

Capítulo 2

Estimulación neural: Estudio mediante Simulación

Dentro del campo de la bioingeniería y, más concretamente en el campo de la estimulación eléctrica, cada vez es más útil la utilización de modelos y herramientas matemáticas que nos permitan saber, a priori, los resultados de la aplicación de estímulos eléctricos sobre nervios.

Para ello, los avances han ido en dos líneas claramente diferenciadas. Por un lado, se ha conseguido modelar el comportamiento eléctrico de una fibra nerviosa y, por otro lado, se ha conseguido obtener el campo eléctrico generado por un electrodo. De esta forma, aunando ambos avances, es posible obtener la respuesta de un nervio ante la aplicación de un estímulo eléctrico.

En este capítulo analizaremos las dos principales bases de la computación de la estimulación eléctrica. Para ello, primeramente expondremos uno de los métodos utilizados para el cálculo del campo eléctrico generado tras la aplicación de un estímulo. En particular, nos centraremos en los electrodos con simetría cilíndrica. Una vez visto el perfil de potencial generado, pasaremos a exponer los principales modelos matemáticos existentes de la fibra de un nervio.

De esta forma, el empleo de herramientas de simulación nos permitirá el estudio de:

- Diversas configuraciones del electrodo y su influencia sobre la estimulación.
- Fijado una determinada geometría de electrodo, la aplicación del perfil de potencial a una fibra en particular nos permitirá obtener información variada sobre la influencia de la forma de la señal de estimulación sobre la excitación del nervio.

2.1 CAMPO ELÉCTRICO GENERADO POR UN ELECTRODO

Como ya hemos comentado en la introducción, a la hora de analizar mediante computación el proceso de la estimulación eléctrica, es necesario obtener primeramente el campo eléctrico generado por el electrodo. A continuación pasamos a exponer las bases del método de los elementos finitos, que es el método que hemos empleado para la resolución del campo eléctrico [Sch].

El método de elementos finitos resuelve la ecuación de Poisson mediante la discretización del espacio de trabajo en una serie de elementos finitos, uniformes o no uniformes, que están conectados entre ellos vía nodos. En cada nodo, la ecuación diferencial se aproxima por una expresión algebraica que hace referencia siempre a nodos vecinos. Para llevar a cabo la computación se ha empleado una resolución iterativa (método de relajaciones sucesivas).

2.1.1 Formulación y resolución del problema

Para calcular el campo generado por un electrodo se ha de resolver la ecuación de Poisson (ecuación 2.1). En nuestro caso, el método empleado ha sido el método de diferencias finitas [Rijk94]:

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla V) = \nabla \cdot J \quad (2.1)$$

siendo :

- V : Potencial eléctrico.
- σ : Tensor conductividad eléctrica.
- J : Densidad de corriente.

En el caso de disponer de un electrodo puntual, la expresión que nos da el potencial eléctrico queda reducida a (ecuación 2.2):

$$V = \frac{I \tilde{n}}{4\pi d} \quad (2.2)$$

siendo:

- ρ : Resistividad
- d : Distancia entre la fuente de corriente y el punto a calcular
- I : Corriente inyectada.

Como posteriormente se verá, los electrodos que vamos a analizar (electrodos tipo cuff) presentan una simetría cilíndrica respecto al eje del nervio a estimular. Por lo tanto, el programa que analizaremos está implementado para la resolución de simetrías

cilíndricas. Este hecho nos facilita mucho el análisis puesto que nos permite pasar de un problema en tres dimensiones a un problema en dos dimensiones.

Consideraremos el electrodo formado por una serie de contactos, en forma de anillos (n), dispuestos concéntricamente alrededor del nervio. A través de estos anillos se hace circular una corriente. Al modelar el electrodo, se considera que, dada la elevada conductividad del metal, la corriente se distribuye uniformemente sobre el contacto.

Teniendo en cuenta esta propiedad de nuestro sistema, la ecuación puede expresarse en coordenadas cilíndricas de la siguiente manera (ecuación 2.3):

$$-\left(\sigma_r \frac{\partial}{\partial r} \frac{V}{r}\right) + \frac{1}{r} \sigma_r \frac{\partial V}{\partial r} + \left(\sigma_z \frac{\partial}{\partial z} \frac{V}{z}\right) = - \sum_{n=1}^N \frac{I_n}{2\pi R_n} \delta(r - R_n, z - z_n) \quad (2.3)$$

siendo:

- σ_r : conductividad eléctrica en la dirección r
- σ_z : Conductividad eléctrica en la dirección z
- I_n : Corriente inyectada por el anillo n -ésimo.
- R_n : Radio del anillo n -ésimo.
- z_n : Posición en dirección z del anillo n -ésimo.

Como condiciones de contorno se ha empleado una condición de Dirichlet ($V = 0$) sobre los tres límites (borde superior, derecha e izquierda del eje de simetría) del grid, mientras que sobre el eje de simetría, debido a la simetría axial de la estructura, se ha impuesto una condición de Neumann de contorno (ecuación 2.4)

$$\frac{\partial V}{\partial r} = 0 \quad (2.4)$$

Para obtener la solución de esta ecuación en derivadas parciales, se discretiza el espacio de trabajo y en la ecuación anterior las derivadas se aproximan por una discretización de primer orden (ecuación 2.5).

$$\frac{\partial y}{\partial x} \approx \frac{y(x) - y(x+h)}{h} + \sigma(h) \quad (2.5)$$

donde $\sigma(h)$ representa el resto de los términos que se desprecian al emplear exclusivamente una discretización de primer orden y h representa el incremento de la variable x ($h = \Delta x$).

La elección de la discretización del espacio de trabajo se realiza de forma que la división sea más fina en la zona donde nos interesa calcular con más precisión el campo eléctrico mientras que, en las fronteras, el espaciado del grid puede ser mayor (Fig. 1).

La notación que pasamos a utilizar es la siguiente (ecuación 2.6) (Fig. 2):

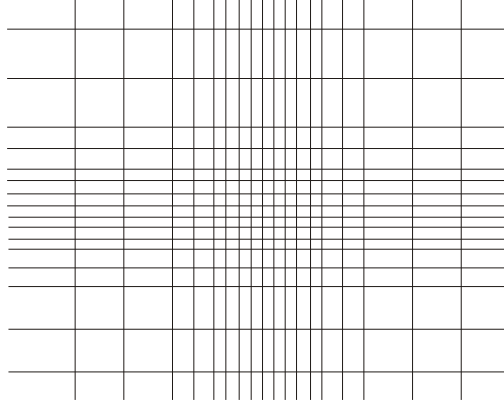


Fig. 1: Esquema del grid empleado para la discretización del espacio de trabajo.

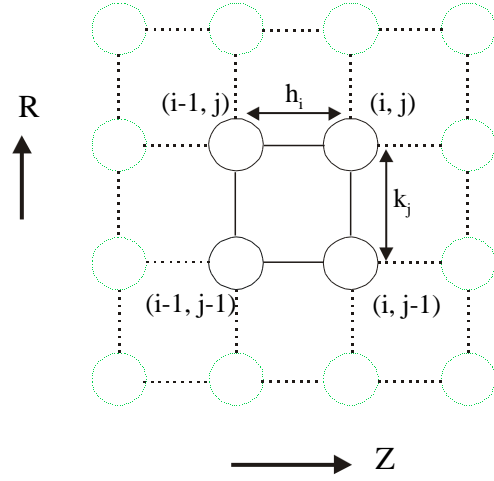


Fig. 2: Esquema de la notación utilizada para designar cada punto del grid.

$$h_i = z_i - z_{i-1} \quad (2.6a)$$

$$k_j = r_j - r_{j-1} \quad (2.6b)$$

De esta manera, la ecuación de Poisson queda reducida a un sistema de ecuaciones, una por cada nodo (ecuación 2.7):

$$\frac{\delta_{ij+1}^r \frac{V_{ij+1} - V_{ij}}{k_{j+1}} - \delta_{ij}^r \frac{V_{ij} - V_{ij-1}}{k_j}}{\frac{1}{2}(k_j + k_{j+1})} + \frac{1}{r} \delta_{ij}^r (V_{ij+1} - V_{ij-1}) + \frac{\delta_{i+1,j}^z \frac{V_{i+1,j} - V_{ij}}{h_{i+1}} - \delta_{ij}^z \frac{V_{ij} - V_{i-1,j}}{h_i}}{\frac{1}{2}(h_i + h_{i+1})} = - \frac{I_{ij}}{\frac{1}{4}(h_i + h_{i+1})(h_j + h_{j+1})2\partial R_n} \quad (2.7)$$

siendo:

$$\delta_{ij}^z = \frac{k_{j-1} \delta_{ij-1}^z + k_j \delta_{ij}^z}{k_{j-1} + k_j} \quad \delta_{ij}^r = \frac{h_{j-1} \delta_{ij-1}^r + h_j \delta_{ij}^r}{h_{j-1} + h_j}$$

$$\delta_{ij}^r = \frac{\delta_{ij}^r \delta_{ij+1}^r}{k_j \delta_{ij+1}^r + k_{j+1} \delta_{ij}^r} (k_j + k_{j+1})$$

Resolviendo el conjunto de ecuaciones anteriores se puede obtener el valor de la tensión en un nodo en función de la tensión en los nodos vecinos (ecuación 2.8):

$$V_{ij} = \frac{A_{ij} V_{ij-1} + B_{ij} V_{ij+1} + C_{ij} V_{i-1,j} + D_{ij} V_{i+1,j} + I_d}{A_{i,j} + B_{i,j} + C_{i,j} + D_{i,j}} \quad (2.8)$$

siendo:

$$A_{ij} = \frac{\sigma_{ij-1}^r}{k_{j-1}} \frac{2}{k_{j-1} + k_j} - \frac{1}{2r}$$

$$B_{ij} = \frac{\sigma_{ij}^r}{k_j} \frac{2}{k_{j-1} + k_j} - \frac{1}{2r}$$

$$C_{ij} = \frac{\sigma_{i-1,j}^z}{h_{i-1}} \frac{2}{h_{i-1} + h_i}$$

$$D_{ij} = \frac{\sigma_{ij}^z}{h_i} \frac{2}{h_{i-1} + h_i}$$

$$I_d = \frac{2I}{(h_{i-1} + h_i)(k_{j-1} + k_j) \partial R_n}$$

De esta manera hemos obtenido un sistema de ecuaciones lineales de la forma $A = B$. Para computar el valor de cada nodo se ha empleado en método de *Liebmann* [Sch]. Es un método iterativo que se basa en el cálculo del potencial de cada punto mediante cálculos iterativos, partiendo de un valor inicial de potencial en todo el grid. En nuestro caso se ha tomado como valor de tensión en cada nodo cero ($V_{ij} = 0$). Se ha visto en la ecuación 2.7 cómo la tensión de un nodo depende de la tensión de los nodos vecinos que le rodean. El método de Liebmann va ajustando mediante iteraciones sucesivas las tensiones hasta que la diferencia entre un ajuste y el siguiente sea menos que un determinado valor, es decir, hasta que se llega a un valor estacionario.

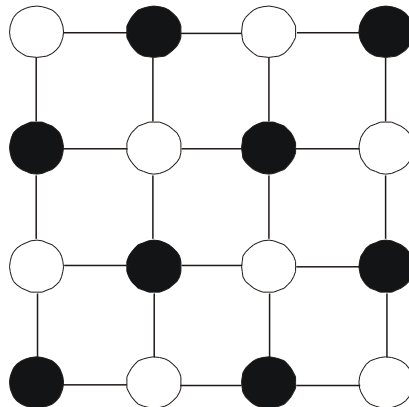


Fig. 3: Grid empleado en el método de relajación de Gauss-Seidel.

El barrido de los diferentes puntos del grid se ha realizado siguiendo el método de relajación denominado Red-Black Gauss-Seidel. En este caso, a cada punto se le asigna un color (blanco o negro en nuestro caso) que se va alternando consecutivamente, punto tras punto. De esta forma, cada punto tendrá color opuesto a los situados a su derecha, izquierda, parte superior e inferior (Fig. 3). Una vez asignado el color, el barrido del método de Liebmann se realiza primero con los puntos de un color y después con los del color opuesto. De esta forma, se calcula el valor de la tensión primero para los puntos de un color y después para los del otro color. Puede verse cómo el valor de la tensión en los puntos negros depende exclusivamente del valor de la tensión en los puntos blancos y viceversa.

Una vez que se ha calculado un primer valor en todos los nodos del grid, se halla la diferencia entre el valor actual y el antiguo valor. De esta forma se obtiene lo que se denomina residuo (ecuación 2.9):

$$R = V_{i,j}^{new} - V_{i,j}^{old} \quad (2.9)$$

Con los nuevos valores de tensión se vuelve a repetir el proceso hasta que la diferencia entre el valor nuevo y el antiguo (residuo) sea pequeña. A medida que el residuo sea más pequeño nos iremos aproximando a la solución correcta. Una forma de acelerar el proceso es utilizar el denominado factor de relajación β . De esta forma, el nuevo potencial toma el valor (ecuación 2.10):

$$V_{i,j}^{new} = V_{i,j}^{old} + \beta R \quad (2.10)$$

El valor de este factor modifica la velocidad a la cual los nodos adquieren el valor correcto de tensión. Un valor óptimo para β es difícil de predecir puesto que dependerá de cada problema concreto a resolver. En general, este valor oscilará en torno a 1.6 y 1.9.

2.1.2 Errores introducidos en el cálculo

La diferencia entre la solución analítica y la numérica viene originada por dos factores. Por un lado existe un error debido al truncamiento de la serie de Taylor que define la primera derivada y, por otro lado se ha de tener en cuenta el error debido a la precisión computacional de los valores calculados. El error debido a la precisión computacional incrementa al disminuir el grid, sin embargo, puede verse en la ecuación 2.11 cómo el error originado por la truncación de la serie de Taylor disminuye a medida que decrece el espaciado del grid h (ecuación 2.11).

$$error = \sum_{i=2} \frac{h^i}{i} - \frac{i}{x^i} \quad (2.11)$$

siendo h el espaciado del grid.

Para investigar el error producido hemos comparado la solución analítica del potencial generado por un anillo de corriente centrado sobre el origen del plano yz , de radio 2 mm en un medio homogéneo (Fig. 4)), con la solución obtenida usando el método de diferencias finitas en un grid no homogéneo. Hemos analizado el error como función del espaciado del grid y como función de la precisión computacional utilizada en los cálculos (float que corresponde a 7 bits y double, que corresponde a 15 bits de precisión).

Se ha calculado el potencial generado por el anillo sobre puntos situados en el plano yx , tanto con el método de las diferencias finitas como computando la solución analítica. La figura 5 muestra las dos soluciones obtenidas (analítica y numérica) del potencial creado en el eje (Fig. 5). En este caso se ha empleado un grid central de 0.5 mm y una precisión computacional double.

Del análisis del error (ver Anexo A) se puede concluir que el espaciado óptimo para el cálculo del campo eléctrico es del orden de 0.1 mm. En este caso, el error se reduce a un valor inferior a un 1%. Un grid menor produce un error mayor debido al error introducido por la precisión finita. Por otro lado, un incremento del grid conducirá también a un incremento debido a la truncación de la derivada.

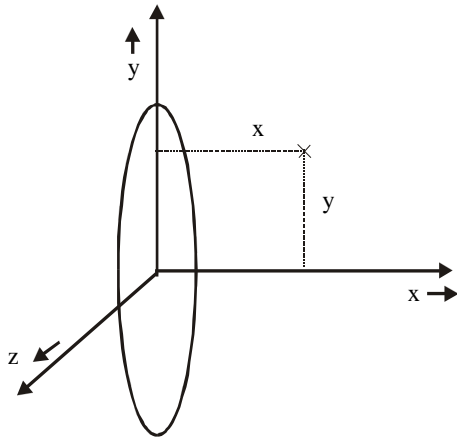


Fig. 4: Esquema del anillo (dispuesto en el plano yz) empleado para la computación del potencial.

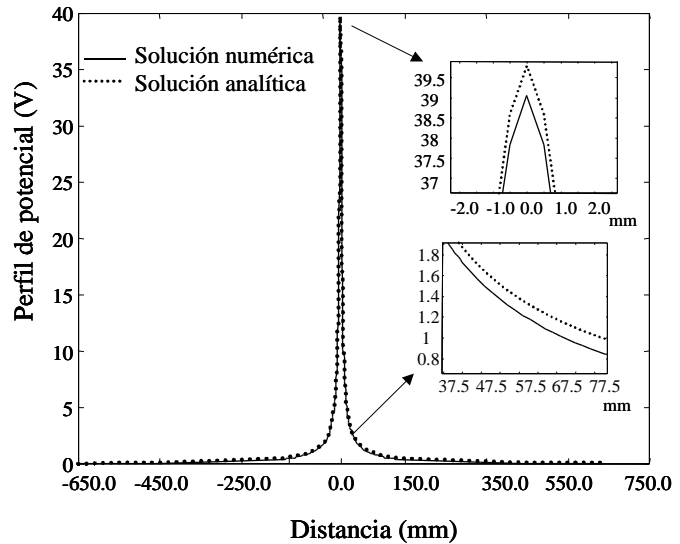


Fig. 5: Solución analítica (puntos) y numérica del perfil de potencial sobre el eje x , creado por un anillo de radio 2 mm dispuesto en el plano yz . Grid empleado de 0.5 mm. Precisión computacional: Double

2.1.3. Cálculo del campo eléctrico producido por un electrodo

Una vez comprobado el correcto funcionamiento del programa y calculado el espaciado de grid óptimo de trabajo, hemos pasado a analizar el campo eléctrico generado por diferentes configuraciones de electrodos.

A. Análisis del electrodo puntual monopolar: Perfil de potencial

La configuración más sencilla que podemos utilizar es la formada por un único electrodo puntual que actúa como cátodo. La figura 6 muestra el esquema que se ha analizado. Puede verse cómo se ha dispuesto un electrodo puntual a 1 mm respecto del eje x a evaluar y , para simplificar el problema, se ha supuesto el medio homogéneo. La resistividad del medio se ha tomado como 3 m , que es la media del valor de conductividad del tejido [Rij94].

En este caso, el perfil de potencial viene definido por la expresión ya mencionada (ecuación 2.2):

$$V = \frac{I \tilde{n}}{4\pi d} \quad (2.2)$$

siendo:

ρ : resistividad.

d : distancia entre la fuente de corriente y el punto a calcular.

I : Corriente inyectada.

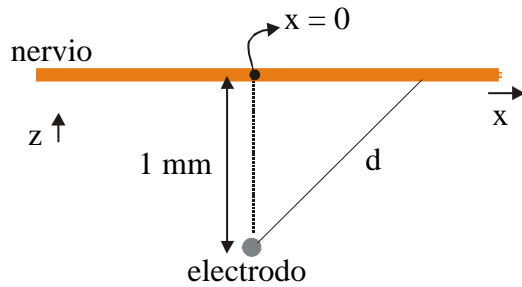


Fig. 6: Electrodo puntual situado a una distancia de 1 mm respecto al eje x

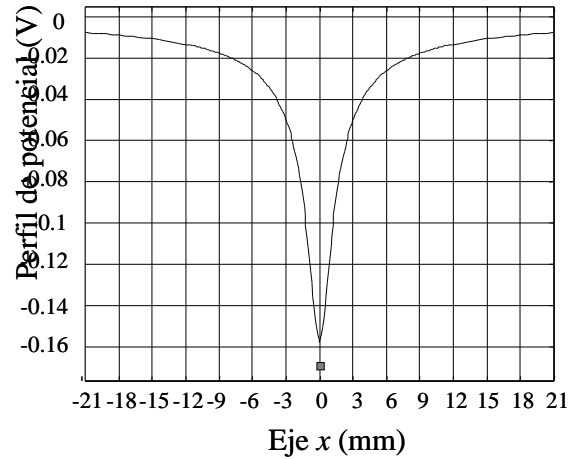


Figura 7: Perfil de potencial en el eje creado por un electrodo monopolar puntual, separado 1 mm del nervio, al aplicarle 660 μ A. Se ha dibujado el electrodo (cuadro) en la posición $x=0$.

La figura 7 representa el perfil de potencial creado sobre el eje x por el electrodo, al aplicarle una corriente de 660 μ A. Se ha indicado la posición, en la coordenada x , del electrodo puntual mediante un recuadro y se ha representado el perfil de potencial únicamente sobre el eje x . Puede observarse cómo a medida que nos movemos a lo largo de dicho eje x , y nos alejamos del origen, la influencia del electrodo es cada vez menor y nos vamos acercando a un valor nulo de potencial. A su vez, se observa cómo la gráfica presenta un mínimo de potencial justo bajo el electrodo (coordenada x nula). Se ha de tener en cuenta que, aun hablando de un único electrodo, siempre necesitaremos tener un punto de referencia, que denominaremos ánodo. Ahora bien, en el caso de un único electrodo, se considera que el ánodo se encuentra muy distanciado del electrodo de estimulación.

Haciendo un análisis de la distribución del perfil de potencial creado se puede concluir que:

- El campo originado sobre el eje de la fibra no posee máximos. Únicamente posee un mínimo situado bajo el cátodo.
- Nervios o estructuras vecinas se van a ver influenciadas por el campo eléctrico creado puesto que el campo originado por un punto de corriente presenta simetría esférica.
- Este electrodo se caracteriza por generar una selectividad espacial dentro de un mismo fascículo, ya que fibras más alejadas del electrodo se verán sometidas a campos de menor intensidad, con lo cual, los umbrales de excitación serán mayores [Ratt89].

- El ancho del perfil de potencial creado y, por lo tanto, el número de nodos de Ranvier que se van a ver sometidos a la generación del potencial de acción, depende de la distancia existente entre el electrodo y el nervio [Ratt89].

En general, debido a la geometría cilíndrica del nervio, la configuración de electrodo más empleada actualmente, dada su fácil disposición y fijación, es el tipo cuff descrito en el capítulo anterior. En este caso el electrodo se sitúa rodeando al nervio. Aprovechando esta estructura, se pueden disponer los contactos en forma de anillos o puntuales.

A continuación pasaremos a analizar los perfiles de potencial que se obtienen con electrodos formados por dos (bipolares) y tres (tripolares) contactos, con estructura de anillo. En ambos casos, se estudiará la influencia de la capa aislante que se dispone en los electrodos.

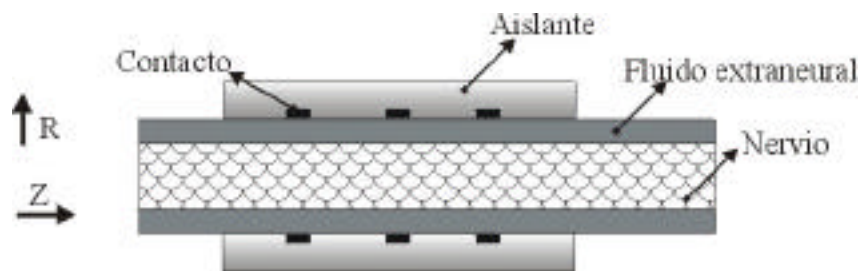


Fig. 8: Perfil de la estructura a analizar.

Para llevar a cabo el análisis del campo eléctrico creado, en este caso sí que disponemos de una simetría cilíndrica y, por tanto, podremos calcular el perfil de potencial originado, utilizando el método anteriormente descrito. Por lo tanto, el primer paso es la definición de nuestro entorno de trabajo (estructura, dimensiones y conductividades). La figura 8 y la tabla 1 muestran las principales características de las estructuras que simularemos y las distintas conductividades empleadas, para cada medio.

	Conduct _R (S/m)	Conduct _Z (S/m)
nervio	0.083	0.6
fluido	1.7	1.7
contacto	6	6
aislante	0.0017	0.0017

Tabla 1: Conductividades

En la figura 8 se ha representado únicamente un corte de la estructura. Se observa cómo se trata de un nervio, inmerso en fluido extraneural y rodeado por el electrodo, con contactos en forma de anillo. En este caso se ha dibujado un electrodo tripolar pero, la estructura es similar para una configuración bipolar. En todos los análisis que se mostrarán a partir de ahora, dispondremos de un fascículo de 1.4 mm de diámetro y el

electrodo se situará a 1 mm del eje del fascículo (o conjunto de fibras), el cual será nuestro eje de simetría.

B. Análisis del electrodo cuff bipolar: Perfil de potencial

El primer electrodo analizado es un electrodo bipolar, es decir, un electrodo formado únicamente por dos contactos, ánodo (situado sobre 0 mm) y un cátodo (situado a 3 mm del ánodo) respectivamente, y con estructura de anillo. La figura 9 muestra un esquema del electrodo simulado. Las conductividades de los diferentes medios son las ya citadas en la tabla 1.

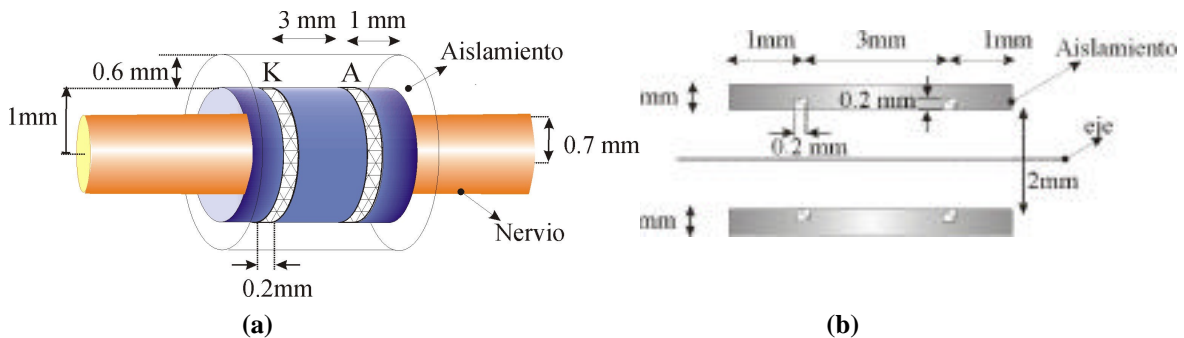


Fig. 9: Esquema (a) y perfil del electrodo bipolar (b). Puede observarse cómo el electrodo presenta simetría cilíndrica alrededor del nervio y está formado por dos anillos de metal (ánodo y cátodo), separados 3 mm y una capa aislante que envuelve toda la estructura.

A pesar de que, para facilitar la fijación de los anillos, se suele emplear la capa de material aislante, se ha estudiado el campo creado con y sin el aislante. En la gráfica siguiente (Fig. 10) se ha obtenido el perfil de potencial que genera dichos electrodos (con y sin aislamiento) sobre el eje de simetría, al aplicar una corriente de $660 \mu\text{A}$. Se ha dispuesto el ánodo en la coordenada 0 del eje y el cátodo a 3 mm a la izquierda. Lo primero que se puede observar es la función del recubrimiento aislante. Se ve claramente cómo se produce un gran incremento del campo (un factor cuatro) al aplicar una capa aislante.

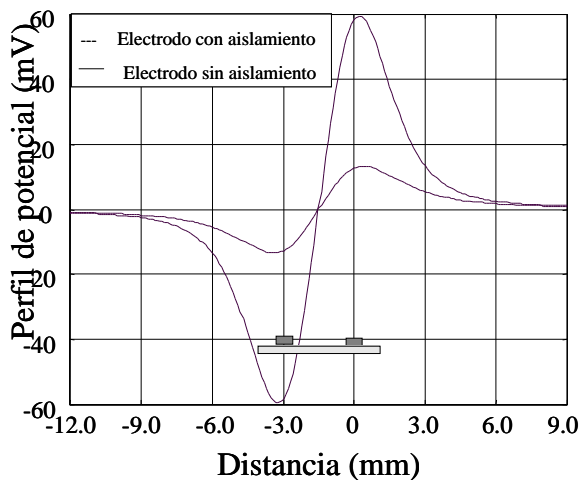


Fig. 10: Campo creado en el eje por un electrodo bipolar con una separación entre ánodo y cátodo de 3 mm (corriente de $660 \mu\text{A}$). El ánodo se ha dispuesto sobre $x=0$. Se observa un incremento del potencial de un factor cuatro al usar un aislamiento.

Como característica principal de la gráfica anterior podemos decir que, en ambos casos, aparece un máximo de tensión en torno al ánodo y un mínimo en torno al cátodo. El

máximo generado en torno al ánodo, tanto con aislamiento como sin él, hace que no haya un confinamiento de la corriente alrededor del electrodo, ya que dará lugar a un flujo de corriente hacia zonas con menor tensión (tanto hacia su derecha como hacia su izquierda). La figura 11 muestra las distintas trayectorias que seguirá la corriente de estimulación para dirigirse del ánodo al cátodo.

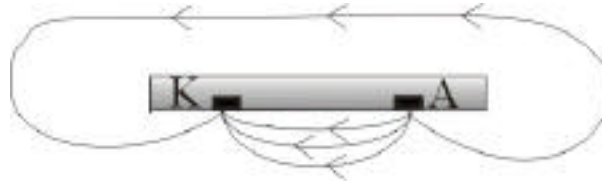


Fig. 11: Esquema de las distintas trayectorias seguidas por la corriente en un electrodo bipolar. Corte transversal.

Por lo tanto, incluso disponiendo de un electrodo recubierto por un aislamiento, debido a esas corrientes que van de ánodo a cátodo por el exterior del electrodo, tendremos un perfil de potencial en nervios vecinos, aún no estando recubiertos por el electrodo de estimulación. La gráficas siguientes (Fig. 12 y Fig. 13) muestran el perfil de potencial eléctrico que se produce en el exterior del electrodo, a una distancia de 2 mm del eje. Se observa cómo la influencia del aislamiento es muy poco significativa, ya que ambos perfiles toman unos valores muy semejantes

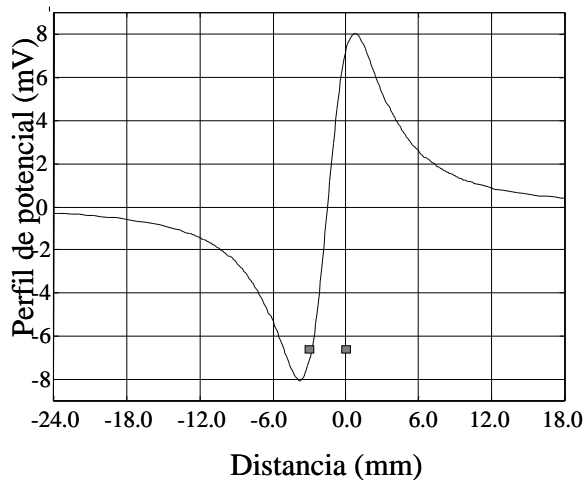


Fig. 12: Perfil de potencial a 2 mm del eje por electrodo bipolar sin aislamiento (corriente de 660 μ A). El ánodo se ha dispuesto en la posición $x=0$.

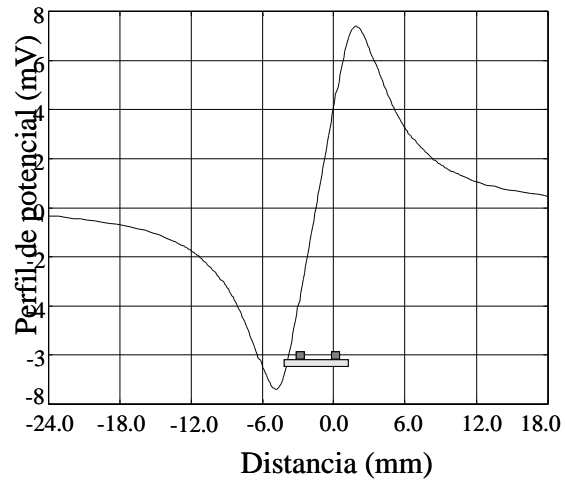


Fig. 13: Perfil de potencial a 2 mm del eje por electrodo bipolar con aislamiento (corriente de 660 μ A). El ánodo se ha dispuesto en la posición $x=0$

Por último, la gráfica 14 muestra la influencia de la longitud del aislamiento. En este caso se ha representado el perfil de potencial, originado a 2 mm del eje de simetría, por un electrodo bipolar en el cual el aislamiento sobresale 10 mm de cada contacto. Se ha aplicado una corriente de 660 μ A. Puede verse cómo la largura del cuff hace que los perfiles creados sean menores a mayor longitud del aislamiento y, a su vez, desplaza la posición del ánodo y cátodo que aparecen. Sin embargo, el hecho de disponer de un aislamiento, como ya se ha dicho, no evita en un electrodo bipolar la estimulación de fibras fuera del cuff.

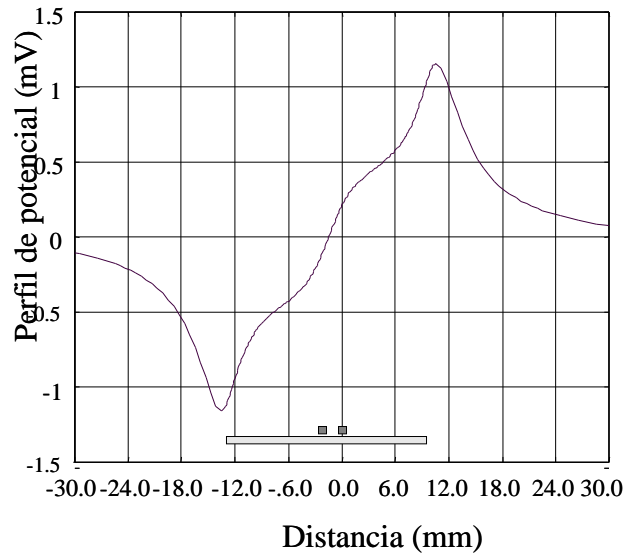


Fig. 14: Perfil de potencial creado sobre el eje por electrodo bipolar ($660 \mu\text{A}$) dispuesto a 2 mm, con aislamiento que sobresale 10 mm. El ánodo se ha dispuesto sobre $x = 0$.

C. Análisis del electrodo cuff tripolar: Perfil de potencial

A continuación pasamos a analizar el electrodo formado por tres anillos (un cátodo situado en el origen y dos ánodos situados a ambos lados del cátodo, con una separación de 3 mm respectivamente). La figura 15 muestra el esquema que utilizaremos para el desarrollo de los cálculos.

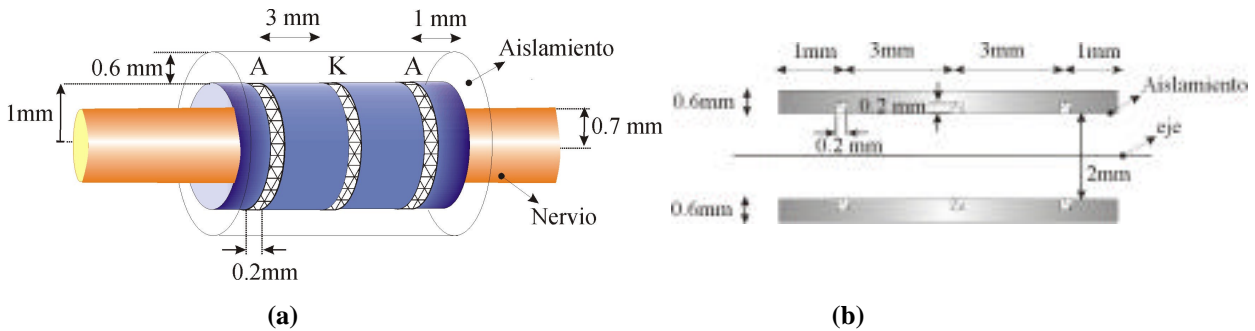


Fig. 15: Esquema (a) y perfil (b) del electrodo tripolar tipo cuff. Puede observarse cómo el electrodo presenta simetría cilíndrica alrededor del nervio y está formado por tres anillos de metal (un cátodo entre dos ánodos), separados 3 mm y una capa aislante que envuelve toda la estructura.

Para proceder al cálculo del perfil de potencial, al disponer de dos ánodos, se ha inyectado por cada uno de ellos una corriente de $330 \mu\text{A}$, de forma que la corriente que llega al cátodo central tiene el mismo valor que en el caso anterior ($660 \mu\text{A}$). Las figuras 16 y 17 representan los perfiles de potencial obtenidos sobre el eje de simetría con electrodos tripolares, con y sin aislamiento (dispuesto a 1 mm de los contactos). A diferencia del electrodo bipolar, en este caso puede observarse cómo los perfiles son claramente distinguibles en función de la existencia o no del aislamiento

Se puede observar, al igual que en el caso del electrodo bipolar, cómo el valor absoluto del campo obtenido con el electrodo que no dispone de aislamiento es menor que el electrodo con capa aislante. A su vez, el electrodo sin aislamiento origina una alteración del perfil de potencial en zonas bajo las cuales ya no disponemos de electrodo. Este hecho se debe a que la corriente inyectada no queda confinada bajo el electrodo y tendremos un flujo de corriente que irá del ánodo al cátodo por el exterior.

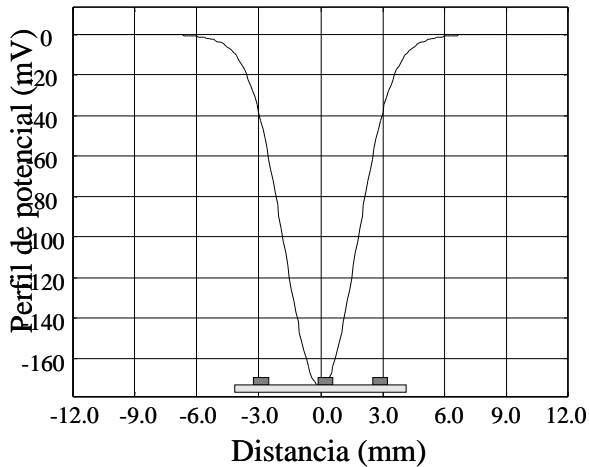


Fig. 16: Perfil de potencial generado por un electrodo cuff tripolar con aislamiento sobre el eje. El cátodo se ha situado sobre $x=0$.

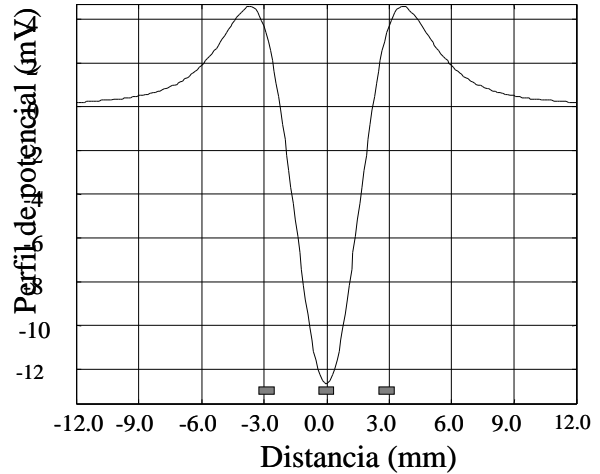


Fig. 17: Perfil de potencial generado por un electrodo cuff tripolar sin aislamiento sobre el eje. El cátodo se ha situado sobre $x=0$.

De nuevo, en la gráfica de la Fig. 18 se puede observar el perfil de potencial sobre el eje originado por un electrodo tripolar con separación entre contactos de 3 mm y aislamiento de 9 mm. Como era de esperar, el aislamiento y la simetría originan un confinamiento total de la corriente bajo el electrodo. Este efecto se puede observar viendo cómo únicamente bajo el electrodo el perfil de potencial toma valores distintos de cero. Fuera del electrodo, la tensión que tenemos es cero. Si se ve el medio en el que está inmerso el electrodo como un medio conductor, una tensión constante implica un paso nulo de corriente a través de él.

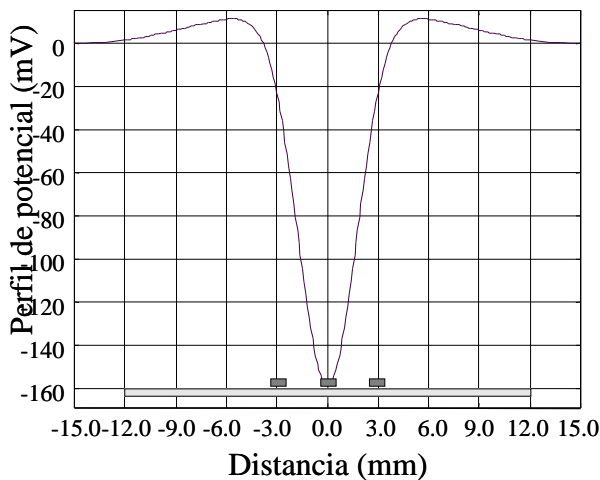


Fig. 18: Perfil de potencial creado sobre el eje por un electrodo tripolar con aislamiento. Separación de contactos de 3 mm y aislamiento de 9 mm.

Hemos comentado la necesidad de tener un electrodo tripolar con aislamiento para así estimular únicamente el nervio que se encuentra envuelto por el electrodo. La figura 19 compara los perfiles obtenidos a 2 mm del eje, al emplear un electrodo tripolar con y sin aislamiento

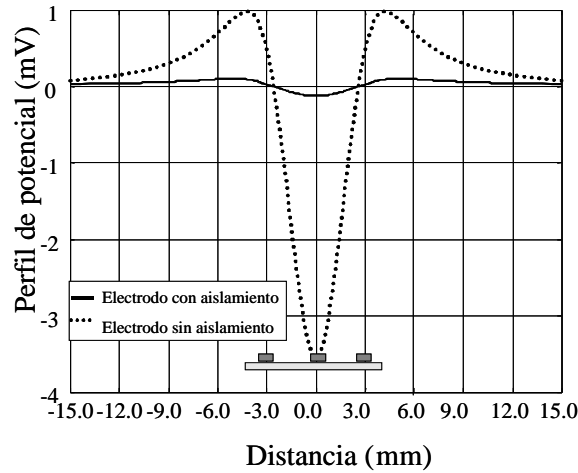


Fig. 19: Perfil de potencial creado a 2 mm del eje por un electrodo con y sin aislamiento. El cátodo se ha dispuesto en $x = 0$.

aislamiento.

Puede observarse perfectamente cómo el aislamiento del cuff sí que produce en este caso, a diferencia del electrodo bipolar, una importante reducción del campo eléctrico fuera del electrodo.

D. Análisis del electrodo tripolar puntual: Perfil de potencial

Para finalizar se ha calculado el campo eléctrico creado en el eje por una configuración de electrodos similar a los extradurales usados en el sistema implantable *Finetech*. Se trata de electrodos tripolares formados por tres contactos de metal enrollados sobre un soporte de material no conductor (ver figura 20). De aquí en adelante nos referiremos a esta configuración como electrodo tripolar puntual.

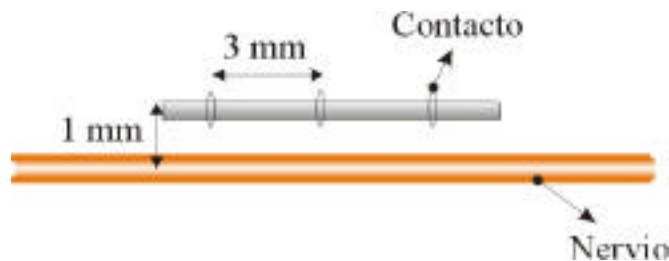


Fig. 20: Esquema de electrodos tripolar puntual

Es este caso, el electrodo no se encuentra envolviendo al nervio sino que está situado próximo a él. Para llevar a cabo la simulación se ha calculado el campo producido por tres puntos de corriente, separados 3 mm cada uno entre ellos y situados a 1 mm del nervio. En este caso no podemos hablar de simetría cilíndrica puesto que el electrodo no

es simétrico. Es por ello por lo que se ha calculado el campo como superposición del campo creado por tres puntos (ecuación 2.2).

Por simplicidad, igual que en el caso de un electrodo puntual, se ha supuesto que la fibra se encuentra en un medio homogéneo con un valor de conductividad de 3 m . Puede observarse (Fig. 21) cómo, de nuevo no tenemos un confinamiento de la corriente y, la respuesta corresponde a la superposición del perfil creado por tres electrodos puntuales, dos dispuestos como ánodos (perfil positivo) y un tercero con configuración de cátodo (perfil de potencial negativo). Comparando con las respuestas obtenidas hasta ahora se puede ver cómo, el perfil en el eje es muy parecido al que obtenemos con un electrodo tipo cuff sin aislamiento. Por lo tanto, la diferencia más notoria entre un electrodo tipo cuff con aislamiento y un electrodo tripolar puntual a nivel del eje es la existencia, en el caso del cuff con aislamiento, de una tensión cero en los extremos del electrodo mientras que, con esta última configuración de electrodo (al igual que con el tripolar sin aislamiento) aparece una tensión positiva.

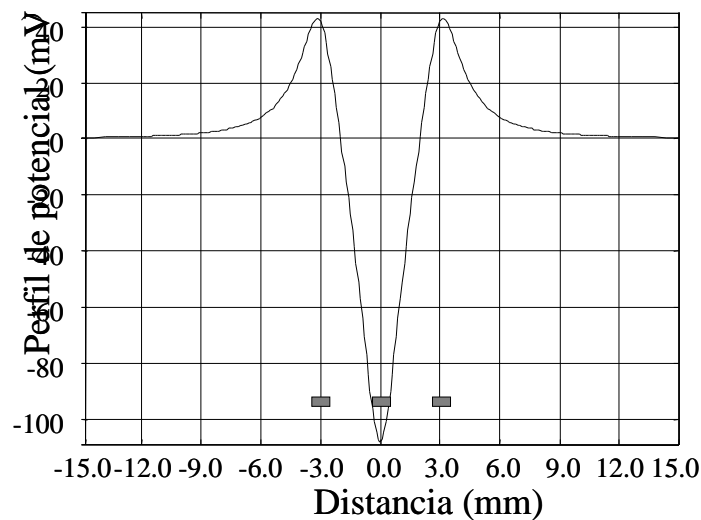


Fig. 21: Perfil de potencial creado en el eje por un electrodo tripolar puntual situado a 1 mm del eje. El cátodo se ha dispuesto en $x=0$ y la separación de los contactos es de 3 mm cada uno. Este perfil de potencial se replica, dada la simetría del electrodo, en el caso de calcular el perfil a una distancia de 2 mm respecto del eje.

A su vez, igual que se ha hecho con las otras configuraciones de electrodos analizadas, es útil comparar el campo eléctrico generado a cierta distancia del eje. La gráfica que se obtiene del campo creado por un electrodo tipo tripolar puntual a 2 mm del eje es exactamente igual a la representada en la figura 21 puesto que, dada la configuración del electrodo, el perfil de potencial es simétrico respecto al electrodo. Esto implica que fibras situadas equidistantes al electrodo se verán afectadas por el mismo perfil de potencial.

Si se compara con el perfil creado a la misma distancia por un electrodo cuff tripolar con aislamiento, se observa claramente una diferencia importante en orden de magnitud. La principal ventaja que presenta el electrodo tripolar tipo cuff con aislamiento es una gran confinación de corriente frente al electrodo tripolar puntual, es decir, sólo se ven estimuladas las fibras que están envueltas por el electrodo.

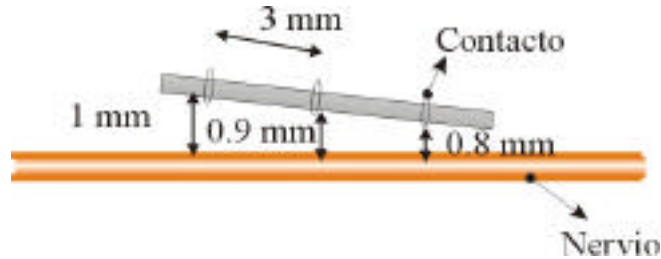


Fig. 23: Esquema de disposición del electrodo denominado tripolar puntual. En este caso se encuentra desplazado respecto al eje del nervio.

Hasta ahora hemos supuesto el electrodo situado paralelo al nervio. De esta forma, los campos eléctricos creados son siempre simétricos. Sin embargo, en la práctica será muy fácil tener un desplazamiento. Por ello, hemos analizado su influencia en el campo creado en el eje. En la siguientes gráficas (Fig. 24 y Fig. 25) se observa el campo que se crea sobre el eje cuando la disposición del electrodo es tal que tenemos unas separaciones de 1, 0.9 y 0.8 mm respectivamente entre los contactos y el eje del fascículo (Fig. 23).

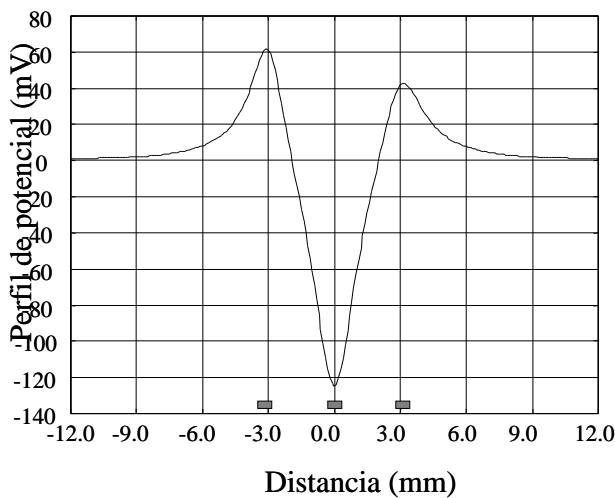


Fig. 24: Perfil de potencial creado por electrodo tripolar puntual sobre el eje al encontrarse a 1, 0.9 y 0.8 mm respectivamente del eje. Corriente de 330 μ A

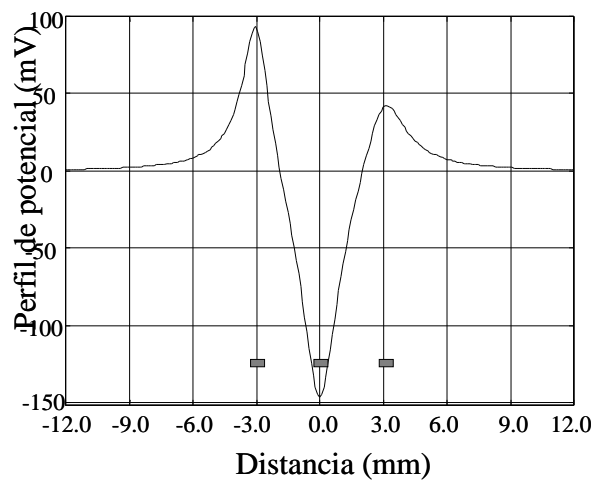


Fig. 25: Campo eléctrico creado por electrodo tripolar puntual sobre el eje al encontrarse a 1, 0.8 y 0.6 mm respectivamente del eje. Corriente de 330 μ A

A la vista de las gráficas anteriores se puede observar cómo el efecto del desplazamiento origina una asimetría en el campo resultante y el valor de los máximos y mínimos se acentúa. Posteriormente veremos que implicaciones tiene este hecho en la producción del potencial de acción.

2.2 MODELO EMPÍRICO DE DESCRIPCIÓN DE LAS CORRIENTES DE LA MEMBRANA: APLICACIÓN A LA CONDUCCIÓN Y EXCITACIÓN

Todo el proceso de estimulación eléctrica puede estudiarse estableciendo un modelo de comportamiento eléctrico de la membrana celular del nervio. Este modelo permitirá, mediante la descripción cuantitativa del flujo de iones que se mueven a través de la membrana celular nerviosa, explicar tanto la conducción nerviosa como la excitación.

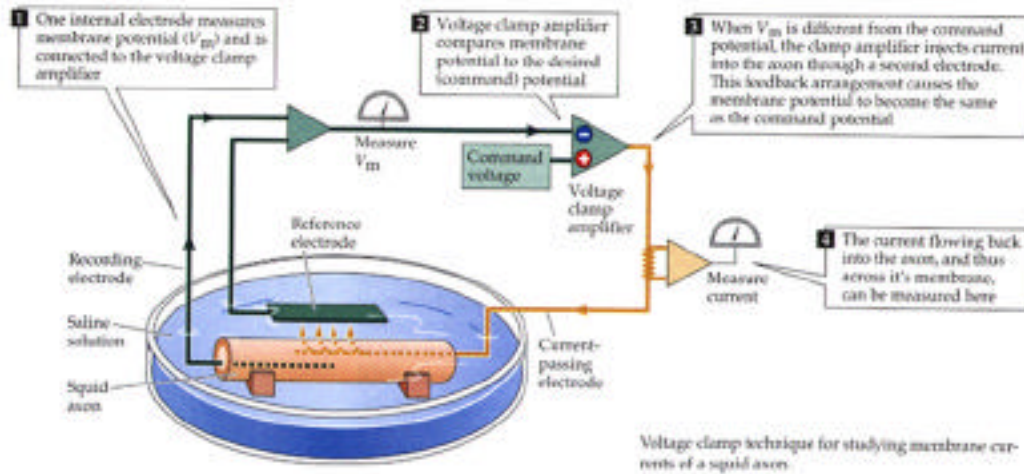


Fig. 26: Esquema de la técnica del *voltaje clamp*

La primera descripción de la cinética de la membrana de una fibra nerviosa (en este caso, amielínica) se debe a los investigadores Hodgkin y Huxley [Hod52]. Partiendo de datos experimentales de la membrana del axón del calamar gigante, desarrollaron un modelo matemático que describe los cambios en la conductancia del sodio y potasio asociados con un cambio de potencial de la membrana y, por tanto, las corrientes derivadas del movimiento de dichos iones. Para ello, se modela la membrana como una red de resistencias variables y condensadores. Mediante este modelo consiguen ajustar empíricamente las diferentes corrientes y su evolución en el tiempo, que observan durante la realización de experimentos de *voltage clamp* sobre un axón aislado.

La figura 26 muestra un montaje típico de *voltage clamp*. Este método permite registrar las corrientes iónicas que fluyen a través de la membrana a un potencial fijo. Para ello se dispone de un electrodo insertado en el interior de la célula y un electrodo externo de referencia. De esta forma se conoce en todo momento la tensión transmembrana. A su vez, se dispone de un sistema de realimentación que permite, mediante la inyección de corriente al interior del axón, mantener la diferencia de tensión transmembrana deseada. La corriente suministrada, que corresponde con la corriente transmembrana, se mide a través de un amperímetro. Por tanto, mediante este sistema se consigue estudiar el flujo temporal de iones mientras se aplican distintas tensiones constantes a la membrana. De esta forma se consigue tener modelado el comportamiento local de la membrana del nervio.

La figura 27 muestra resultados obtenidos mediante *voltage clamp*. Las gráficas de la derecha corresponden a la evolución de la corriente de la membrana al aplicar distintas tensiones transmembranas fijas sobre el axón de un calamar, a 4 C. Las gráficas de la izquierda corresponden a curvas calculadas teóricamente, mediante un modelado del

comportamiento de la membrana, que ajustan la evolución temporal observada experimentalmente en el experimento de *voltaje clamp*.

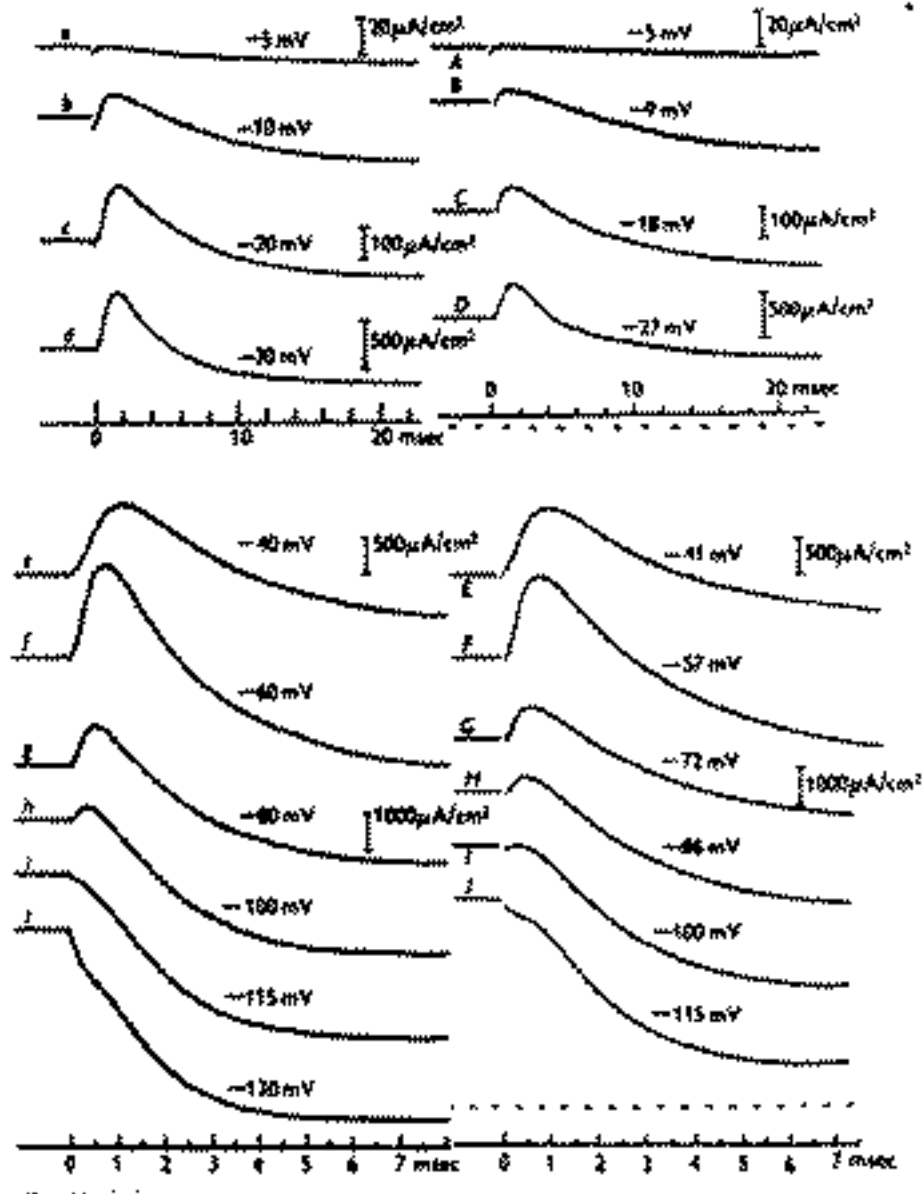


Fig. 27: Corrientes de membrana de un axón de calamar. La columna de la izquierda corresponde a datos experimentales (obtenidos mediante *voltage clamp*, por Hodgkin y Huxley) mientras que la columna de la derecha son datos obtenidos mediante computación [Hod52].

Unos años después, los investigadores Frankenhauser y Huxley [Frank64], basándose en el modelo de Hodgkin y Huxley (modelo HH), obtienen el modelado el comportamiento de la membrana de un nervio mielínico de un anfibio (*rana xenopus laevis*). De nuevo, a partir de los resultados obtenidos mediante la técnica del *voltaje clamp*, ajustan y adaptan las ecuaciones del modelo anterior y generan un modelo que expresa las corrientes iónicas en función de la tensión transmembrana y del tiempo. A diferencia del modelo de HH, el

modelo de Frankenhauser y Huxley (modeloFH) utiliza permeabilidades iónicas en vez de conductancias de membrana (g).

Ambos modelos (HH y FH) fueron realizados para especies no mamíferas y se eligieron debido a los largos axones que presentaban así como por la facilidad de experimentación. Se ha visto posteriormente cómo los principios descritos en ambos modelos son fácilmente aplicables a especies mamíferas aunque, en cada caso se requerirá un ajuste de los parámetros para, de esta forma, poder reproducir la dinámica particular de cada uno.

El grupo de Chiu [Chiu79] describen las corrientes de membrana de un nervio mielínico de un mamífero, en particular de un conejo. Para ello toma como base las ecuaciones descritas por Frankenhauser y Huxley y las adapta, de nuevo a partir de los datos obtenidos tras realizar experimentos de *voltaje-clamp* sobre el nervio de un conejo. En este caso, las principales diferencias que observa respecto a modelos anteriores es la falta de corrientes de potasio. A su vez, la cinética de las corrientes de sodio difieren de la cinética de la rana en la velocidad de activación (siendo mucho más rápida en el conejo). El modelo se denomina CRRSS (Chiu, Ritchie, Rogart, Staff and D. Stagg). Desafortunadamente, los autores no publicaron todos los datos necesarios para su posterior simulación. Sin embargo, ha sido posible obtenerlos mediante un análisis y ajuste de los datos mostrados en sus resultados.

Tomando como partida los datos de Chiu, en 1987, Sweeney, J. T. Mortimer y D. Durand publican el primer modelo completo para nervios mielínicos de sangre caliente [Swee87].

Hasta aquí los modelos descritos son capaces de determinar la cinética de las corrientes así como la propagación del potencial de acción a través del nervio. Sin embargo, en ningún caso describen la excitación nerviosa como resultado de la aplicación de un estímulo eléctrico por un electrodo. Donald McNeal [McNe76] desarrolla y describe un modelo que permite, partiendo de las ecuaciones de Frankenhauser y Huxley para describir la cinética de la membrana del nervio mielínico, computar para cualquier configuración de electrodo los umbrales de activación así como curvas *strength-duration*. Para llevar a cabo sus cálculos combina el modelo de la fibra con un modelo conductor homogéneo.

A partir de este momento son muchos los estudios que se han seguido desarrollando, siempre basados en las ecuaciones anteriores, para explicar la estimulación nerviosa. Con el conocimiento anatómico de los diferentes fascículos de un mismo nervio y la inclusión del modelado del electrodo, ha sido posible el estudio de estimulación selectiva espacial, influencia del posicionamiento y parámetros de los electrodos [Velt89] [Altm90], estimulación selectiva según el diámetro de la fibra [Rijk95], efecto de los parámetros del estímulo [Gor83] entre otros aspectos.

Dentro de la estimulación a nivel de la columna vertebral, cabe destacar el modelo de la membrana nerviosa implementado por J. Struijk [Str92b]. Partiendo del modelo de McNeal, elabora un modelo más elaborado para el estudio la respuesta de fibras nerviosas con mielina de la columna vertebral. Para ello tiene en cuenta la influencia de las distintas bifurcaciones de las fibras nerviosas que se encuentran en la columna. Una vez establecido este modelo, es capaz de estudiar la influencia del electrodo o la variación de parámetros geométricos de la fibra [Str93]. En este modelo, los parámetros que describen el comportamiento del nervio se basan en datos experimentales obtenidos de animales.

Estudios y comparaciones de los umbrales de excitación de fibras nerviosas humanas indican que los modelos de fibra animal y humana dan resultados que difieren en un factor 2.5-3 [Str93a], en el caso de utilizar el modelo de Chiu (basado en datos de un conejo). Wesselink et al. [Wes99] han desarrollado un modelo en el cuál describen el comportamiento de fibras sensoriales, con mielina, humanas. En este caso, las respuestas obtenidas de este modelo hacen que se obtenga una mejor concordancia entre los datos experimentales (velocidad de conducción, umbrales de excitación entre otros aspectos) y los obtenidos mediante simulación.

Dentro del campo del estudio de la excitación de las fibras nerviosas se han de destacar los trabajos realizados por Rattay [Ratt86] [Ratt88]. En ellos introduce el conocido concepto de función de activación, denominado así porque es la función responsable de la activación de la fibra nerviosa mediante estimulación eléctrica artificial. Partiendo de las ecuaciones de McNeal, desarrolla un modelo que le permite computar, tanto para fibras mielínicas (utilizando el modelo de Frankenhaeuser y Huxley) como no mielínicas (utilizando el modelo de Hodgkin y Huxley), la función de activación para cualquier configuración del electrodo.

Todo lo mencionado hasta ahora son modelos eléctricos de axones, es decir, terminaciones nerviosas de una neurona y son muy útiles en nuestro caso, puesto que estudiaremos estimulación de nervios periféricos y, por tanto, concretamente de sus axones. Sin embargo, en el caso de excitación del sistema nervioso central puede ser necesario el modelado de toda la neurona, y no sólo su axón. En este caso, la metodología más extendida es el uso de compartimentos que modelan cada zona de la neurona [Ratt98].

Existen distintos simuladores que proporcionan un análisis del complejo sistema neuronal. Así, en la década de los 80 se desarrolló el simulador denominado *Genesis* (General Neural Simulation System). El simulador es capaz de estudiar desde el comportamiento de un axón hasta complejos modelos compartimentales en los que se tiene en cuenta los diferentes ramificaciones dendríticas de una neurona [Dum98].

A continuación vamos a explicar en detalle el modelo del comportamiento de la membrana celular nerviosa presentado por Hodgkin y Huxley.

2.2.1 Descripción de las corrientes iónicas de la membrana nerviosa: Modelo de Hodgkin y Huxley

Como ya se ha descrito en el capítulo 1, la membrana constituye una barrera que controla el movimiento de la mayor parte de las sustancias. Rodeando a la membrana nos encontramos con gran cantidad de iones (Na^+ , K^+ , Cl^- ...) cuya concentración varía. Justamente la fluctuación de estas concentraciones es la responsable de la excitación nerviosa. El paso de iones del interior al exterior y viceversa originará unas corrientes iónicas, cuya descripción está perfectamente cuantificada en los modelos del comportamiento eléctrico de la membrana previamente citados.

Para entender el comportamiento eléctrico de la membrana, nos vamos a centrar el modelo de Hodgkin y Huxley (HH). Cualquiera de los modelos anteriormente citados tienen como base dicho modelo. En él, el comportamiento de la membrana nerviosa se asemeja al de una red de conductancias variables, como se observa en la figura adjunta (Fig. 26). El

condensador C_m representa la capacidad de almacenar carga de la membrana, las conductancias variables representan la permeabilidad de la membrana al Na^+ , K^+ y otros iones (en ellos se incluye el cloro Cl^- entre otros) y la E_i representa el potencial de equilibrio de cada ión, obtenido a través de la ecuación de Nerst (ecuación 1. 2).

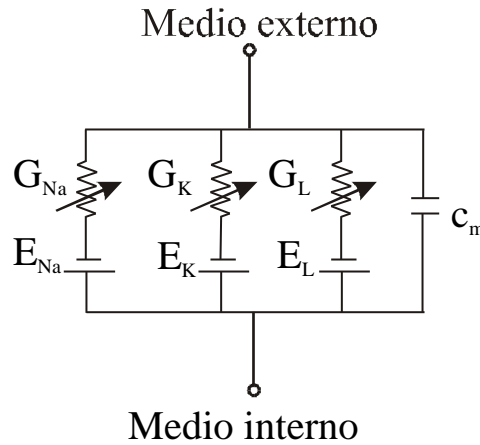


Fig. 28: Se muestra el esquema eléctrico de la membrana según el modelo de Hodgkin y Huxley.

La corriente que circula a través de la membrana se puede deber tanto al movimiento de iones (modelado en la figura 28 como corriente a través de las resistencias) como a la carga del condensador. A su vez, la corriente iónica se divide en diferentes componentes, una por cada ión responsable de la generación del potencial de acción. Hodgkin y Huxley distinguen en su modelo tres componentes denominadas I_{Na} , I_K e I_l que corresponden respectivamente a las corrientes originadas por los iones Na^+ , K^+ y Cl^- . Matemáticamente, la corriente total (I_{mem}) se expresa como la suma de las componentes iónicas y la corriente que circula a través del condensador (ecuación 2.12):

$$I_{mem} = C_{mem} \frac{dV_{mem}}{dt} + I_{Na} + I_K + I_l \quad (2.12)$$

siendo:

- V_{mem} : Tensión transmembrana
- C_{mem} : Capacidad de la membrana.

A la vista de la figura 28, cada corriente iónica viene determinada por una diferencia de potencial y un coeficiente de permeabilidad, que se modela como una conductancia. Por lo tanto, la corriente del ión Na^+ (I_{Na}) vendrá determinada por la conductancia de la membrana a dicho ión (g_{Na}) y por la diferencia entre el potencial de la membrana (V_{mem}) y el potencial de equilibrio del Na^+ (E_{Na}) (ecuación 2.13). Ecuaciones similares se pueden aplicar para el resto de las corrientes.

$$I_{Na} = g_{Na}(V_{mem} - E_{Na}) \quad (2.13)$$

Los experimentos desarrollados por Hodgkin y Huxley, basados tal y como hemos explicado en la técnica del *voltaje clamp*, sugieren que estas conductancias son función del potencial transmembrana así como del tiempo. La influencia del potencial de membrana se puede resumir en los siguientes puntos: en primer lugar se observa cómo la despolarización produce un incremento transitorio inicial de la conductancia del Na^+ y

un menor incremento de la conductividad del K^+ . En segundo lugar se puede ver cómo estos cambios son graduales y se pueden invertir repolarizando la membrana.

Una vez que se tienen los datos experimentales de las corrientes iónicas, Hodgkin y Huxley ajustaron la variación temporal de las conductancias de Na^+ y K^+ con los datos experimentales mediante las ecuaciones que a continuación se muestran (ecuación 2.14a y 2.14b). Las variables matemáticas, m , n y h (que pueden tomar valores entre cero y uno), describen la variación de la conductancia con el potencial transmembrana y representan físicamente la probabilidad de tener los canales abiertos o cerrados y, por lo tanto, la posibilidad de paso de los iones a través de la membrana.

$$g_{Na} = g'_{Na} m^3 h \quad (2.14a)$$

$$g_K = g'_K n^4 \quad (2.14b)$$

siendo g'_{Na} la conductancia máxima del Na^+ y g'_K la conductancia máxima del K^+ . A su vez, estas variables obedecen a la siguiente ecuaciones diferencial:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1-m) - \beta_m m \quad (2.15)$$

Las variables α y β (que únicamente dependen de la tensión transmembrana y no del tiempo) se pueden interpretar como velocidades de los procesos de activación o inactivación de los canales de iones que controlan la permeabilidad de la membrana. En el caso del parámetro m de activación del Na^+ se puede expresar como:

$$\alpha_m = \frac{-0.1(V_{mem} + 35)}{\exp[(-V_{mem} - 60)/10] - 1} \quad (2.16a)$$

$$\beta_m = 4 \exp[(-V_{mem} - 60)/18] \quad (2.16b)$$

donde V_{mem} es el potencial transmembrana (dado en milivoltios).

Las expresiones relativas a n y h son semejantes a la anterior. Mediante este modelo matemático es posible estudiar cómo varía la conductancia de la membrana de un axón sin mielina, en función del potencial transmembrana y del tiempo.

A su vez, este modelo permite simular la variación de la tensión transmembrana durante un potencial de acción así como su propagación. Para ello, tiene en cuenta que la corriente local debe ser suministrada por la corriente neta de la membrana. Por lo tanto, se ha de cumplir la siguiente relación (ecuación 2.17):

$$i = \frac{1}{r} \frac{\partial^2 V_{mem}}{\partial x^2} \quad (2.17)$$

siendo:

- i : Corriente de membrana por unidad de longitud
- r : Resistencias interna por unidad de longitud
- x : Distancia a lo largo de la fibra

Si se considera el axón un cilindro de radio a , con una resistencia específica del axoplasma de valor R_s , la densidad de corriente de la membrana se puede expresar como (ecuación 2.18):

$$I = \frac{a}{2R_s} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \quad (2.18)$$

Sustituyendo la expresión anterior en la ecuación 2.12 se obtiene una ecuación diferencial cuya resolución nos proporciona la variación y propagación del potencial de acción (ecuación 2.19):

$$\frac{a}{2R_s} \frac{\partial^2 V_{mem}}{\partial x^2} = C_m \frac{\partial V_{mem}}{\partial t} + g_k n^4 (V_{mem} - E_k) + g_{Na} m^3 h (V_{mem} - E_{Na}) + g_l (V_{mem} - E_l) \quad (2.19)$$

Como ya se ha comentado, el modelo de Hodgkin y Huxley permite ajustar el comportamiento de la membrana nerviosa de un axón sin mielina (un calamar). A partir de esta formulación son muchos los diferentes modelos que han surgido. Entre ellos se han de destacar los trabajos, ya citados, realizados por Frankenhauser y Huxley sobre la membrana nerviosa, en este caso con mielina, de una rana, el modelo propuesto por Chiu para el modelado de la membrana nerviosa de un conejo o el propuesto por Sweeney y Mortimer para el modelado completo de membranas de animales de sangre caliente. Todos ellos presentan una estructura semejante a la propuesta por Hodgkin y Huxley, en la cual se han modificado los parámetros para ajustarlos con los datos experimentales obtenidos.

		HH	FH	CRRS
m	Coefficiente de velocidad de la variación del parámetro m .	$\frac{2.5 - 0.1V}{\exp(2.5 - 0.1V) - 1}$	$\frac{0.36(V - 22)}{1 - \exp\frac{22 - V}{3}}$	$\frac{97 + 0.363V}{1 + \exp\frac{31 - V}{3.3}}$
-m	Coefficiente de velocidad la variación del parámetro m .	$4 \exp \frac{V}{-18}$	$\frac{0.4(13 - V)}{1 - \exp\frac{V - 13}{20}}$	$\frac{\alpha_m}{\exp\frac{V - 23.8}{4.17}}$
n	Coefficiente de velocidad de la variación del parámetro n .	$\frac{1 - 0.1V}{10(\exp(1 - 0.1V) - 1)}$	$\frac{0.02(V - 35)}{1 - \exp\frac{35 - V}{10}}$	
-n	Coefficiente de velocidad de la variación del parámetro n .	$0.125 \exp \frac{V}{-80}$	$\frac{0.05(10 - V)}{1 - \exp\frac{V - 10}{10}}$	
h	Coefficiente de velocidad de la variación del parámetro h .	$0.07 \exp \frac{V}{-20}$	$\frac{0.1(V + 10)}{1 - \exp\frac{10 + V}{6}}$	$\frac{\beta_h}{\exp\frac{V - 5.5}{5}}$
-h	Coefficiente de velocidad de la variación del parámetro h .	$\frac{1}{\exp(3 - 0.1V) + 1}$	$\frac{4.5}{1 + \exp\frac{40 - V}{10}}$	$\frac{15.6}{1 + \exp\frac{24 - V}{10}}$
p	Coefficiente de velocidad de la variación del parámetro p .		$\frac{0.006(V - 40)}{1 - \exp\frac{40 - V}{10}}$	

$-p$	Coeficiente de velocidad de la variación del parámetro p .		$\frac{0.09(V + 25)}{1 - \exp\frac{V + 25}{10}}$	
V_{rest} (mV)	Tensión de reposo	-70	-70	-80
V_{Na} (mV)	Voltaje en la membrana causado por diferencia de concentración del ión Na	115		115
V_K (mV)	Voltaje en la membrana causado por diferencia de concentración del ión K	-12		
V_L (mV)	Voltaje en la membrana causado por diferencia de concentración de iones no específicos	10.6	0.026	-0.01
g_{Na} ($k_{-1}cm^{-2}$)	Máxima conductancia del Na por unidad de área	120		1445
g_K ($k_{-1}cm^{-2}$)	Máxima conductancia de K por unidad de área	36		
g_L ($k_{-1}cm^{-2}$)	Máxima conductancia del fugas por unidad de área	0.3	30.3	128
c ($_F/cm^2$)	Capacidad de la membrana por unidad de área	1	2	2.5
$V_{mem}(0)$ (mV)	Tensión membrana	0	0	0
$m(0)$	Probabilidad de apertura de puertas de Na	0.05	0.0005	0.003
$n(0)$	Probabilidad de apertura de puertas de K	0.32	0.0268	
$h(0)$	Probabilidad de apertura de puertas Na	0.6	0.8249	0.75
$p(0)$	Probabilidad de apertura de puertas no específicas		0.0049	
T	Temperatura	6.3°C	20°C	37°C
$[Na]_0$ (mmol/l)	Concentración externa de Na		114.5	
$[Na]_i$ (mmol/l)	Concentración interna de Na		13.7	
$[K]_0$ (mmol/l)	Concentración externa de K		2.5	
$[K]_i$ (mmol/l)	Concentración interna de Na		120	
P_{Na} (cm/s)	Permeabilidad del Na		0.008	
P_K (cm/s)	Permeabilidad del K		0.0012	
P_L (cm/s)	Permeabilidad de iones no específicos		0.00054	

Tabla 2: Principales parámetros de los modelos Hodgkin y Huxley (HH), Frankenhaeuser y Huxley (FH) y Chiu, Ritchie, Rogert, Staff y Stagg (CRRSS).

La tabla 2 muestra los valores de los principales parámetros de los modelos de Hodgkin y Huxley(HH), Frankenhaeuser y Huxley (FH) y Chiu, Ritchie, Rogert, Staff and Stagg et al. (CRRSS).

2.2.2 Modelo de excitación de un nervio mielínico: Modelo de Donald R. McNeal

El modelo de McNeal, a diferencia del modelo de Hodgkin y Huxley presentado, se caracteriza por ser el primero que permite estudiar el comportamiento de la fibra nerviosa mielínica ante la aplicación de un estímulo mediante un electrodo que no está en contacto directo con el nervio [McNe76]. El modelo permite calcular umbrales de excitación al aplicar pulsos de duración finita para cualquier geometría de electrodos y, por otro lado, obtiene la evolución de la tensión transmembrana tras la aplicación de un estímulo y hasta el comienzo del potencial de acción.

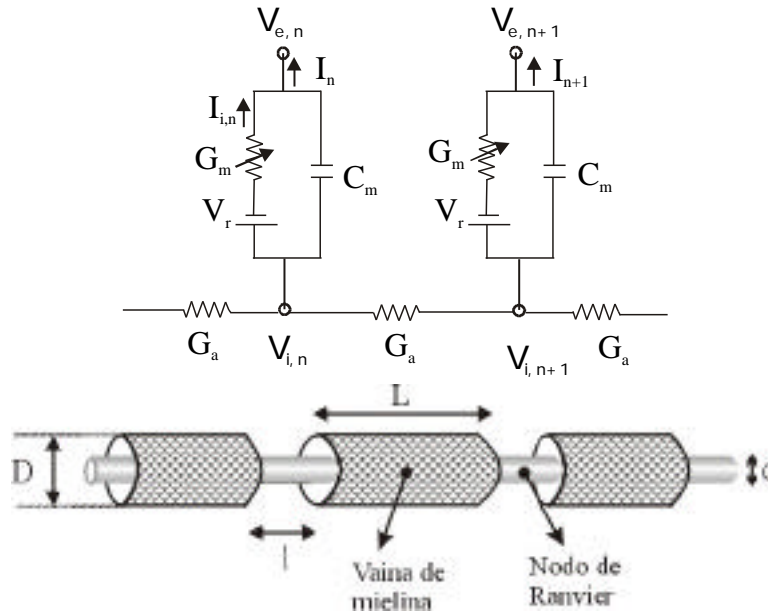


Fig. 29: Modelo de una fibra con mielina

McNeal modela una fibra con mielina mediante el equivalente eléctrico que se muestra en la figura 29. Como puede observarse, el esquema está compuesto por una red de modelos locales donde, cada nodo de Ranvier viene caracterizado por un esquema semejante al descrito anteriormente. En él, V_r es el potencial de reposo al cual está la membrana si no se le estimula y C_m es la capacitancia de la membrana. El valor de la resistencia variable viene dado por el modelo desarrollado por Frankenhauser y Huxley para las fibras mielínicas. La unión entre dos nodos vecinos se realiza a través de la resistencia internodal G_a y la separación entre nodos se considera igual para todos los nodos (y proporcional al diámetro de la fibra). Por lo tanto, en este caso la segmentación de la red viene claramente delimitada por los nodos de Ranvier.

Del análisis de un nodo se puede obtener la siguiente ecuación (ecuación 2.20):

$$C_m \frac{d(V_{i,n} - V_{e,n})}{dt} + I_{i,n} + G_a(V_{i,n} - V_{i,n-1}) + G_a(V_{i,n} - V_{i,n+1}) = 0 \quad (2.20)$$

siendo:

- $V_{i,n}$: Potencial interno en el nodo n-ésimo
- $V_{e,n}$: Potencial externo en el nodo n-ésimo
- G_a : Conductancia internodal
- $I_{i,n}$: Corriente que pasa a través de la resistencia activa del nodo n-ésimo .

Para calcular el valor de la corriente $I_{i,n}$, McNeal supone, como ya se ha comentado, que la membrana sigue el comportamiento descrito por el modelo de FH en el nodo bajo estimulación. El resto de los nodos, la conductancia de la membrana (G_m) la asume constante. Por lo tanto, la corriente que $I_{i,n}$ sobre cada nodo de Ranvier tomará un valor u otro, dependiendo de si es el nodo bajo el cual se está excitando. En el nodo de excitación, que se ha tomado como nodo 0, la corriente se puede expresar como (ecuación 2.21):

$$I_{i,0} = \pi dl (i_{Na} + i_K + i_L + i_P) \quad (2.21)$$

siendo:

- i_{Na} : Densidad de corriente de sodio
- i_K : Densidad de corriente de potasio
- i_L : Densidad de corriente de fugas
- i_P : Densidad de corriente no específica.

En el resto de los nodos, se considera constante el valor de la conductancia y la corriente toma el valor descrito en la ecuación 2.22:

$$I_{i,n} = G_m (V_{i,n} - V_{e,n} - V_{r,n}) \quad \text{para todo } n \neq 0 \quad (2.22)$$

Definiendo el potencial de membrana reducido (V_n) como:

$$V_n = V_{i,n} - V_{e,n} - V_r \quad (2.23)$$

la ecuación 2.20 queda desglosada en el siguiente sistema de ecuaciones (ecuación 2.24, 2.25 y 2.26):

$$\frac{dV_n}{dt} = \frac{1}{C_m} [G_a(V_{n-1} - V_n + V_{n+1} + V_{e,n-1} - 2V_{e,n} + V_{e,n+1}) - G_m V_n] \quad \text{para } n > 0 \quad (2.24)$$

$$\frac{dV_0}{dt} = \frac{1}{C_m} [G_a(V_{-1} - V_0 + V_1 + V_{e,-1} - 2V_{e,0} + V_{e,1}) - \pi dl (i_{Na} + i_K + i_L + i_P)] \quad (2.25)$$

$$V_n(0) = 0 \quad \text{para todo } n \quad (2.26)$$

La resolución de dicho sistema de ecuaciones nos proporciona una herramienta para determinar los umbrales de excitación de una fibra miélnica que se excite con un electrodo de geometría arbitraria.

Este modelo asume que el potencial en el exterior de la fibra viene determinado exclusivamente por el estímulo aplicado y la geometría del electrodo y no se ve modificado en ningún momento por la presencia de la fibra nerviosa.

A su vez, McNeal demuestra cómo la premisa de conductancia constante en los nodos que no son estimulados es válida para estímulos que tienen un valor por debajo del 80% del umbral de excitación. Para realizar cálculos con estímulos de valor superior, afirma que es necesario considerar la conductancia variable en aquellos nodos en los que la tensión transmembrana sea superior al 80% del potencial en el nodo de máxima despolarización.

2.2.3 Función de activación

A la hora de analizar qué zonas de una fibra pueden ser excitadas, en función de una determinada configuración de electrodo, es muy útil representar la función de activación, introducida por Rattay [Ratt86]. Para ello, Rattay parte del modelo de McNeal y lo generaliza, tanto para fibras con mielina como para fibras sin ella.

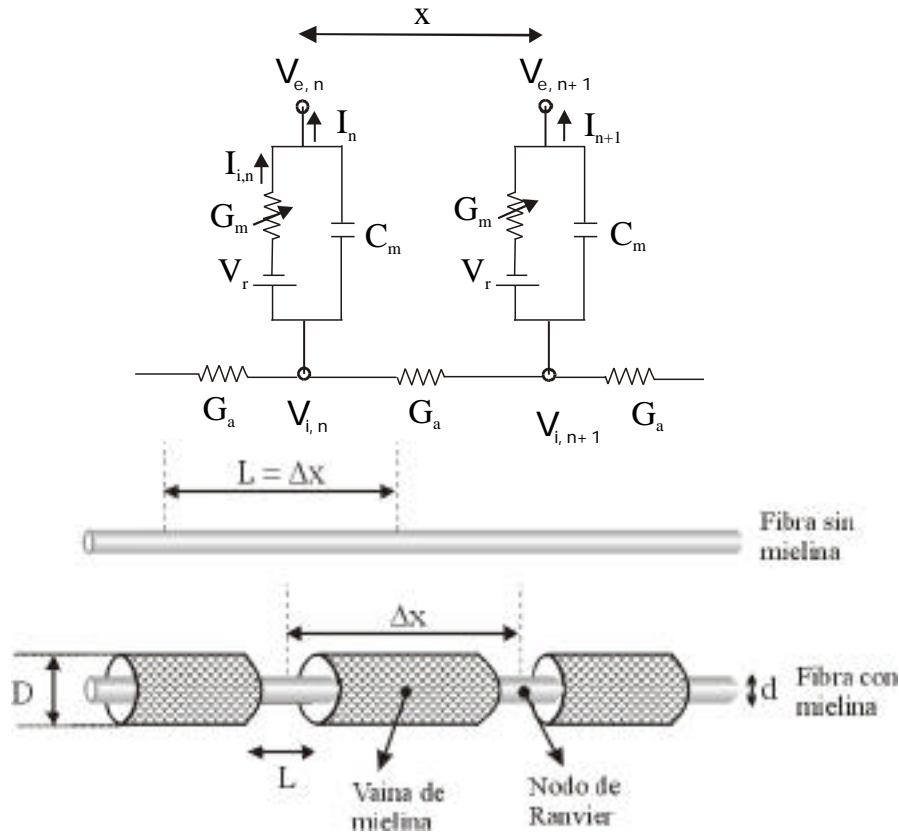


Fig. 30: Red eléctrica equivalente para las fibras con mielina y sin mielina. Ambas fibras se han segmentado en cilindros de longitud x . El esquema eléctrico muestra el circuito equivalente de dos zonas activas.

La figura 30 muestra el modelo equivalente de las fibras mielínicas y amielínicas propuesto por Rattay [Ratt86]. Para proceder al análisis de dichas fibras, en ambos casos se han segmentado en cilindros de longitud Δx . En el caso de las fibras mielínicas, esta longitud viene dada por la separación de los nodos de Ranvier mientras que en el caso de las fibras amielínicas, viene dada exclusivamente por la precisión computacional. La zona activa de la membrana se modela por una red formada por una capacidad, una fuente de tensión y una resistencia variable. Esta zona activa tiene una longitud L que, en el caso de las fibras con mielina corresponde al nodo de Ranvier y en las fibras sin mielina tiene una longitud de Δx (puesto que en una fibra sin mielina todos los puntos tienen las mismas propiedades).

Si asumimos que el axón es un cilindro de diámetro d , la conductancia internodal (G_a) y la capacidad de membrana (C_m) se pueden definir como:

$$G_a = \frac{\pi d^2}{4\rho_i x} \quad (2.27)$$

$$C_m = d L c_m \quad (2.28)$$

siendo:

d : diámetro del axón [cm]

ρ_i : resistividad del axoplasma por unidad de longitud (k Ω cm)

L : longitud activa de la membrana [cm].

c_m : capacidad de la membrana por cm^2 [F/cm^2]

x : longitud de segmentación de la fibra

De esta forma, la ecuación anterior (ecuación 2.20) queda de la siguiente manera:

$$\frac{dV_n}{dt} = \frac{d\ddot{A}x}{4\tilde{n}_i L} \frac{V_{n-1} - 2V_n + V_{n+1}}{\ddot{A}x^2} + \frac{V_{e,n-1} - 2V_{e,n} + V_{e,n+1}}{\ddot{A}x^2} - I_{i,n} \frac{1}{c_m} \quad (2.29)$$

En la ecuación anterior (ecuación 2.29) puede verse cómo la influencia del campo externo viene dada por la siguiente expresión (ecuación 2.30) que corresponde a la discretización de la derivada segunda. Esta función se le denomina función de activación.

$$f_n(t) = \frac{V_{e,n-1} - 2V_{e,n} + V_{e,n+1}}{\ddot{A}x^2} \quad (2.30)$$

En el caso de trabajar con fibras mielínicas, como ya hemos comentado, la segmentación espacial (x) queda perfectamente definida por la separación entre cada nodo de Ranvier y, las propiedades de la membrana se pueden especificar mediante el uso del modelo de Frankenhauser y Huxley. La función de activación quedará reducida a un cociente de diferencias.

Si la fibra es no mielínica, la segmentación x será lo más fina posible y dependerá exclusivamente de la resolución computacional. En este caso, las propiedades de la membrana se especificarán mediante el modelo de Hodgkin y Huxley y la función de activación quedará determinada, a medida que x sea más pequeño, mediante la derivada segunda del campo externo a lo largo de la fibra (ecuación 2.31):

$$f(x,t) = \frac{\ddot{V}_e(x,t)}{x^2} \quad (2.31)$$

Analizando la función de activación, puede verse cómo para que se produzca un potencial de acción en una fibra que se encuentra previamente en reposo (la tensión transmembrana reducida V_n y la corriente $I_{i,n}$ son nulas en todos los nodos) será necesario que dicha función tome valores positivos. De esta forma, la variación en el tiempo de la tensión transmembrana en ese nodo será positiva (ecuación 2.29), lo cual implica una despolarización del nodo. En caso contrario, es decir, cuando la función de activación sea negativa, implicará una hiperpolarización del nodo correspondiente. No obstante, la información que nos proporciona la función de activación no es determinante

en la generación del potencial de acción. Sólo nos muestra los nodos sobre los cuales es posible que se origine.

Una vez vistas las bases de la simulación eléctrica (modelado del nervio así como cálculo de perfiles de potencial), a continuación pasamos a ver las funciones de activación de cada tipo de electrodo previamente analizado. Para obtener dicha función se ha procedido a calcular previamente el perfil de potencial generado por cada electrodo sobre el eje y se ha hecho el cociente de diferencias mostrado en la ecuación 2.30.

El análisis de las diferentes funciones de activación nos permitirá clarificar cómo influye la geometría determinada de un electrodo en la excitación nerviosa.

A. Análisis del electrodo puntual monopolar: Función de activación

En primer lugar hemos calculado la función de activación obtenida generada por el electrodo puntual monopolar que ha sido previamente descrito (Fig. 6). La figura 31 representa la función de activación obtenida sobre el eje x al aplicar una corriente de 660 μ A. Puede observarse cómo toma tanto valores positivos como negativos. Teniendo en cuenta la ecuación 2.29 podemos deducir que:

- Una función de activación positiva implica una despolarización de la membrana, es decir, un incremento del potencial transmembrana. Por lo tanto, dependiendo de cómo sea dicho incremento, es posible generar un potencial de acción.
- Una función de activación negativa implica un decremento del potencial transmembrana y, por lo tanto, una hiperpolarización de la membrana. En consecuencia, en esa zonas, la estimulación no favorece la creación de un potencial de acción, sino que produce un incremento de la corriente mínima necesaria para excitar la fibra (incremento del umbral).

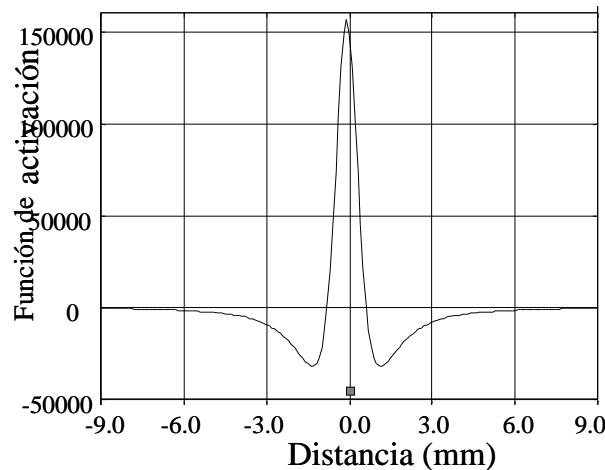


Fig. 31: Función de activación generada sobre el eje por un electrodo monopolar puntual. El electrodo se ha dispuesto sobre $x = 0$

Por lo tanto, sólo los nodos de Ranvier que estén situados en la zona donde la función de activación es positiva tendrán posibilidad de generar el potencial de acción. A partir del perfil de potencial creado por el electrodo en el eje (ecuación 2.2) puede calcularse fácilmente la función de activación (ecuación 2.32).

$$V = \frac{\rho I}{4\pi d} = \frac{\rho I}{4\pi} (z^2 + x^2)^{-\frac{1}{2}} \quad (2.2)$$

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = \frac{\rho}{4\pi} (z^2 + x^2)^{-\frac{5}{2}} (2x^2 - z^2) I \quad (2.32)$$

siendo:

z : Distancia entre el eje de simetría y el electrodo (Ver Fig. 6).

x : Longitud sobre el eje de simetría (x) (Ver Fig. 6).

Un análisis de la función de activación muestra cómo, en función de la distancia a la que se encuentre el electrodo (variable z), sólo se verán despolarizados los nodos que se encuentren bajo el cátodo, en un intervalo de:

$$x = \pm \frac{z}{\sqrt{2}} \quad (2.33)$$

puesto que es allí donde la función de activación adquiere valores positivos [Ratt86].

B. Análisis del electrodo cuff bipolar: Función de activación

Una vez vista la función de activación generada por el electrodo monopolar puntual, pasamos a analizar la función generada por el electrodo bipolar ya descrito (Fig. 9). De nuevo, la corriente que se ha aplicado es de 660 μ A y se ha dispuesto el electrodo a 1 mm del eje de simetría, con el ánodo sobre la coordenada 0 (eje x) y el cátodo en la coordenada -3 mm.

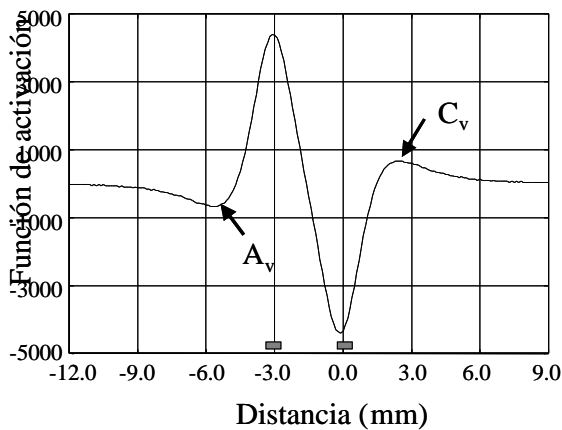


Fig. 32: Función de activación generada por un electrodo bipolar sin aislamiento. El ánodo se ha dispuesto sobre $x = 0$.

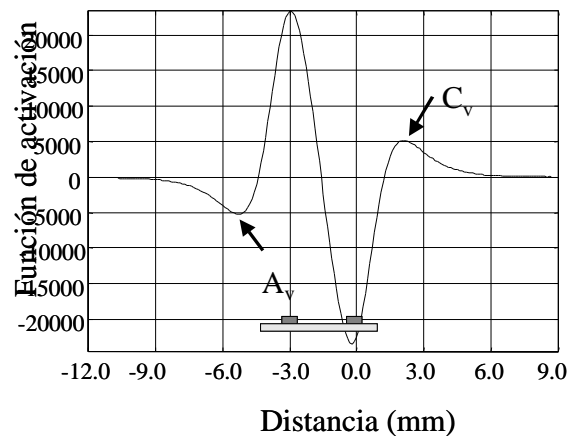


Fig. 33: Función de activación generada por un electrodo bipolar con aislamiento. El ánodo se ha dispuesto sobre $x = 0$.

Las siguientes figuras muestran la función de activación obtenida por un electrodo bipolar sin aislamiento (Fig. 32) y la obtenida mediante un electrodo bipolar con aislamiento (Fig. 33), sobre el eje de simetría. Mediante la comparación se puede ver cómo en ambos casos tenemos dos zonas sobre las cuales se produce una despolarización de la fibra (la función de activación es positiva) y, por tanto, son puntos susceptibles de

originar la generación de un potencial de acción. La primera zona, y la de mayor valor, corresponde al cátodo (situado en la posición de -3 mm). A su vez, puede observarse cómo próximo al ánodo existe otra en la cual la función de activación adquiere un valor positivo, aunque mucho menor que bajo el cátodo.

La explicación de este fenómeno se encuentra en la formación de un cátodo virtual. Ello se debe, como ya se ha explicado, a que la corriente se dirige del ánodo al cátodo en ambas direcciones, es decir, tanto desde el interior como por el exterior del electrodo. Como ya se ha comentado, se puede observar cómo en el caso del cátodo virtual el valor de la función de activación es mucho menor, respecto al valor del cátodo real. Esto implica que la generación del potencial de acción es más improbable que bajo el cátodo físico. De igual manera que se genera un cátodo virtual, podemos observar también la formación de un ánodo virtual, que corresponde con un segundo mínimo en la función de activación. De nuevo, el valor de la función de activación es mucho menor en este ánodo virtual que el valor sobre el ánodo físico.

A su vez, una comparación entre el electrodo con aislamiento o sin él nos permite ver cómo el valor de la función de activación es mayor en el caso de tener el electrodo con aislamiento. En principio, este comportamiento es perfectamente esperable puesto que ya hemos visto con anterioridad cómo el perfil de potencial también tiene un valor absoluto superior. Por lo tanto, las ventajas que presenta un electrodo bipolar con aislamiento son, por un lado un mayor confinamiento de la corriente, lo cual implica la generación de un perfil de potencial de mayor valor y por tanto un umbral menor de excitación y por otro lado, no se debe olvidar la influencia sobre fibras vecinas. Fibras situadas por encima del cuff se verán menos afectadas que las que están sobre el electrodo sin aislamiento aunque, el hecho de tener un aislamiento no implique una ausencia de campo externo.

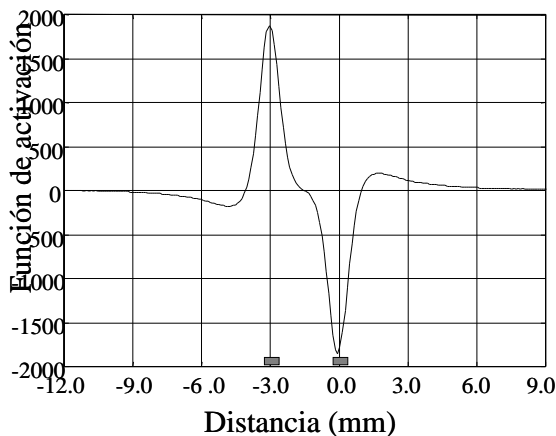


Fig. 34: Función de activación generada a 2mm del eje por un electrodo bipolar sin aislamiento. El ánodo se ha dispuesto sobre $x = 0$.

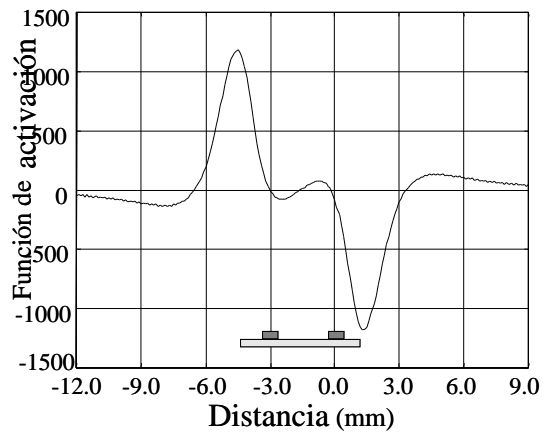


Fig. 35: Función de activación generada a 2mm del eje por un electrodo bipolar con aislamiento. El ánodo se ha dispuesto sobre $x = 0$.

Las figuras 34 y 35 representan la función de activación, a 2 mm del eje de simetría, en el caso de disponer de un electrodo bipolar con y sin aislamiento. Como era de esperar, la función de activación es menor el caso de disponer de aislamiento aunque, no evita la influencia del electrodo sobre estructuras vecinas.

C. Análisis del electrodo cuff tripolar: Función de activación

A continuación pasamos a analizar la función de activación generada por un electrodo tripolar, en vez de bipolar. En este caso el electrodo está formado por dos ánodos, dispuestos a 3 mm del cátodo, y un cátodo en el centro, ambos son anillos (Fig. 15). De nuevo hemos realizado el mismo análisis. Hemos calculado la función de activación generada sobre el eje de simetría por un electrodo tripolar con aislamiento y sin él. En las figuras 36 y 37 pueden verse los resultados. A la vista de las gráficas, se puede destacar cómo en el caso de disponer de un electrodo tripolar con aislamiento quedan perfectamente definidas y delimitadas las zonas en las que es posible producir un potencial de acción. Esta zona corresponde al espacio entre ánodos y cátodo exclusivamente. Bajo cada ánodo se crea una zona hiperpolarizada donde no es posible generar un potencial de acción y, a su vez, pone un impedimento la propagación del producido bajo el cátodo. La explicación a este comportamiento se encuentra en la confinación de la corriente que evita la formación de cátodos virtuales bajo los cuales se podría generar un potencial de acción.

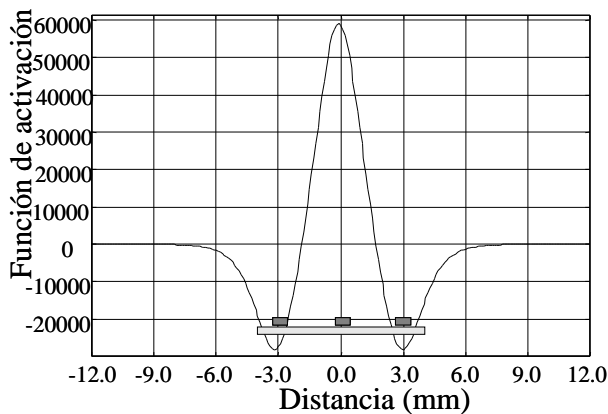


Fig. 36: Función de activación generada sobre el eje por un electrodo tripolar con aislamiento. El cátodo se ha dispuesto sobre $x = 0$.

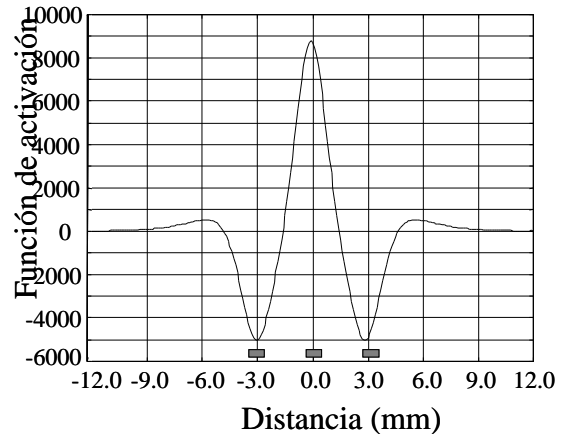


Fig. 37: Función de activación generada sobre el eje por un electrodo tripolar sin aislamiento. El cátodo se ha dispuesto sobre $x = 0$.

En el caso de disponer de electrodo tripolar sin aislamiento vemos cómo de nuevo nos aparece, además de la zona bajo el cátodo, otras dos zonas adyacentes a los ánodos donde es posible generar el potencial de acción puesto que obtenemos una despolarización de la membrana debido a la presencia de cátodos virtuales. A su vez, esta configuración sin aislamiento originará que fibras que no están envueltas por el electrodo puedan estimularse puesto que el campo eléctrico no queda únicamente reducido al interior del electrodo.

Por último, se puede comparar la magnitud de la función de activación entre ambos electrodos. Al igual que el caso bipolar, el electrodo con aislamiento confina más la corriente, lo cual origina que la función de activación tenga valores mucho mayores. Ello implicará una reducción del umbral de corriente necesario para la excitación de la fibra

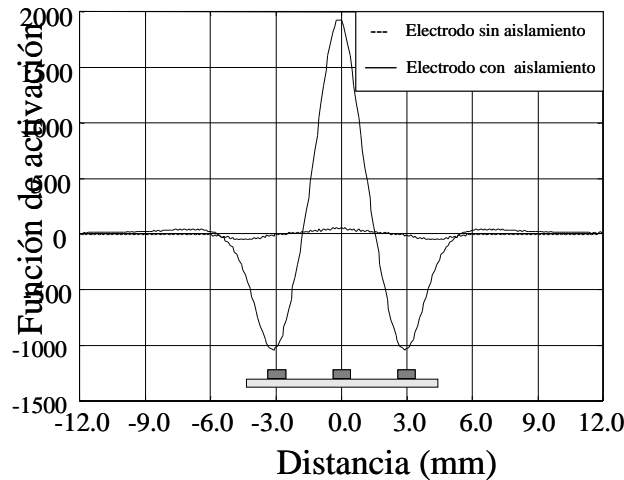


Fig. 38: Función de activación generada a 2 mm del eje de simetría por un electrodo tripolar sin y con aislamiento. El cátodo se ha dispuesto sobre $x = 0$.

La figura 38 muestra las funciones de activación originadas a 2 mm del eje de simetría por un electrodo tripolar con y sin aislamiento. Como ya habíamos comentado, en este caso el aislamiento es esencial para evitar la estimulación de estructuras vecinas.

D. Análisis del electrodo tripolar puntual: Función de activación

En la figura 39 puede observarse la función de activación obtenida mediante un electrodo que hemos denominado tripolar puntual. En este caso, puesto que la separación entre los contactos es suficientemente grande (3 mm) se puede observar cómo el potencial de acción está compuesto por la superposición de las tres funciones de activación correspondientes a cada contacto individual. A medida que los contactos se van aproximando entre ellos, las funciones de activación se van sumando. En la figura 38

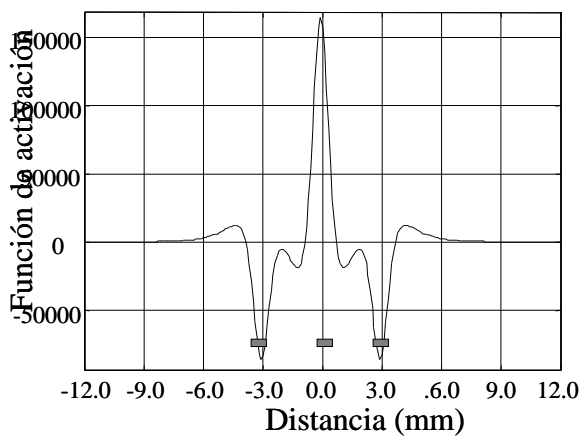


Fig. 39: Función de activación sobre el eje con electrodo tripolar puntual con separación de 3 mm. El cátodo se ha dispuesto sobre $x = 0$.

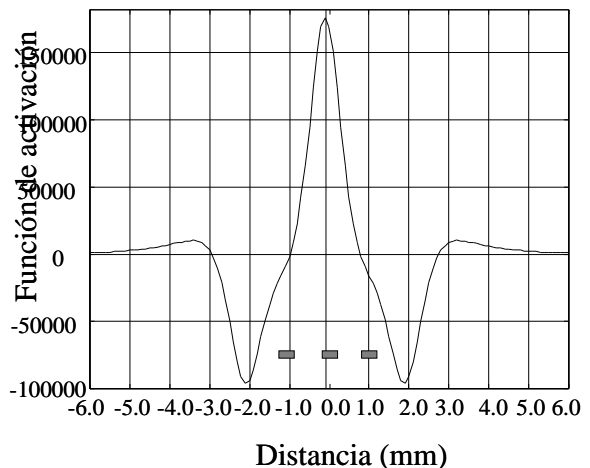


Fig. 40: Función de activación sobre el eje con electrodo tripolar puntual con separación de 1 mm. El cátodo se ha dispuesto sobre $x = 0$.

podemos observar cómo las funciones de excitación individuales se van diluyendo al disminuir la separación de los electrodos.

Por último, podemos ver cómo afecta el desplazamiento del electrodo que hemos denominado tipo tripolar puntual sobre la función de activación. Para ello hemos calculado la función de activación (Fig. 41) de un electrodo que tiene una separación entre contactos de 1 mm y que se encuentra dispuesto a una distancia de 1 mm, 0.8 mm y 0.6 mm respectivamente del eje. Puede observarse mediante comparación con la figura 40 cómo el desplazamiento origina, como era de esperar, una asimetría en la función de activación así como una variación de los máximos y mínimos.

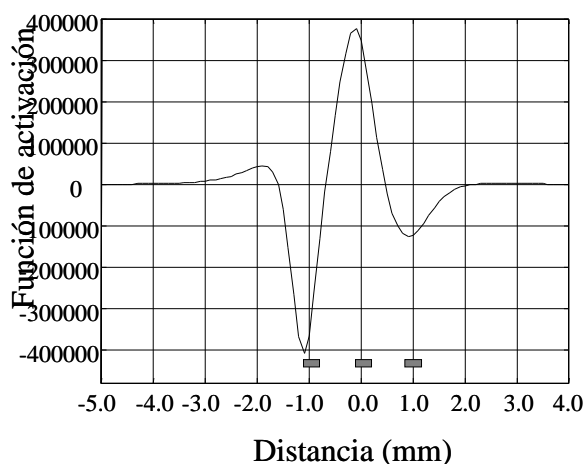


Fig. 41: Función de activación generada sobre el eje, por un electrodo tripolar puntual. Los contactos están dispuestos a 1, 0.8 y 0.6 mm respectivamente del eje de simetría, estando el cátodo sobre $x = 0$.

2.3 CONCLUSIONES

A lo largo de este capítulo se ha mostrado la posibilidad de analizar los resultados de la excitación eléctrica de un nervio mediante métodos numéricos. Se ha visto cómo el modelado de la fibra nerviosa y el estudio del campo eléctrico generado por una configuración del electrodo son datos suficientes para evaluar la modificación de la tensión transmembrana del nervio y, por tanto, reproducir la excitabilidad, es decir, la generación y propagación del potencial de acción.

Se ha analizado los perfiles de potencial generados por diversas configuraciones de electrodo tipo cuff, tanto bipolar como tripolar, y electrodos puntuales (configuración monopolar y tripolar). Por último, se ha introducido el concepto de función de activación y, de nuevo, se ha mostrado las funciones de activación generadas por las diferentes configuraciones de electrodos previamente citadas.

Como conclusiones al estudio de los electrodos realizado en este capítulo, se pueden recalcar las siguientes ideas:

- La falta de confinación de la corriente en los electrodos da lugar a la formación de ánodos y cátodos virtuales, así como a la estimulación de nervios vecinos.

- El aislamiento de los electrodos tipo cuff, por sí mismo, no evita el flujo de corriente hacia el exterior.
- Es necesario disponer de un electrodo tripolar con aislamiento si se quiere evitar la falta de confinación de la corriente y por tanto, la estimulación de fibras situadas fuera del electrodo.
- Tanto el perfil de potencial como la función de activación nos permiten estudiar la influencia de una determinada geometría de electrodo sobre la excitación del nervio. La función de activación nos muestra las zonas del nervio bajo las cuales es más probable la generación de un potencial de acción.
- Puede observarse una perfecta concordancia entre los perfiles de potencial y las funciones de activación. Así, se puede ver cómo la presencia de un cátodo sobre el perfil de potencial (mínimo de tensión) origina en la función de activación una zona sobre la cual la probabilidad de excitación del nervio es mayor.

En el siguiente capítulo se analizará, partiendo de los modelos presentados, la excitación de una fibra. Se estudiará, mediante simulación, la excitación de las fibras nerviosas mediante la aplicación de un pulso de corriente y, en particular, se analizará el desarrollo de nuevas señales de estimulación para controlar la propagación del potencial de acción sobre determinadas fibras, en función de su diámetro.

Referencias:

[**Altm90**]: Ken W. Altman and Robert Plonsey, "Point source nerve bundle stimulation: Effects of fiber diameter and depth on simulated excitation", *IEEE Tr. BME.*, vol. 37, n 7, pp. 688-698, July 1990.

[**Dum98**]: Octavian Dumitru Mocanu, "Genesis as a Neural Simulator: Temporal influence on action potential generation", Memoria del trabajo experimental del programa de Doctorado en Informática, UAB, 1998.

[**Frank64**]: B. Frankenhauser and A. F. Huxley, "The action potential in myelinated nerve fibre of xenopus laevis as computed on the basis of voltage clamp data", *J. Physiol.*, vol. 171, pp. 302-315, 1964.

[**Gor83**]: Peter H. Gorman and Thomas Mortimer, "The effect of stimulus parameters on the recruitment characteristics of direct nerve stimulation", *IEEE Tr. BME.*, vol BME-30, no 7, July 1983.

[**Hod52**]: A. L. Hodgkin, and A. F. Huxley, "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve". *J. Physiol.* 117, pp 500-544, 1952.

[**McNe76**]: Donald R. McNeal. "Analysis of a model for excitation of myelinated nerve", *IEEE Tr. BME.*, vol. BME-23, n° 4, July 1976.

[**Ratt86**]: Frank Rattay, "Analysis of models for external stimulation of axons", *IEEE Tr. BME.*, vol. BME-33, n. 10, October 1986.

[**Ratt87**]: Frank Rattay, "Ways to approximate current-distance relations for electrically stimulated fibers", *J. Theor. Biol.* 125, pp.339-349, 1987.

[**Ratt88**]: Frank Rattay, "Modeling the excitation of fibers under surface electrodes", *IEEE Tr. BME.*, vol. 35, n. 3, March 1988.

[**Ratt89**]: Frank Rattay, "Analysis of models for extracellular fiber stimulation", *IEEE Tr. BME.*, vol. 36, no 7, July 1989.

[**Ratt93**]: Frank Rattay, "Modeling axon membranes for functional electrical stimulation", *IEEE Tr. BME.*, vol. 40, n. 12, December 1993.

[**Ratt 98**]: Frank Rattay, "Análisis of the electrical excitation of CNS Neurons", *IEEE Tr. BME.*, vol. 45, no 6, June 1998.

[**Rijk 94**] N. J. M. Rijkhoff, J. Holsheimer, E. L. Koldewijk, Johannes J. Struijk, P. E. V. van Kerrebroeck, F. M. J. Debruyne and H. Wijkstra, "Selective stimulation of sacral nerve Roots for bladder control: A study by computer modeling". *IEEE Tr. on BME*, vol. 41, n 5, pp. 413-424, 1994.

[**Rijk95**]: N. J. M. Rijkhoff, J. Holsheimer, F. M. J. Debruyne, H. Wijkstra. "Modeling selective activation of small myelinated nerve fibers using a monopolar point electrode,"

Med. Biol. Eng. Comp., vol. 33, no. 6, pp. 762-768, 1995

[Sch]: S. E. Schwarz, "Electromagnetics for Engineers", Saunders College Publishing

[Str92] : J. Struijk, J. Holsheimer, G. G. Van der Heide and H. B. K. Boom, "Recruitment of dorsal column fibers in spinal cord stimulation: Influence of collateral branching," *IEEE Tr. BME.*, vol. 39, n 9, September 1992.

[Str93a]: J. Struijk, Jan Holsheimer, Giancarlo Barolat, Jiping He and Herman B. K. Boom, "Paresthesia thresholds in spinal cord stimulation: A comparison of theoretical results with clinical data," *IEEE Tr. on Rehab. Eng.*, vol. 1, n. 2, pp. 101-108, June 1993.

[Str93b]: J. Struijk, J. Holsheimer and H. B. K. Boom, "Excitation of Dorsal Root Fibers in Spinal Cord Stimulation: A theoretical Study," *IEEE Tr. BME.*, vol. 40, n° 7, July 1993

[Swee87]: J. D. Sweeney, J. T. Mortimer and D. Durand, "Modeling of mammalian myelinated nerve for functional neuromuscular electrostimulation". *IEEE 9th Ann. Conf. Eng. Med. Bio. Soc. Boston*, pp 1577-1578, 1987.

[Velt89]: Peter H. Veltink, Benno K. Van Veen, Johannes J. Struijk, Jan Holsheimer and Herman B. K. Boom, "A modeling study of nerve fascicle stimulation", *IEEE Tr. BME.*, vol. 36, no. 7, pp. 683-691, July 1989.

[Wess99]: W. A. Wesselink, J. Holsheimer and H. B. K. Boom, "A model of the electrical behaviour of myelinated sensory nerve fibres based on human data", *Med. Biol. Eng. Comput*, vol. 37, pp. 228-235, 1999