili invece avvengono quando la membrana è lontana dal suo potenziale di equilibrio e includono corrosione e evoluzione di idrogeno o ossigeno. Questo processi irreversibili possono danneggiare sia gli elettrodi che il tessuto alterando la composizione della superficie dell'elettrodo e generando prodotti tossici con cambiamenti di PH nei dintorni del tessuto. Durante l'iniezione di carica, il potenziale dell'elettrodo è modificato da una quantità collegata alla densità della carica. Per mantenere il potenziale dell'elettrodo all'interno di determinati valori producendo solo minimi cambiamenti irreversibili la densità di carica deve essere mantenuta sotto una soglia: la massima densità di carica permessa dipende dal tipo di metallo usato per l'elettrodo, dall'onda di stimolazione, dal tipo di elettrodo usato e dalla posizione di questo all'interno del corpo.

STIMOLAZIONE DEL TESSUTO CEREBRALE

Gli elettrodi possono essere messi sulla superficie del cervello o dentro esso per attivare il sistema nervoso centrale. Gli esperimenti di stimolazioni elettriche con elettrodi di platino posti sulla superficie del cervello indicarono che il danno era prodotto per densità di carica tra 50 e 300 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$ ma che anche la carica totale per fase erano importanti fattori e dovevano essere mantenuti sotto i 3 μC . Elettrodi intracorticali con piccole superfici possono tollerare densità di cariche anche di 1600 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$ e necessitano che la carica per fase rimanga sotto 0,0032 μC

STIMOLAZIONE DI NERVI PERIFERICI

Gli elettrodi utilizzati nei nervi periferici sono di diversi tipi e includono modelli extraneurali come i cuffs a spirale o gli elettrodi elicoidali con contatto sulla superficie del nervo oppure all'interno del nervo stesso. Gli elettrodi intraneurali posso causare notevoli danni perché gli elettrodi sono inseriti direttamente all'interno della fibra. Gli elettrodi extraneurali, al contrario, sono piuttosto sicuri poiché quelli di nuova generazione, siano essi elicoidali o a spirale, hanno la capacità di modificare le proprie dimensioni adattandosi al nervo e con la capacità di dilatarsi senza esercitare compressione. Nuovi elettrodi sono stati progettati per effettuare una stimolazione che recluti solo una piccola porzione del nervo causando danni molto lievi. I danni nella stimolazione periferica del nervo possono essere causati dalla costrizione del nervo, come l'iperreattività e le reazioni irreversibili all'elettrodo.

STIMOLAZIONE DEL TESSUTO MUSCOLARE

Il tessuto muscolare può essere eccitato in modo più efficace con elettrodi collocati sui nervi che innervano il muscolo. Comunque, per determinate finalità, gli elettrodi possono essere collocati direttamente sulla superficie della pelle (stimolazione superficiale), all'interno del muscolo (elettrodi intramuscolari) o sulla superficie del muscolo (elettrodi epimiosiali). La corrente di soglia è, in questi casi, superiore a quella della stimolazione neurale, a meno che l'elettrodo non sia posizionato immediatamente vicino al punto di entrata del nervo. Per questi nervi si utilizza spesso l'acciaio inossidabile, che è sicuro sotto $40\mu\text{C}/\text{cm}^2$, per avvolgere elettrodi intramuscolari

CORROSIONE

La corrosione dell'elettrodo rappresenta un fattore importante perché può causare il danneggiamento dell'elettrodo stesso ma anche del tessuto e una dissoluzione di metallo. Comunque la corrosione si verifica solamente durante la fase anodica della stimolazione e, per questo motivo, può essere evitata utilizzando forme d'onda monofasiche (come mostrato in Fig. 12.b) ed evitando forme d'onda anodiche (Fig. 12.a). Per la maggior parte delle applicazioni, la stimolazione catodica ha una soglia di eccitabilità più bassa di quella

anodica. Sarebbe dunque che la stimolazione catodica sia migliore, sia perché minimizza la corrente da applicare, sia perché evita la corrosione dell'elettrodo. Tuttavia bisogna considerare che, poiché la corrente scorre in un'unica direzione, le reazioni chimiche all'interfaccia non vengono invertite e gli elettrodi sono portati in una regione irreversibile.

DANNI AI TESSUTI

All'interfaccia tra elettrodo e tessuto la forma d'onda applicata può influenzare la soglia di attivazione inoltre può causare la corrosione dell'elettrodo e i danni generati al tessuto.

Gli elettrodi che operano nella regione irreversibile possono causare significanti danni ai tessuti perché i processi irreversibili possono modificare il pH del tessuto circostante e generare dei prodotti tossici. Forme d'onda bifasiche bilanciate sono preferite perché la seconda fase può completamente invertire la carica iniettata nel tessuto. A patto che l'ampiezza della corrente sia piccola, la tensione agli elettrodi può essere mantenuta dentro alla regione reversibile. Le forme d'onda con più carica irreversibile sono quelle che possono indurre danni maggiori. I tessuti possono essere danneggiati anche dalla generazione di un'alta velocità di attività neurale. I meccanismi coinvolti in questo effetto non sono ancora completamente chiari, ma possono determinare danni alla barriera nervo – sangue, ischemia o un'alta richiesta metabolica nei tessuti che porta a modificazioni delle concentrazioni ioniche sia intracellulare che extracellulari.

FORME D'ONDA BIFASICHE

Le comuni forme d'onda bifasiche per elettrodi in acciaio inossidabile o platino usano un impulso catodico seguito da una fase anodica. Un esempio di una forma d'onda quadrata afasica è mostrata in Fig. 12c. Un'altra forma d'onda bifasica frequentemente utilizzata è implementata con un condensatore e dei switches, come mostrato in Fig. 12e. Quest'ultima assicura che la carica sia esattamente bilanciata: un condensatore, infatti, è inserito in serie al tessuto che deve essere stimolato e la carica è iniettata mediante lo scaricamento di questo condensatore. Le forme d'onda catodiche bifasiche hanno una soglia maggiore rispetto alle monobasiche perché la massima depolarizzazione introdotta dall'impulso catodico è attenuata dall'impulso anodico seguente. Una soluzione può essere l'inserimento di un ritardo tra fase catodica e fase anodica (Fig. 12d) che, tuttavia, può ostacolare un cambiamento di carica adeguato e danneggiare l'elettrodo o il tessuto. Un altro metodo è quello di diminuire la massima ampiezza della fase anodica aumentandone la durata (Fig. 12f). Anche questa seconda soluzione può creare danni perché la carica non è invertita in modo sufficientemente rapido seguendo l'impulso catodico. Le diverse forme d'onda mostrate in Fig. 12 sono classificate per i loro effetti dannosi sui tessuti, la corrosione ed il valore di soglia.

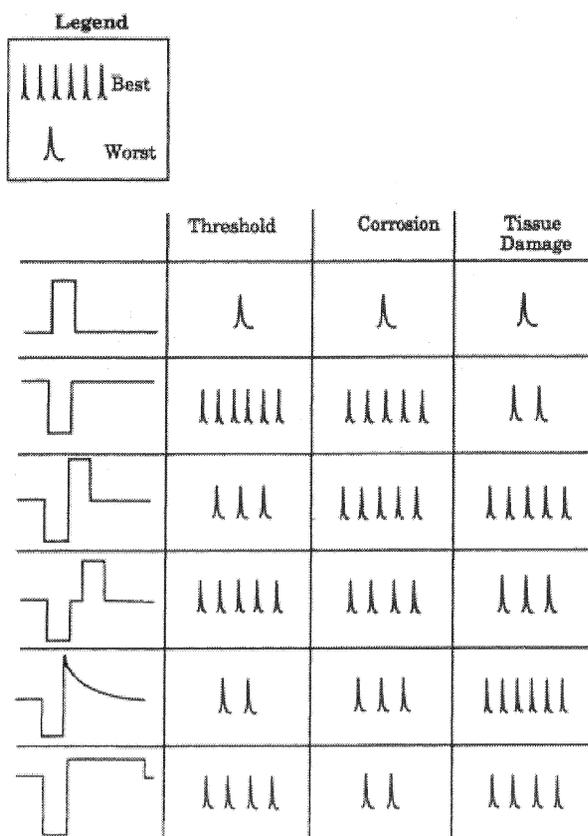


Fig 12. Confronti tra forme d'onda di stimolazione. Le forme d'onda sono ordinate per la loro abilità nel generare piccole soglie di stimolazione, piccoli danneggiamenti del tessuto piccole corrosioni.

STIMOLAZIONE MAGNETICA

La funzione di attivazione descrive anche la stimolazione magnetica delle fibre di nervi periferici. La funzione di attivazione prodotta durante la stimolazione magnetica da una bobina circolare è mostrata in figura 15.

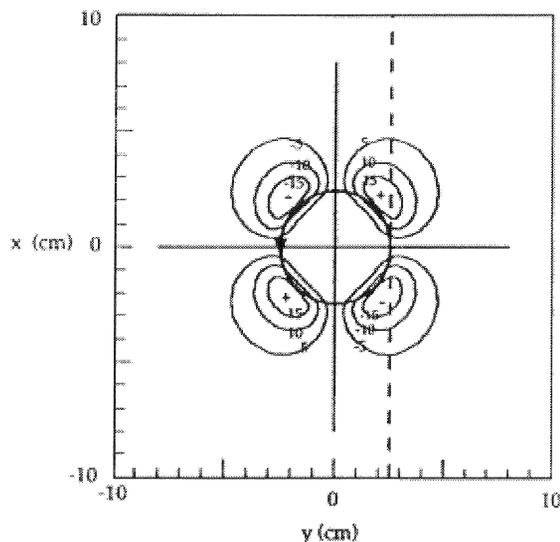


Fig 15. Funzione di attivazione durante la stimolazione magnetica. Grafico di livello della derivata spaziale del campo elettrico nella direzione x ; è raffigurato come funzione della posizione con linee di livello, dando un incremento di 5 mV/cm^2 . Cerchio in neretto= posizione e geometria della bobina; Linea tratteggiata= posizione del nervo; - è il punto di massima depolarizzazione; + il punto di massima iperpolarizzazione

Tipicamente la bobina è tenuta in modo tale che la fibra (linea tratteggiata) giaccia sotto un bordo della bobina (cerchio in neretto). La fibra è depolarizzata dal catodo virtuale (segno meno) ed è iperpolarizzata dall'anodo virtuale (segno positivo) che è separata in Figura 15 da circa 40 mm. La distanza tra l'anodo virtuale e il catodo virtuale dipende dalla distanza del nervo dalla bobina, se il nervo sotto la bobina a una distanza pari a una piccola frazione del raggio della bobina la distribuzione spaziale della funzione di attivazione diventa più complicata. L'anodo virtuale e il catodo virtuale si scambiano quando la polarità della corrente della bobina è opposta, questo predice il risultato di un cambiamento latente del potenziale d'azione se misurato lontano dal luogo dello stimolo.

Stimolazione Del Tessuto Corticale

L'eccitazione transcranica del cervello è una delle più importanti applicazioni della stimolazione magnetica. Sebbene gli elettrodi attaccati al cuoio capelluto possono essere usati per attivare neuroni nel cervello, la resistenza alta del cranio devia la maggior parte della corrente attraverso il cuoio capelluto, facendo una stimolazione elettrica del cervello piuttosto dolorosa e relativamente inefficace. La stimolazione magnetica transcranica, invece è influenzata minimamente dal cranio ed è virtualmente indolore.

Oltre il diverso grado del dolore coinvolto, ci sono altre importanti differenze tra la stimolazione elettrica e magnetica transcranica del cervello. Primo, durante la stimolazione magnetica, la direzione del campo elettrico è approssimativamente tangenziale, cioè, parallela alla superficie interna del cranio. Durante la stimolazione elettrica, comunque il campo elettrico ha sia componenti radiali e tangenziali, ed è completamente radiale sotto l'anodo, dove si pensa che avvenga la stimolazione. Perciò, la stimolazione elettrica transcranica è più adatta ad eccitare neuroni vicino alla superficie interna del cranio, mentre la stimolazione magnetica transcranica è più adatta ad eccitare neuroni all'interno di solchi. Ci sono anche differenze tra stimolazione magnetica e elettrica per quanto riguarda la risposta latente nelle registrazioni elettromiografiche della superficie. La risposta latente nel muscolo che si contrae durante la stimolazione magnetica fu trovata essere 2 ms più lunga di come era nella stimolazione elettrica. Questi ricercatori spiegano i loro risultati suggerendo che stimolazione magnetica attiva neuroni trans-sinaptici, mentre la stimolazione elettrica attiva direttamente neuroni corticospinali, comunque il collegamento tra la differenza di orientamento del campo elettrico e la differenza della risposta latente sono ignoti.

OSSERVAZIONI CONCLUSIVE

La stimolazione elettrica dei tessuti eccitabili è utilizzata da più di un secolo e sono state fatte importanti scoperte circa i meccanismi di interazione tra campi applicati e tessuti e l'elettrochimica all'interfaccia tra elettrodo e tessuto. È ormai chiaro che la stimolazione elettrica è una tecnica efficace per l'attivazione di ogni tessuto eccitabile del corpo e per rimpiazzare danni funzionali. Si è tuttavia coscienti che, se si vuole impiegare la stimolazione elettrica come sostituto delle funzioni naturali, sono necessarie nuove scoperte, in particolare riguardo gli elettrodi e gli effetti. Gli elettrodi, infatti, sono ancora troppo grandi e possono accedere solo ad un numero ridotto di elementi contemporaneamente mentre la scarsa conoscenza dei meccanismi elettrochimici all'interfaccia elettrodo – tessuto non permettono di stabilire e limitare i danni ai tessuti.

BIBLIOGRAFIA

Durand, D. M. "Electric Stimulation of Excitable Tissue ." *The Biomedical Engineering Handbook: Second Edition*. Joseph D. Bronzino Ed., CRC Press, 2000.

Peter J. Besser, Bradley J. Roth, NEW CURRENTS IN ELECTRICAL STIMULATION OF EXCITABLE TISSUES, *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2000. 02:377-97

APPENDICE

MODELLAZIONE DELLA STIMOLAZIONE DI UN ASSONE

Stimolazione di un assone mielinato

Si posizionano sulla pelle due elettrodi caratterizzati da potenziali diversi; tra di essi si genera un campo che attraversa il tessuto adiposo ed arriva fino al tessuto nervoso.

L'impulso altera l'equilibrio ionico di membrana che c'è in condizioni normali e si ha una tendenza alla depolarizzazione. Nei tessuti eccitabili, in particolare, esiste un valore di soglia che, se superato, innesca la propagazione di un potenziale d'azione. Questo potenziale d'azione si propaga di cellula in cellula, sia in una direzione che nell'altra rispetto al punto in cui si è generato. Il campo che si genera può essere controllato sia in tensione che in corrente.

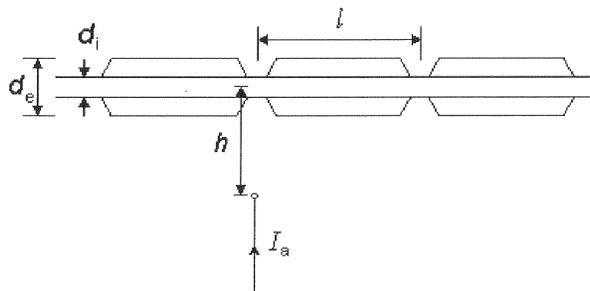


Fig 1. Sorgente puntiforme di corrente I_a che giace a distanza h da una singola fibra mielinata. Un nodo di Ranvier è assunto allineato al monopolo. La distanza intraradiale l è collegata al diametro d_e della mielina dalla relazione $l = 100 \cdot d_e$

Modello elettrico equivalente

Vorremmo ottenere una equazione differenziale che descriva la variazione del potenziale durante la stimolazione. La schematizzazione elettrica che si può fare è un parallelo di una resistenza ed un condensatore in corrispondenza dei nodi.

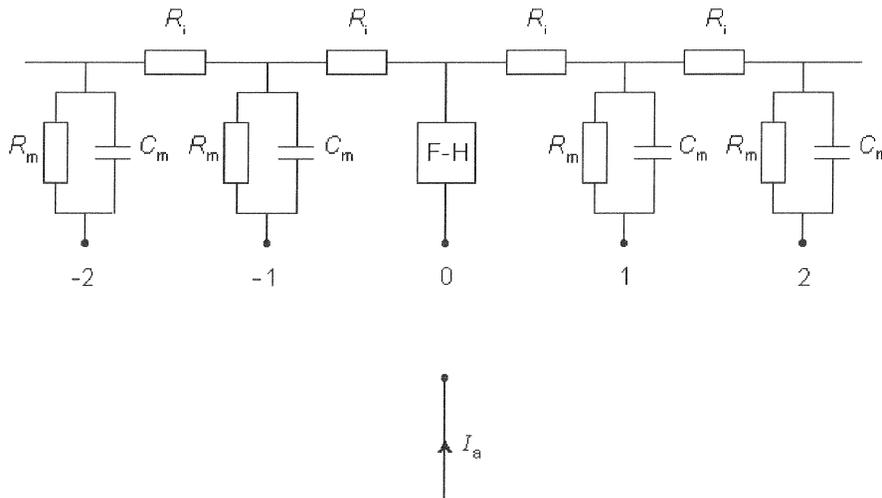


Fig 2. Modello elettrico di una fibra mielinata stimolata da una sorgente puntiforme di corrente di modulo I_a . Il nodo direttamente sottostante la sorgente è chiamato "nodo 0" e la sua membrana è modellata dall'equazione di Frankenhauser-Huxley (F-H). I nodi laterali sono assunti sotto la soglia e rappresentati da una resistenza e una capacità parallele. La resistenza intracellulare internodale totale è R_i

Facciamo il bilancio delle correnti in corrispondenza di un nodo elettrico (l'n-esima cellula). Il pedice o indica l'esperto della cellula (o=out) mentre il pedice i ne indica l'interno (i=in). La corrente entrante nel nodo n vale:

$$i_1 = \frac{V_{n-1} - V_n}{r_i} \quad (1)$$

Mentre al nodo successivo si ha:

$$i_2 = \frac{V_n - V_{n+1}}{r_i} \quad (2)$$

La tensione di membrana V_m è data dalla differenza tra tensione interna ed esterna al nodo n :

$$V_{m,n} = V_{i,n} - V_{o,n} \quad (3)$$

Si applica allora la legge di Kirchoff:

$$i_{m,n} = \frac{V_{i(n-1)} - V_{in}}{r_i} - \frac{V_{in} - V_{i(n+1)}}{r_i} = \frac{1}{r_i} (V_{i(n-1)} - 2V_{in} - V_{i(n+1)}) \quad (4)$$

Inoltre, nel ramo del nodo, si ha che la corrente vale:

$$i_{m,n} = \frac{V_{in} - V_{on}}{R_m} + C_m \frac{dV_{m,n}}{dt} \quad (5)$$

Le due equazioni si possono eguagliare con $V_i = V_o + V_m$:

$$\frac{dV_m}{dt} = \frac{1}{C_m} \left\{ \frac{1}{r_i} [V_{m(n-1)} - 2V_{m,n} - V_{m(n+1)} + V_{o(n-1)} - 2V_{on} - V_{o(n+1)}] \right\} - \frac{V_{in} - V_{on}}{R_m} \quad (6)$$

L'equazione è risolvibile con le condizioni al contorno.

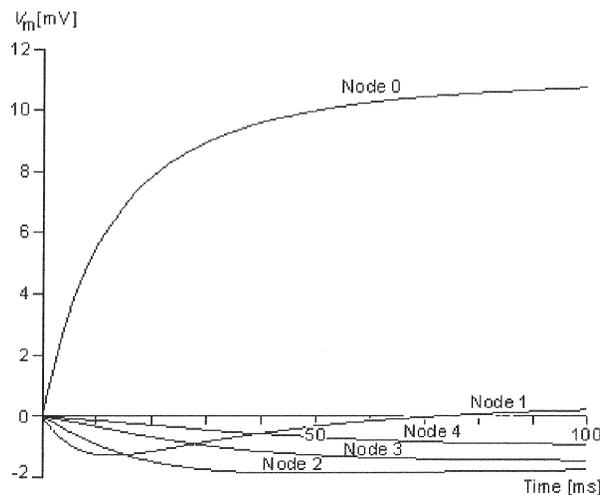


Fig 3. Risposta del nodo centrale ($n=0$) e dei quattro nodi laterali adiacenti quando eccitati da una sorgente puntiforme con un gradino di corrente di 0,1 mA, posta a 1 mm dalla fibra.

Si nota che in corrispondenza del nodo stimolato (nodo 0) si ha una depolarizzazione, per gli altri una iperpolarizzazione. Un andamento singolare si nota per il nodo 1 (quello vicino al nodo stimolato). Questi andamenti si possono spiegare con semplici considerazioni sulle correnti. In corrispondenza del nodo 0 il valore di V_m è positivo (poiché calcolato come $V_i - V_o$) allora la corrente è uscente. Per tutti gli altri nodi, poiché V_m è negativa, il verso della corrente sarà entrante.

L'inversione che si verifica al nodo 1 è dovuto a fenomeni di carica e scarica del condensatore.

Supponiamo che la corrente applicata generi un campo inferiore alla soglia di stimolazione:

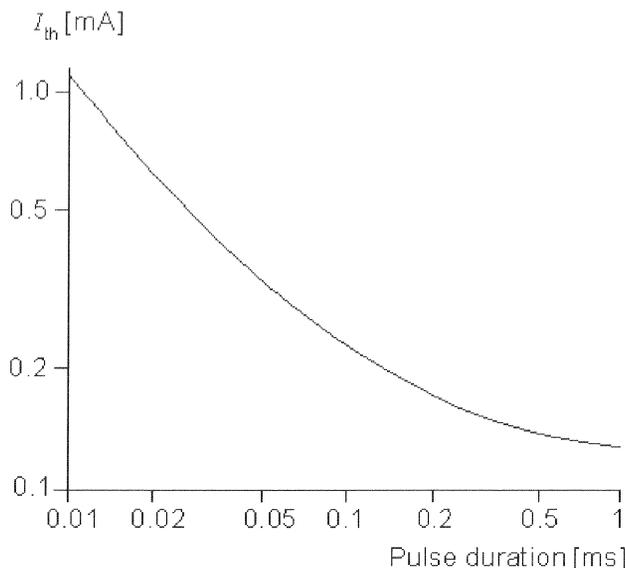


Fig 4. Grafico durata dell'impulso-corrente di soglia che produce l'attivazione di una fibra mielinata di diametro di 20 μm distante 1 mm da una sorgente di corrente puntiforme.

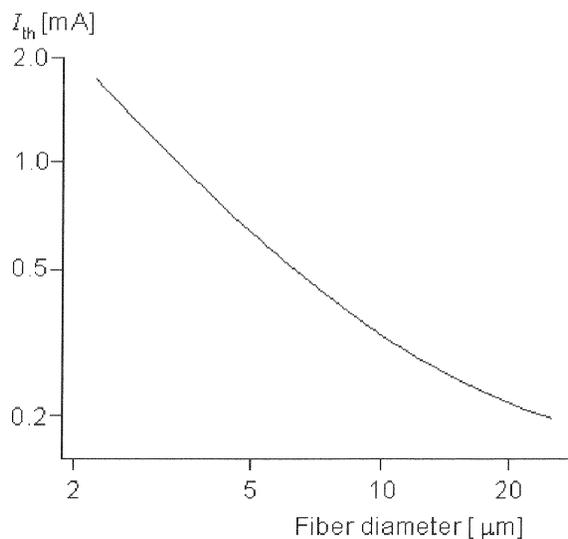


Fig 5. Grafico diametro della fibra-corrente di soglia per una sorgente di corrente puntiforme posta a 1 mm dalla fibra.

Si possono fare due osservazioni:

1. all'aumentare della durata dell'impulso, la soglia diminuisce. In effetti, fornendo stimoli rapidi, anche di breve durata, si ha comunque la possibilità di innescare dei potenziali d'azione
2. più è grande il diametro della fibra, minore è la soglia di attivazione. Infatti si ha che $R=\rho l/s$ per cui la resistenza è inversamente proporzionale alla superficie della fibra e il segnale si propaga con maggiore facilità.

Stimolazione di un assone non mielinato.

Per fibre *senza rivestimento mielinico*, si può discretizzare il problema considerando un tratto Δx di fibra (si fa una schematizzazione a parametri concentrati in cui si considera un tratto arbitrario di lunghezza).

Per ogni unità di lunghezza si ha un valore di r_i , R_m e C_m .

In ogni segmento il bilancio di corrente per unità di lunghezza è:

$$(i_m \Delta x)_n = \frac{1}{r_i \Delta x} [V_{i(n-1)} - 2V_{in} + V_{i(n+1)}] \quad (7)$$

$$(i_m \Delta x)_n = \left[C_m \frac{\partial V_{mn}}{\partial t} + i_{nl} \right] \Delta x \quad (8)$$

Le due equazioni possono essere unite e raccogliendo si ottiene la seguente eq.:

$$\frac{dV_{mn}}{dt} = \frac{1}{Cm} \left\{ \frac{1}{r_i \Delta x} [V_{m(n-1)} - 2V_{mn} - V_{m(n+1)} + V_{o(n-1)} - 2V_{on} - V_{o(n+1)}] - i_{ml} \right\} \quad (9)$$

Se $\Delta x \rightarrow 0$ allora le espressioni con V diventano delle derivate seconde parziali:

$$\frac{dV_{mn}}{dt} \cong \frac{1}{Cm} \left\{ \frac{1}{r_i} \cdot \frac{\partial V_m^2}{\partial x^2} + \frac{1}{r_i} \cdot \frac{\partial V_o^2}{\partial x^2} - \frac{V_{mn}}{R_m} \right\} \quad (10)$$

BIBLIOGRAFIA

Jaakko Malmivuo, Robert Plonsey, "Bioelectromagnetism-Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields", OXFORD UNIVERSITY PRESS 1995