

DETERMINARI TEORETICE SI EXPERIMENTALE PRIVIND STIMULAREA MAGNETICA A MADUVEI SPINARI

Grant CNCSIS: PD_611 / 2010

Director grant: Laura DARABANT
Universitatea Tehnica din Cluj-Napoca

Descrierea științifică a proiectului:

Scopul principal urmarit

Proiectul de fata isi propune modelarea si implementarea unor procedee de stimulare pe cale magnetica in vederea tratarii unor bolnavi afectati de paralizie a membrelor inferioare. Se urmareste, in principal, stimularea zonei lombare a coloanei vertebrale in vederea activarii structurilor nervoase ce controleaza miscarea picioarelor.

Importanta si relevanta continutului stiintific.

Motivatia initiala a acestui proiect consta in asistarea pacientilor cu paralizie, care nu-si mai pot misca deloc sau foarte putin membrele inferioare, prin stimularea, atat pe cale electrica cat si magnetica, a zonei lombare a maduvei spinarii si generarea unui tipar locomotor lombar.

Inaintea implementarii practice a unui asemenea dispozitiv este necesara desfasurarea unei activitati sustinute de cercetare si testare, care va conduce la imbogatirea cunostintelor actuale existente in domeniul medical, al electrotehnicii, al metodelor numerice si informaticii, reprezentand prin aceasta un **proiect de cercetare interdisciplinar**, cu un impact semnificativ asupra sanatatii. Cercetarea va fi condusa inspre implementarea metodelor numerice in determinarea campului electric indus in tesutul maduvei spinarii in timpul stimulării si evaluarea raspunsului nervos la aplicarea acestor stimuli. Data fiind complexitatea geometriei problemei (tesutul uman este extrem de neomogen), singura metoda de a obtine o estimare cat mai precisa a acestui camp electromagnetic consta in implementarea metodelor numerice in vederea determinarii acestui camp (Metoda Elementului Finit – MEF, Metoda Diferentelor Finite – MDF, etc.)

O leziune severa a maduvei spinarii poate determina pierderea partiala sau totala a functionalitatii fibrelor nervoase motoare descendente de la creier pana in zona lombara a maduvei spinarii, responsabila de activarea muschilor membrelor inferioare. Rezultatul consta in pierderea controlului asupra miscarilor voluntare, a abilitatii de a sta in picioare sau de a merge. Totusi, in zona lombara a maduvei spinarii (aflata sub zona leziunii) exista centrii locomotori care au proprietatea inerenta de a controla miscarile mersului.

La Universitatea de Medicina din Viena s-a format un colectiv de studiu in domeniu, condus de catre profesorul Milan R. Dimitrijevic. Cercetatorii austrieci au reusit sa puna in evidenta faptul ca stimularea electrica a zonei lombare a maduvei spinarii cu electrozi implantati in spatiul epidural (in interiorul canalului vertebral – figura 1, dar in afara maduvei) poate determina miscari functionale la indivizi caracterizati de absenta totala a controlului motor din partea creierului. Ei au demonstrat ca “circuitele” locomotoare umane situate in zona lombara raspund la stimularea electrica cu o frecventa constanta (25-50Hz) – fara sa existe un anumit tipar de stimulare – cu generarea unor miscari asemanatoare mersului (de flexie si extensie alternativa) sau de extensie proprie posturii stand in picioare. Totusi, natura invaziva a metodei (implantarea electrozilor in zona epidurala presupune o interventie chirurgicala) limiteaza aplicabilitatea metodei in practica reabilitarii [15,16,18, 23-25].

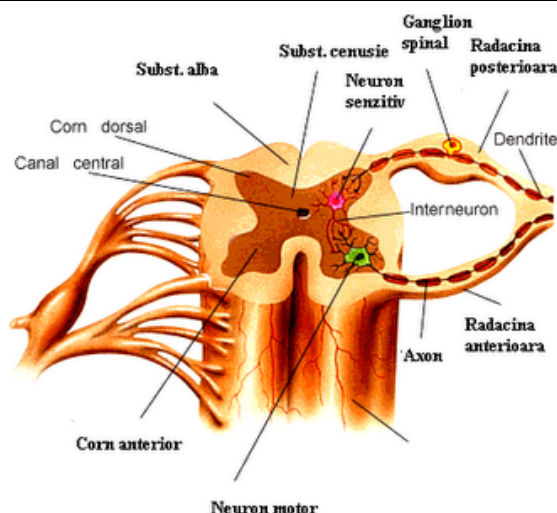


Figura 1: Anatomia coloanei vertebrale și măduvei spinării

Cercetările mai recente au dezvoltat o metodă de stimulare electrică neinvazivă, bazată pe folosirea electrozilor de suprafață [12-14, 17, 19-22], utilizați în mod curent în fizica medicală. Ca și în cazul electrozilor implantați, s-a demonstrat că de fapt, datorită geometriei zonei anatomice studiate și a proprietăților electrice ale fluidelor anatomice, nu se activează cornurile dorsale ale măduvei spinării, ci rădăcinile nervoase posterioare situate în zona lombară. Totuși, prin această metodă neinvazivă nu se poate obține același efect ca și în primul caz, întrucât intensitatea stimulului aplicat ar trebui să depășească pragul suportabil de către pacient. De aceea, studiile în domeniu continuă în vederea neuromodulării funcțiilor zonei lombare a măduvei pentru a facilita activitățile motorii, inclusiv postura și mersul la persoane paralizate, utilizând tehnici neinvazive. Una din aceste tehnici, care poate produce efectele dorite este cea de **stimulare magnetică**, care pe lângă avantajul de a fi neinvazivă, ar putea stimula direct măduva spinării întrucât **campul electromagnetic poate traversa și straturi cu rezistivitate ridicată, cum ar fi osul vertebral**.

Stimularea pe cale magnetică conduce la producerea unui potențial de acțiune în celulele excitabile prin crearea unui curent care determină ioni încărcați cu sarcină electrică să traverseze membrana celulară. Fenomenul fizic al **stimulării pe cale magnetică** a pătruns recent în neurologie [Polson, 1982]. Acesta se bazează pe inducerea unui curent electric în țesutul nervos datorită plasării unei bobine parcurse de un curent electric variabil în timp în apropierea fibrei de stimulat. Principiul este prezentat în figura 2:

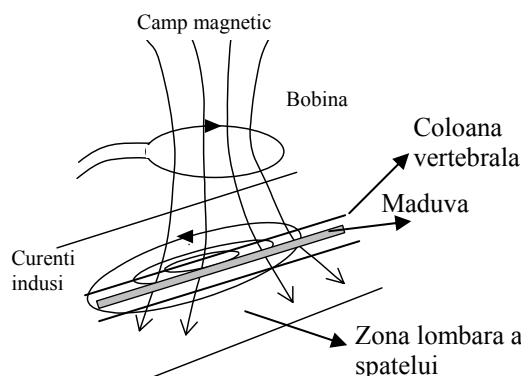
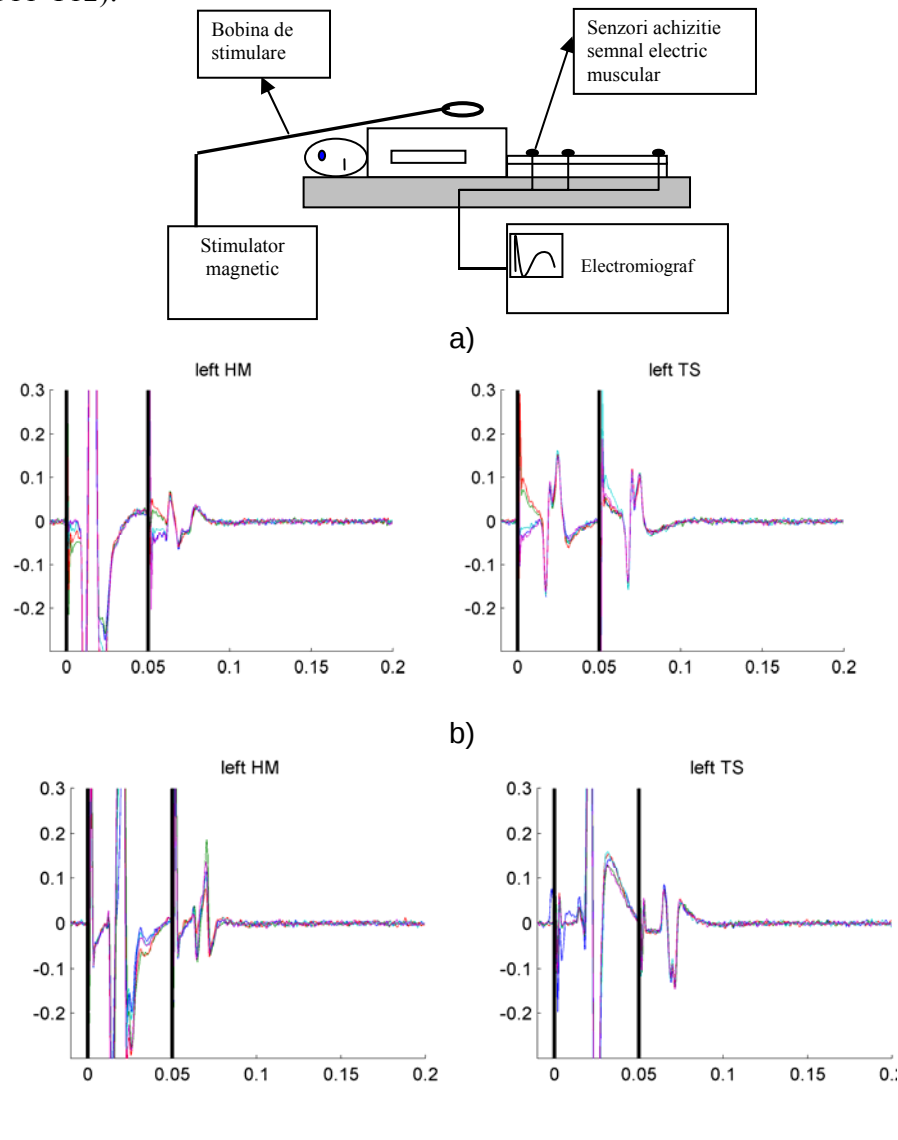


Figura 2: Aplicarea legii lui Faraday pentru stimularea magnetică a fibrelor nervoase

În ultimii ani, interesul pentru stimularea pe cale magnetică a crescut considerabil, întrucât aceasta și-a dovedit utilitatea și aplicabilitatea atât ca *instrument de diagnostic* cât și de *tratament* [8]. Pentru studiul care face obiectul acestui contract de cercetare, testările preliminare ale metodei de stimulare magnetică a zonei lombare pun în evidență o concordanță promitoare a rezultatelor obținute prin această metodă față de cele obținute prin stimularea electrică a aceleiași zone. Experimentul prezentat în figura 3 a fost realizat împreună cu cercetători de la Universitatea

de Medicina din Viena, a caror experienta in domeniul stimulării electrice este extrem de consistenta [16-25]. Figura 3-a) explica principiul experimentului: se plaseaza o bobina de stimulare in zona lombara (in cazul de fata, s-a folosit o bobina circulara, plasata in zona vertebrei T12). Impulsul nervos generat in aceasta zona este condus prin intermediul traseelor nervoase din corp pana in zona picioarelor, comandand contractii musculare ale membrelor. Raspunsul muscular inregistrat cu ajutorul unui electromiograf in zona muschilor Hamstring si Triceps surae este reprezentat in figura 3-b). Figura 3-c) reprezinta inregistrarea raspunsului acelorasi muschi, pentru acelasi pacient, in cazul stimulării electrice a zonei lombare (vertebrele T11-T12).



c)

Figura 3: Experiment realizat in vederea determinării raspunsului muscular pentru muschii HM si TS in cazul stimulării magnetice (b) si respectiv electrice (c) a zonei lombare

Figura 4 reda cea mai simpla configuratie a unui mecanism de stimulare pe cale magnetica: bobina de stimulare este plasata intr-un plan paralel cu mediul tisular, aproximat la forma unui semispatiu conductor - considerat omogen, iar structurile neuronale de excitat sunt inglobate in acest mediu. Se prezinta, de asemenea, modelul cablului pentru fibra nervoasa, in care proprietatile membranei celulare sunt modelate ca un circuit electric echivalent cu parametri distribuiti.

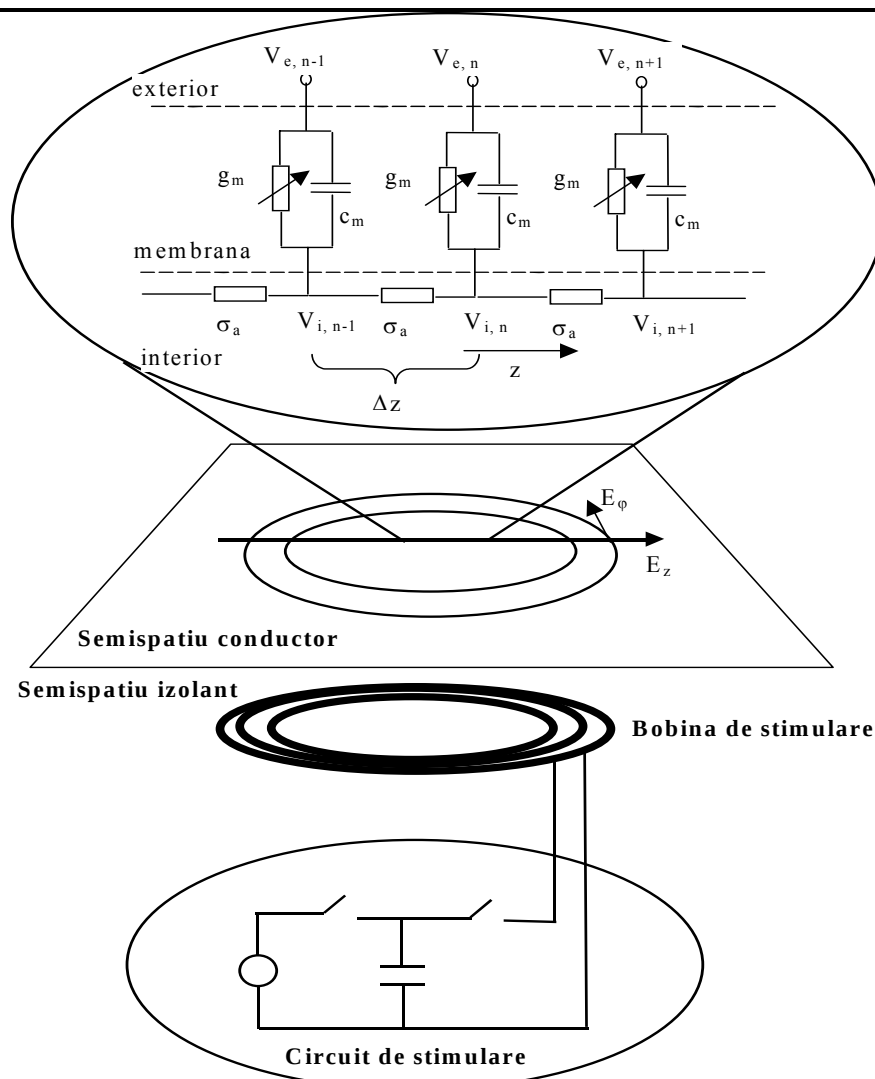


Figura 4: Circuitul de stimulare [11]

Modelarea stimulării magnetice a fibrelor nervoase poate fi realizată printr-o combinație de 3 pași: Calculul distribuției spațiale a câmpului electric indus prin variația în timp a câmpului magnetic produs de solenoida bobinei. Distribuția câmpului electric depinde de geometria bobinei, iar determinarea sa prin calcul se poate efectua utilizând metodele de analiză a câmpului electromagnetic [1], [2, 3].

Calculul distribuției în timp a câmpului de stimulare se bazează pe determinarea curentului de regim tranzitoriu al circuitului sursă. Bobina este excitată de circuitul de stimulare, care mai conține: condensatorul – element de stocare a energiei electrice de la sursă – precum și comutatoarele ce controlează încărcarea și descărcarea condensatorului. Câmpul magnetic variabil în timp – datorat curentului care circula prin bobina în timpul descărcării condensatorului – produce câmpul electric indus în mediul conductor.

Modelarea materiei neuronale utilizând structurarea pe compartimente și reprezentând proprietățile membranei prin intermediul unei scheme electrice echivalente. Modelul și ecuațiile cablului depind de aspectul fibrei nervoase (mielinizată sau nemielinizată).

Mediul biologic modelat, relativ la aplicația medicală propriu-zisă, poate avea diverse forme idealizate: semispațiu conductor - pentru torace sau spate, cilindru - în cazul membrilor, sferă - în cazul capului. În funcție de complexitatea modelului, determinarea câmpului electromagnetic indus în țesut se realizează analitic sau numeric.

Variația temporală a câmpului electric indus poate fi separată de cea spațială. Acest fapt porneste de la premisa că țesutul este pur rezistiv, ceea ce reprezintă o aproximare corectă la frecvența de operare considerată. Caracteristica temporală a câmpului indus este descrisă de viteza de variație a curentului din circuitul de stimulare, depinzând deci de parametrii acestuia (stimulatorul poate fi modelat ca un circuit

RLC serie – vezi fig. 4). Efectul distributiei spatiale si temporale a campului indus poate fi determinat prin combinarea acestor calcule de camp cu modelele structurilor neuronale, incorporand calculul de camp in “ecuatia cablului”, a carei solutie reprezinta potentialul transmembranar de-a lungul fibrei nervoase.

In ceea ce priveste modelarea fibrei nervoase, ea se realizeaza prin folosirea unei structuri compartimentate. Aceasta modelare depinde si de aspectul structurii neuronale: mielinizata sau nu. In fig. 4 este redat modelul fibrei nemielinizate. Spre deosebire de aceasta structura, nervul mielinizat contine reprezentarea nodurilor Ranvier si a zonei internodale inglobata in teaca de mielina (considerata a fi un strat izolator perfect [McNeal, 1976], sau, in alte articole bibliografice [Frijsn, 1994], un izolator cu pierderi).

Principalele directii de cercetare in domeniu pornesc de la anumite neajunsuri ale tehnicii, constatate experimental. Se aminteste astfel: o slaba focalizare a campului indus, costul ridicat al stimulatorului – nevoit sa produca impulsuri de curent avand intensitati de ordinul kA, pierderi semnificative de energie datorita incalzirii bobinei si un transfer energetic de la stimulator la tesut care se realizeaza cu un randament scazut. **Tendintele** curente de cercetare **pe plan mondial** sunt axate in principal pe:

Design optim al bobinei de stimulare in vederea unui transfer energetic catre tesutul biologic tinta mult imbunatatit, in vederea cresterii puterii de stimulare a structurilor neuronale aflate la mare “adancime” fata de suprafata corpului (prin proiectare) [4-6]

Modernizarea circuitului de stimulare si sporirea eficientei bobinelor de stimulare [10]

Modelarea cat mai fidela a mediului biologic (neliniar si neomogen) in scopul obtinerii unor solutii analitice si numerice precise, care sa se apropie cat mai mult de rezultatele determinate experimental [7-9]

Contributiile teoretice pe care acest proiect urmareste sa le aduca se incadreaza in tendintele de cercetare actuale. Totusi, pe langa simularile computerizate preconizate, si construirea unei bobine de stimulare adecvata acestei aplicatii medicale specifice, setul de determinari experimentale, efectuate prin stimulare magnetica, vor aduce o contributie cuantificabila practic.

Astfel, pentru a creste capabilitatile locomotoare, crearea unui sistem clinic de stimulare neinvaziva, pe cale magnetica, a maduvei spinarii poate deveni un dispozitiv de asistare important in vederea reinvatarii posturii stand in picioare si a mersului. Chiar daca obiectivul final al cercetarilor nu va putea fi atins (recapatarea controlului integral asupra membrelor inferioare), aceasta tehnica poate fi utilizata la antrenarea muschilor neutilizati si mentinerea functionalitatii acestora.

Din punct de vedere medical, neurologii din Clinicile clujene si-au exprimat deja disponibilitatea in testarea acestor dispozitive pe pacienti voluntari. In ceea ce priveste aplicabilitatea practica a metodei descrise, apare evident faptul ca principalii beneficiari sunt institutiile medicale si pacientii pe care acestea ii trateaza. Pana in prezent, recuperarea completa a pacienților care suferă de paralizie în urma secționării măduvei spinării nu a fost posibilă; de aceea orice contribuție în acest sens este deosebit de importantă și ar trebui să fie sprijinită și finanțată!

Bibliografie selectiva:

Esselle K.P., Stuchly M.A. - "Neural Stimulation with Magnetic Fields: Analysis of Induced Electric Fields", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 39, No. 7, p. 693 - 700, 1992

Morega Mihaela, Morega Al. M. – “Procedeu tehnic și model matematic pentru stimularea pe cale magnetică a sistemului nervos”, *Rev. EEA Electrotehnica*, vol. 44, nr. 9-10, p. 14-20, 1996

Morega Mihaela – “Design of coils for magnetic neural stimulation. Efficiency criteria and technical solutions”, *ACTA Electrotehnica*, vol. 41, nr. 1, p. 133-138, 2000

Octavian CRET, Ionut TRESTIAN, Florent DE DINECHIN, **Laura DARABANT**, Radu TUDORAN, Lucia VACARIU, *Accelerating The Computation of The Physical Parameters Involved in Transcranial Magnetic Stimulation Using FPGA Devices*, Romanian Journal of Information Science and Technology, Volume 10, Number 4, 2007, pg. 361-379;

Laura DARABANT, Mihaela PLESA, Dan Doru MICU, Denisa STET, Radu CIUPA, Adrian DARABANT, *Energy Efficient Coils for Magnetic Stimulation of Peripheral Nerves*, IEEE Transactions on Magnetism, vol. 45, nr. 3, 2009, pp. 1690-1693;

- Radu CIUPA, **Laura DARABANT**, Mihaela PLESA, Octavian CRET, Dan D. MICU, *Energy Consideration in Magnetic Coils Design*, Revue Roumaine d'Electrotechnique, 2009, nr.3, pg.
- Ciupa R., *Inginerie medicala. Notiuni introductive*, Casa Cartii de Stiinta, Cluj-Napoca, 2000;
- Laura Cret**, R. Ciupa, Dan D. Micu, Mathematical models for magnetic nerve stimulation, ANCMG Gent, Belgium, May 2003
- Mihaela Plesa, **Laura Cret**, R. V. Ciupa, Magnetic Stimulation – Experimental Study Concerning the Evaluation of Nerve Pathway Integrity, Acta Electrotehnica, Special Issue, 1st International Conference on Advancements of Medicine and Health care through Technology, MediTech Cluj-Napoca, 27-29 septembrie, 2007, ISSN 1841-3323, Vol. 48, No. 4, pp. 335-338;
- Nyenhuis J. Et al., Energy Considerations in the Magnetic (Eddy-Current) Stimulation of Tissues, IEEE Transactions on Magnetics, vol. 27, nr. 1, jan. 1991;
- Nagarajan S. et al., Effects of Induced Electric Fields on Finite Neuronal Structures: A stimulation Study, National Science Foundation grant #BCS91-11503, 2000;
- Szmurlo R., Sawicki B., Starzyński J., Wincenciak S., *FEM Model of Magnetic Vagus Nerve Stimulation Combined with Axon Cable Model*, Warsaw University of Technology, Poland, Proceedings of the IEEE International Conference on Electromagnetic Field Computation, CEFC 2008, Athens, Greece, pp.-573-575;
- Kern H, Hofer C, Mödlin M, Mayr W, Vindigni V, Zampieri S, Boncompagni S, Protasi F, Carraro U., *Stable muscle atrophy in long-term paraplegics with complete upper motor neuron lesion from 3- to 20-year SCI*, Spinal Cord. 2008 Apr;46(4):293-304. Epub 2007 Oct 23;
- Ashley Z, Salmons S, Boncompagni S, Protasi F, Russold M, Lanmuller H, Mayr W, Sutherland H, Jarvis JC., *Effects of chronic electrical stimulation on long-term denervated muscles of the rabbit hind limb*, J Muscle Res Cell Motil. 2007;28(4-5):203-17. Epub 2007 Sep 29;
- Lanmuller H, Ashley Z, Unger E, Sutherland H, Reichel M, Russold M, Jarvis J, Mayr W, Salmons S., *Implantable device for long-term electrical stimulation of denervated muscles in rabbits*, Med Biol Eng Comput. 2005 Jul; 43(4):535-40;
- Mayr W, Hofer C, Bijak M, Rafolt D, Unger E, Sauermann S, Lanmueller H, Kern H., *Functional Electrical Stimulation (FES) of denervated muscles: existing and prospective technological solutions*, Basic Appl Myology. 2002;12(6):287-290;
- Quittan M, Wiesinger GF, Sturm B, Puig S, Mayr W, Sochor A, Paternostro T, Resch KL, Pacher R, Fialka-Moser V., *Improvement of thigh muscles by neuromuscular electrical stimulation in patients with refractory heart failure: a single-blind, randomized, controlled trial*, Am J Phys Med Rehabil. 2001 Mar;80(3):206-14; quiz 215-6, 224;
- Mayr W, Bijak M, Rafolt D, Sauermann S, Unger E, Lanmuller H., *Basic design and construction of the Vienna FES implants: existing solutions and prospects for new generations of implants*, Med Eng Phys. 2001 Jan;23(1):53-60;
- Rakos M, Freudenschuss B, Girsch W, Hofer C, Kaus J, Meiners T, Paternostro T, Mayr W., *Electromyogram-controlled functional electrical stimulation for treatment of the paralyzed upper extremity*, Artif Organs. 1999 May;23(5):466-9;
- Reichel M, Mayr W, Rattay F., *Computer simulation of field distribution and excitation of denervated muscle fibers caused by surface electrodes*, Artif Organs. 1999 May;23(5):453-6;
- Mayr W, Bijak M, Girsch W, Hofer C, Lanmuller H, Rafolt D, Rakos M, Sauermann S, Schmutterer C, Schnetz G, Unger E, Freilinger G., *MYOSTIM-FES to prevent muscle atrophy in microgravity and bed rest: preliminary report*, Artif Organs. 1999 May; 23(5):428-31.
- Minassian K, Persy I, Rattay F, Dimitrijevic MR, Hofer C, Kern H. *Posterior root-muscle reflexes elicited by transcutaneous stimulation of the human lumbosacral cord*. Muscle Nerve. 2007; 35: 327-36.
- Minassian K, Jilge B, Rattay F, Pinter MM, Binder H, Gerstenbrand F, Dimitrijevic MR. *Stepping-like movements in humans with complete spinal cord injury induced by epidural stimulation of the lumbar cord: electromyographic study of compound muscle action potentials*. Spinal Cord. 2004; 42: 401-16.
- Jilge B, Minassian K, Rattay F, Pinter MM, Gerstenbrand F, Binder H, Dimitrijevic MR. *Initiating extension of the lower limbs in subjects with complete spinal cord injury by epidural lumbar cord stimulation*. Exp Brain Res. 2004; 154: 308-26.
- Rattay F, Minassian K, Dimitrijevic MR. *Epidural electrical stimulation of posterior structures of the human lumbosacral cord: 2. quantitative analysis by computer modeling*. Spinal Cord. 2000; 38: 473-89.

Obiectivele, metodologia si rezultatele preconizate ale cercetarii.

Principalul obiectiv al proiectului de cercetare il reprezinta modelarea si testarea unei tehnici noi de tratament: stimularea magnetica a maduvei spinarii in vederea reabilitarii persoanelor cu paralizie a membrului inferior.

In Romania, aceasta tehnica nu a fost deloc aplicata pana in momentul de fata. Pe **plan international**, lucrarile stiintifice studiate mentioneaza diferite studii clinice efectuate prin care se compara efectul stimulării electrice si magnetice functionale asupra pacientilor cu pareza. Totusi, trebuie mentionat faptul ca in articolul [16], elaborat in cadrul Universitatii Ludwig-Maximilians din Munchen, este testata tehnica de stimularea magnetica directa a nervilor periferici ce actioneaza muschii membrului inferior (bobinele sunt plasate pe picioarele pacientului).

Majoritatea tehnicilor expuse se afla inca in stadiu experimental chiar si in strainatate, lucrându-se in continuare la rezolvarea anumitor aspecte tehnice, a caror solutionare o urmareste si proiectul de fata. In acest sens, **obiectivele cercetarii** ce urmeaza a fi intreprinsa pot fi **sintetizate** dupa cum urmeaza:

Calculul distributiei spatiale a campului electric indus in maduva spinarii si tesuturile adiacente prin stimularea magnetica. In acest sens, se urmareste modelarea cat mai fidela a zonei anatomice tinta: semispatiu conductor – modelarea spatelui; doi (sau mai multi) cilindri concentrici – coloana vertebrala si maduva spinarii – in cazul mai multor cilindri concentrici poate fi simulata si prezenta lichidului cerebro-spinal de mare conductivitate, etc...). Modelul ce include neomogenitatile tesutului uman va constitui un pas inainte fata de modelele existente in prezent [1-3, 10].

Modelarea activarii radacinilor nervoase dorsale. Actualizarea modelului cablului prin luarea in considerare a modificarii proprietatilor membranei celulare de-a lungul fibrei nervoase si a ondulatiei naturale a acesteia si utilizarea unei functii de activare (derivata axiale a campului electric indus de-a lungul fibrei nervoase) determinate in cadrul obiectivului precedent.

Atunci cand a fost propus modelul cablului [Hodgkin, Huxley – 1952], [McNeal – 1976], s-au luat in calcul cateva ipoteze simplificatoare, care sa permita trecerea de la structurile nervoase tridimensionale la acest model unidimensional. Reevaluarea acestor ipoteze, in lumina ultimelor determinari experimentale, constituie premisa de plecare in incercarea de a imbunatati acest model.

In primul rand, ondultia naturala a fibrelor nervoase – desi este cunoscuta de aproximativ 200 de ani este in general neglijata. Putinele mentiuni bibliografice ale acestui fapt considera aceasta ondultie ca “o sinusoida de frecventa si amplitudine variabila”, cu lungimea de unda de la 0,1 la 0,4mm [Haninec, 1986], sau o unda sinusoidala, cu lungimea de unda a ondultiei cuprinsa intre 0,1 si 0,3 mm si o amplitudine intre 0,02 si 0,05mm [Zachary, 1993]. Cea mai recenta mentiune bibliografica intalnita in acest domeniu [1] mentioneaza modelarea structurii nervoase pornind de la o fibra perfect dreapta si ajungand treptat la o forma sinusoidala, cu amplitudini ajungand pana la 0,2mm si lungimi de unda variind intre 0,2 si 5mm. Aceasta ondultie este modelata in plan, sugerându-se ca studiu de viitor modelarea fibrei nervoase ca o spirala tridimensionala.

Inglobarea acestei ondultii in modelul cablului duce la scaderea pragului de activare al celulei nervoase de pana la 5 ori fata de modelul clasic [2].

Alte doua ipoteze care se impun a fi reconsiderate sunt legate de modelarea fibrei nervoase ca fiind infinit lunga si avand proprietatile membranei uniforme de-a lungul sau.

Prima ipoteza poate fi desigur considerata corecta in cazul nervilor periferici, intrucat lungimea acestora este mai mare decat cel putin 5 ori distanta dintre fibra si bobina de stimulare. Problema apare atunci cand se studiaza fibre nervoase scurte, sau avand o anumita curbura anatomica, asa cum este cazul nervilor spinali. Astfel, Nagarajan in [7] precizeaza ca este absolut necesara utilizarea unei ecuatii diferentiale suplimentare care sa descrie potentialul transmembranar in zona de curbura.

Cat priveste considerarea proprietatilor membranei ca fiind constante de-a lungul fibrei, [Struijk, 2000] ajunge la concluzia ca pragul de excitare la modele care includ si modificarea parametrilor membranei difera cu pana la 20% fata de modelul standard (pentru variatia unui singur parametru).

Pe cale magnetica, eficientizarea transferului energetic de la bobina de stimulare catre tesutul biologic se realizeaza prin designul optimal al bobinei de stimulare si studierea influentei pe care geometria bobinei o are asupra locului care va fi excitat. Astfel, in proiectul de fata se urmareste proiectarea unor bobine de stimulare in diverse configuratii geometrice, care sa permita o activare usoara a fibrei nervoase. Daca pana acum optimizarea formei bobinei se realiza relativ la valoarea campului electric indus [3, 17],

proiectul de fata isi propune realizarea acestei optimizari relativ la activarea propriu-zisa a fibrei nervoase (fenomen care face obiectul cercetarii, si nu doar un parametru intermediar cum este valoarea si distributia campului electric indus). Desigur, design-ul optimal al bobinei este o problema destul de dificila, ce implica rezolvarea problemei inverse electromagnetice si utilizarea unor algoritmi de optimizare a formei (de tipul algoritmilor genetici).

Studiul comparativ al performantelor diferitor tipuri de stimuloare, prin calculul inductivitativelor, dimensionarea generatorului de impulsuri pentru a obtine o cat mai buna rata de repetitie a stimulului, determinarea energiei electrice consumate de circuit si a energiei magnetice disipata de bobina, controlul incalzirii bobinei. Experienta directorului de proiect in acest domeniu este vasta, acesta aducandu-si contributia si pana in prezent la indeplinirea acestui obiectiv - fapt ce poate fi remarcat prin analiza listei articolelor prezentate si publicate la diverse manifestari stiintifice de prestigiu in domeniul bio-ingineriei [18-20].

Odata stabilita geometria optimala a bobinei de stimulare pentru aceasta aplicatie specifica (lucrarile stiintifice in domeniu [11] sunt unanime in a stipula ca fiecare aplicatie medicala in parte determina configuratia potrivita a aplicatorului, neexistand o solutie universal valabila), proiectul de fata se va axa pe intocmirea proiectului tehnic privind detaliile de executie a acestei bobine. Nu ne propunem sa fabricam in tara aceasta bobina datorita complexitatii procesului de realizare propriu-zis (pozitia spirelor in interiorul bobinei trebuie sa fie precis determinata, astfel incat aceasta sa suporte valorile tranzitorii foarte mari ale curentilor de stimulare si respectiv forte electromagnetice foarte intense ce se manifesta in interiorul bobinei, tinzand spre desfacerea acesteia). Compania Magstim, furnizoarea stimulatorului magnetic pe care Universitatea noastra il are in dotare, pune la dispozitia clientilor sai si posibilitatea de realizare practica a unor asemenea aplicatoare, conform unor specificatii clar intocmite de institutii de cercetare in domeniu. In plus, se asigura astfel compatibilitatea intre stimulatorul deja existent in dotare si bobina fabricata.

O mare parte a timpului alocat acestui proiect de cercetare va fi dedicata experimentarilor practice ale metodei descrise. Directorul de proiect a participat deja la un set de masuratori, efectuat la Cluj, in colaborare cu specialisti in stimularea electrica functionala de la Universitatea de Medicina din Viena. Acest prim experiment realizat a urmarit testarea reactiilor musculare (inregistrate prin electromiografie) la stimularea pe cale electrica si magnetica a zonei lombare a maduvei spinarii. Rezultatele obtinute pun in evidenta o buna concordanta intre rezultatele obtinute prin cele doua metode distincte, ceea ce ne permite sa consideram ca si tehnica de stimulare magnetica a maduvei spinarii va putea la randul ei produce activarea centrilor locomotori lombari. Totusi, pentru ca rezultatele experimentale sa fie consistente, un criteriu esential este repetabilitatea si generalitatea efectelor obtinute pentru mai multi pacienti. De aceea, aceste studii experimentale sunt de obicei laborioase si de lunga durata. Mai mult decat atat, scopul final consta in obtinerea miscarilor de tip mers pentru pacienti suferind de pareza, si nu doar studii efectuate pe subiecti sanatosi.

Din punct de vedere medical, medicii neurologi din clinicile clujene si-au exprimat interesul in cuantificarea rezultatelor terapeutice in bolile neurologice amintite prin studii clinice.

Fata de bobinele de stimulare magnetice existente, echipa isi propune aducerea unor **imbunatatiri** prin efectuarea in prealabil a unei intense activitati de cercetare.

In acest sens se preconizeaza **crearea unui instrument de calcul de camp**, specific aplicatiei medicale pentru care va fi utilizat stimulatorul. Acest instrument va permite evaluarea in functie de configuratia bobinei de stimulare, a campului electric indus in tesutul uman, atat ca localizare cat si ca amplitudine. In acest fel se va putea aprecia cat de focalizat este stimulul produs, si daca acesta are durata si intensitatea necesara pentru a produce activarea fibrei nervoase. Comportarea fibrei nervoase se va studia utilizand modelul cablului, caruia echipa preconizeaza sa-i aduca cateva imbunatatiri specificate deja in obiectivele proiectului.

Alte contributii stiintifice pe care proiectul isi propune sa le aduca se refera in principal la **optimizarea transferului energetic de la bobina la tesutul nervos**; astfel, se vor testa diferite **noi configuratii ale bobinei de stimulare** si se vor **determina geometrii optime** pentru aplicatia medicala vizata.

De asemenea, in functie de evaluarea performantelor stimulatorului, se va putea finaliza dimensionarea circuitului de stimulare. Rezultatele cercetarilor teoretice obtinute vor fi validate

experimental prin **teste de laborator**. In functie de concluziile acestor teste, se urmareste **brevetarea** configuratiilor optime de bobine stabilite, si apoi **diseminarea** informatiilor in intreaga comunitate stiintifica in vederea implementarii solutiilor obtinute pe scara larga in clinicile medicale.

Gradul ridicat de complexitate al proiectului (calcul de camp electromagnetic, modelare de probleme cuplate camp-circuit, camp electric-termic, proiectare de bobine aplicatoare, teste de laborator, identificarea criteriilor de aplicabilitate a tehnicii in medicina) necesita o experienta si pricepere de care directorul de proiect a dat deja dovada.

Pentru dezvoltarea noii tehnici medicale descrise se vor utiliza:

dotarea existentei a universitatii cu echipamente de calcul, procesare a datelor numerice si instrumente medicale performante;

programe de calcul dedicate modelarii, calcularii si vizualizarii campului electromagnetic dezvoltate de membrii echipei in medii de software stiintific (MATLAB, MATHEMATICA) si modele implementate in medii de calcul ingineresc (ex. FEMLAB, COMSOL, MAXWELL 3D)

experienta efectiva a directorului de proiect, care a lucrat in acest domeniu si a obtinut pana in prezent rezultate notabile, publicate la conferinte in tara si strainatate. Pe parcursul unor stagii de studiu efectuate in strainatate, directorul de proiect a capatat si o experienta practica in domeniu.

Noutatea absoluta a implementarii acestei tehnici in tara noastra va implica necesitatea instruirii cadrelor medicale in vederea adoptarii metodei si a folosirii sale pe scara larga.

Proiectul de fata isi propune sa aduca in Romania un instrument nou, neinvaziv, de tratament. Inaintea implementarii practice a acestuia, sunt prevazute o serie de activitati de cercetare si testare, care vor spori cunostintele existente in domeniul medical, electrotehnic, al metodelor numerice si informaticii, reprezentand prin aceasta un adevarat proiect de cercetare si dezvoltare complexa, cu impact puternic asupra sanatatii.

Conform desfasurarii in timp a proiectului, rezultatele intermediare pot fi verificate pe baza unor **criterii („indicatori”)**. Printre acestea:

confruntarea rezultatelor calculului campului electric indus cu cele obtinute de colectivele de cercetare in domeniu, recunoscute in lume (CWRU Cleveland – SUA, University of Sheffield – Anglia);

configuratie imbunatatita si geometrie optima a bobinelor de stimulare, randament sporit al transferului energetic de la bobina la tesutul tinta;

realizarea unei configuratii de bobina de stimulare magnetica adaptata aplicatiei medicale vizate;

acceptarea spre publicare, in reviste sau la manifestari stiintifice internationale, a unui numar mediu de 2 lucrari/an (ceea ce ar confirma caracterul de originalitate al lucrarilor).

Lista bibliografica (selectiva) a titlurilor consultate:

Schnabel V., Struijk J., *Magnetic and Electrical Stimulation of Undulating Nerve Fibres: A Simulation Study*, Medical & Biological Engineering & Computing, vol. 37, nr. 6, 1999;

Schnabel V., Struijk J., *Calculation of Electric Fields in a Multiple Cylindrical Volume Conductor Induced by Magnetic Coils*, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 48, nr. 1, jan. 2001;

Nyenhuys J. *Et al.*, *Energy Considerations in the Magnetic (Eddy-Current) Stimulation of Tissues*, IEEE Transactions on Magnetics, vol. 27, nr. 1, jan. 1991;

Grandori F., Ravazzani P., *Magnetic Stimulation of the Motor Cortex – Theoretical considerations*, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 38, nr. 2, febr. 1991;

Frijns J., Kate J., *A Model of Myelinated NerveFibres for Electrical Prosthesis Design*, Medical & Biological Engineering & Computing, vol. 32, nr. 4, 1994

Richardson A., *et al.*, *Modelling the Effects of Electric Fields on Nerve Fibres: Influence of the Myelin Sheath*, Medical & Biological Engineering & Computing, vol. 38, nr. 4, 2000;

Nagarajan S. *et al.*, *Effects of Induced Electric Fields on Finite Neuronal Structures: A stimulation Study*, National Science Foundation grant #BCS91-11503, 2000;

Durand D. *et al.*, *Effect of Surface Boundary on Neuronal Magnetic Stimulation*, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 39, nr. 1, jan. 1992;

Rijkhoff N. *et al.*, *Modelling Selective Activation of Small Myelinated Nerve Fibres Using a Monopolar Point Electrode*, Medical & Biological Engineering & Computing, vol. 33, nr. 6, 1995;

Roth B., *et al.*, *Algorithm for the Design of Magnetic Stimulation Coils*, Medical & Biological Engineering & Computing, vol. 32, nr. 2, 1994;

Mouchwar G., *et al.*, *Influence of Coil Geometry on Localization of the Induced Electric Field in Magnetic (Eddy-*

Current) Stimulation of the Excitable Tissue, IEEE Transactions on Magnetism, vol. 26, nr. 5, sept. 1990;
 Morega, Mihaela, *Bioelectromagnetism*, București, MATRIX ROM, 1999;
 Malmivuo, J., Plonsey, R., *Bioelectromagnetism*, CRC Oxford University Press, 1995;
 Polk, C., Postow Elliot, *Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields*, CRC Press, New York, 1996;
 Ciupa R., *Inginerie medicala. Notiuni introductive*, Casa Cartii de Stiinta, Cluj-Napoca, 2000;
 Szecsi, J., Schiller, M., Straube, A., Gerling, D., *A Comparison of Functional Electrical and Magnetic Stimulation for Propelled Cycling of Paralytic Patients*, Arch Phys Med Rehabil, vol 90, April 2009,pg. 564-570;
 Ruohonen J., Virtanen J., Ilmoniemi R., *Coil Optimisation for Magnetic Brain Stimulation*, Annals of Biomedical Engineering, Vol 25, 1997;
Laura DARABANT, Mihaela PLESA, Dan Doru MICU, Denisa STET, Radu CIUPA, Adrian DARABANT, *Energy Efficient Coils for Magnetic Stimulation of Peripheral Nerves*, IEEE Transactions on Magnetism, vol. 45, nr. 3, 2009, pp. 1690-1693;
Laura CRET, Mihaela Plesă Denisa Duma, Radu V. Ciupa, *Magnetic Coils Design for Localized Stimulation*, MEDICON 2007, Ljubljana, Slovenia, ISSN 1727-1983, ISBN 978-3-540-73043-9, Springer Berlin, pg. 665-668;
 Mihaela PLESA, **Laura DARABANT**, Radu CIUPA, Adrian DARABANT, *A medical application of electromagnetic fields: the magnetic stimulation of nerve fibers inside a cylindrical tissue*, Proceedings of OPTIM 2008, vol I, pg. 87-92, IEEE Catalogue number 08EX1996C, ISBN 1-4244-1545-4, Library of Congress 2007905111.

9.4. Gradul de originalitate/inovare și impactul preconizat al proiectului.

Abordarea este originală întrucât, până în prezent, stimularea electrică și cea magnetică nu au fost nicodată combinate pentru rezolvarea unei probleme medicale (se consideră că fiecare metodă își are propriile arii de aplicabilitate). Deși aceste metode utilizează tehnici de stimulare distincte, ele pot fi combinate pentru obținerea unor rezultate mai performante.

Abordarea temei de cercetare propuse implică un puternic caracter multidisciplinar al activităților. Sunt necesare cunoștințe de teoria câmpului electromagnetic, programare (elaborare soft), medicina (cunoștințe anatomice), metode numerice, inginerie (realizare practică).

Modul de tratare al problemei se încadrează în tendințele actuale pe plan mondial. Astfel, primul pas constă în modelarea stimulării magnetice și efectuarea unor simulări computerizate pentru a determina modul în care organismul uman va răspunde la procedeul de stimulare la care este supus. De asemenea, aceste calcule fac posibilă adoptarea unor tehnici de optimizare a dispozitivelor electrice utilizate, în vederea eficientizării randamentului de stimulare și reducerii posibilelor efecte secundare nedorite (durere, încălzire locală, etc.). Validarea rezultatelor teoretice obținute se realizează pe cale experimentală, prin studii clinice.

Noutatea adusă de acest proiect constă în tratarea problemei de stimulare a măduvei spinării pe cale magnetică, un alt procedeu decât cel utilizat în prezent, și care poate da rezultate pozitive tocmai datorită caracteristicii câmpului electromagnetic de a traversa și straturi de țesut având o rezistivitate ridicată, cum este osul vertebral. Dat fiind faptul că abordarea problemei este nouă, atât simulările cât și experimentele avute în vedere au un caracter de noutate absolută. Nu pretindem că asemenea calcule de câmp electric indus în țesut nu au mai fost realizate (chiar teza de doctorat elaborată de către directorul de proiect și lucrările științifice și contractele de cercetare la care a contribuit sunt axate pe aceste determinări), însă aplicatia medicală avută în vedere necesită particularizarea programelor de calcul la geometria problemei (determinată de anatomia zonei stimulate). Protocoalele de stimulare ce vor fi utilizate în determinările experimentale sunt și ele noi, existând puține referințe în literatura de specialitate [Gerasimenko, 2009].

Prin obiectivele expuse, proiectul de cercetare se înscrie în seria eforturilor conjugate ale medicinei și ingineriei pentru îmbunătățirea stării de sănătate a populației (recuperarea în urma unor accidente). Proiectul răspunde astfel unui **deziderat major**, fixat ca și **prioritate absolută de către Comisia Europeană**.