

## Capítulo 3

# Estimulación selectiva neural: Técnica del bloqueo anódico

En el capítulo anterior hemos visto cómo somos capaces de simular el comportamiento de la membrana al aplicar, mediante un electrodo, un estímulo eléctrico. En este capítulo nos vamos a centrar en la simulación de la generación y propagación del potencial de acción a través de la fibra, tras la aplicación de un estímulo eléctrico, es decir, en el propio proceso de la estimulación.

En particular, veremos la necesidad de estimular selectivamente unas fibras u otras, en función de su tamaño, para conseguir así un control selectivo de distintos músculos o funciones. Se expondrán las principales técnicas existentes hoy en día para conseguir dicha estimulación selectiva, y nos centraremos en la técnica del bloqueo anódico.

En toda estimulación crónica se han de ajustar los parámetros de manera que no se genere en ningún momento un dañado del tejido y del electrodo. Se han hecho muchos estudios para

tratar de definir los parámetros que generan una estimulación segura. Mc. Creery afirma que, tanto la carga por fase como la densidad de carga por fase, son parámetros esenciales a tener en consideración [McCree90]. Así, una densidad de carga que, inyectada sobre un electrodo pequeño no causa daño, sí que puede originar problemas sobre un electrodo mayor.

Algunos límites de inyección que se han empleado, sin tener en cuenta la carga neta inyectada, proponían como seguras estimulaciones cuya densidad de carga se encuentre dentro del rango de 15 a 65  $\mu\text{C}/\text{cm}^2/\text{fase}$  [Shan92]. Mc. Creery adopta como límites de una inyección segura los dados por la siguiente fórmula:

$$\log (D) = k - \log (Q) \quad (3.1)$$

siendo:

D: Densidad de carga por fase ( $\mu\text{C}/\text{cm}^2/\text{fase}$ )

Q: Carga por fase ( $\mu\text{C}/\text{fase}$ )

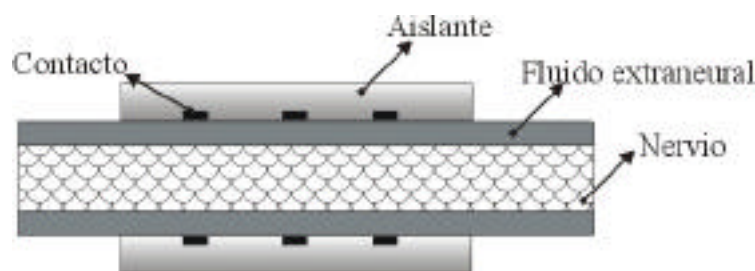
Esta fórmula describe una familia de curvas para distintos valores de la constante  $k$ .

La técnica del bloqueo anódico emplea señales con un ancho de pulso superior al habitual, lo cual implica una inyección de carga superior a la habitual. A lo largo de este capítulo presentaremos nuevas señales de estimulación aplicables a la técnica del bloqueo anódico, que nos proporcionarán un ahorro de carga inyectada respecto a las señales hasta ahora empleadas.

### 3.1 ESTIMULACIÓN SELECTIVA: INTRODUCCIÓN

#### 3.1.1 Generación y propagación del potencial de acción.

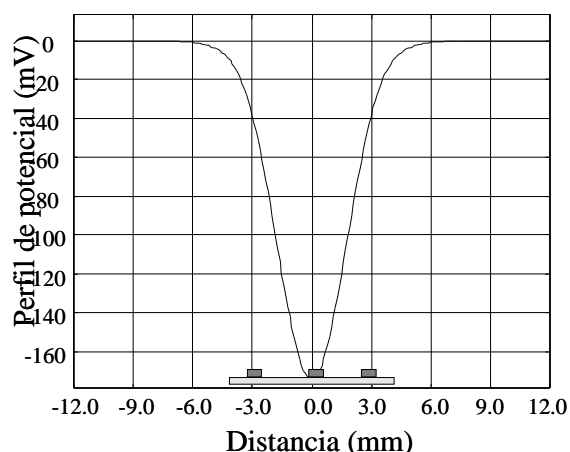
En el capítulo tres se ha visto cómo, de todas las estructuras de electrodos analizadas, únicamente nos suministra un confinamiento de la corriente el electrodo denominado cuff tripolar con aislamiento. Con esta configuración evitamos el tener ánodos y cátodos virtuales así como la estimulación de estructuras vecinas. Por lo tanto, a partir de ahora, todos los análisis de generación y propagación del potencial de acción se basarán en dicha configuración (Fig. 1).



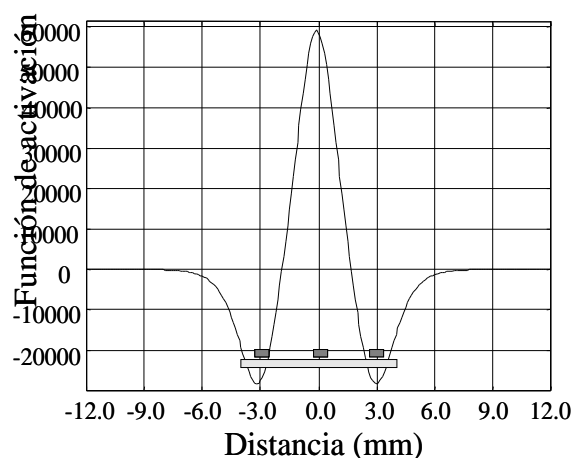
**Fig. 1:** Esquema del electrodo tripolar cuff con aislamiento

La figura 1 muestra la estructura que simularemos. Dispondremos el electrodo tripolar a una distancia de 1 mm respecto al centro del nervio, el cual presenta un diámetro de 1.4 mm. La separación entre los contactos se ha tomado de 3 mm y el aislante sobresale 1mm respecto al

contacto. Las conductividades de cada medio están descritas en el capítulo anterior, así como la geometría de los contactos del electrodo.



**Fig. 2:** Perfil de potencial en el eje de simetría, creado por un electrodo de la Fig.1. El cátodo se ha dispuesto sobre  $x=0$ .

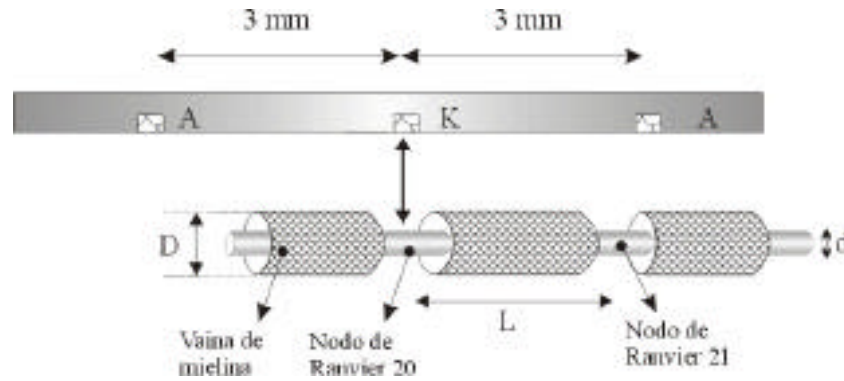


**Fig. 3:** Función de activación en el eje de simetría, creado por un electrodo de la Fig.1. El cátodo se ha dispuesto sobre  $x=0$ .

Las figuras 2 y 3 muestran los resultados ya conocidos del perfil de potencial y función de activación para este electrodo. Puede observarse en ambas representaciones la ausencia de ánodos y cátodos virtuales. Por lo tanto, si situamos una fibra bajo la acción de dicho electrodo, únicamente se puede producir excitación, y por lo tanto generarse el potencial de acción, en los nodos que se encuentren sometidos a una función de activación positiva. En este caso, según la figura 3, sólo se producirá excitación debajo del cátodo.

Hasta ahora, para realizar las simulaciones del perfil de potencial y función de activación creada por un electrodo, sólo hemos tenido en cuenta la conductividad y disposición espacial que presenta la fibra nerviosa, y hemos resuelto la ecuación de Poisson, sin tener en cuenta en ningún momento el modelado del nervio. A partir de ahora vamos a analizar la tensión transmembrana que se produce en una fibra determinada, como consecuencia de la aplicación de un perfil de potencial. Para ello, se ha simulado el comportamiento del nervio, mediante el modelo de excitación descrito por Struijk [Str92]. Como ya se ha comentado en el capítulo segundo, es una adaptación del modelo de McNeal, pero, a diferencia de este, todos los nodos son excitables. Para caracterizar el comportamiento de cada nodo se emplea el modelo de nervio descrito por Frankenhauser-Huxley, adaptado según Chiu y con los parámetros dependientes de la temperatura escalados a  $37^{\circ}\text{C}$ .

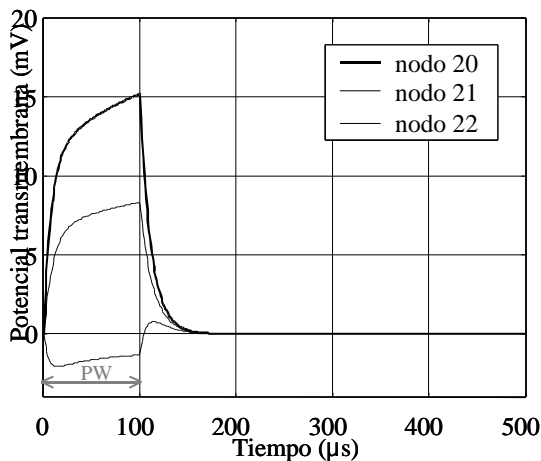
Las fibras nerviosas que vamos a analizar disponen de mielina. Como ya se citó en el capítulo primero, estas fibras presentan una capa de aislamiento que hace que sólo sean excitables en puntos muy localizados, denominados nodos de Ranvier, donde la capa aislante desaparece. Existe una relación entre el diámetro de la fibra ( $D$ ) y la separación entre nodos consecutivos ( $L$ ). En general, el valor que se toma es 100 [Rijk95]. Por lo tanto, una fibra de  $12\ \mu\text{m}$  de diámetro presentará una separación entre nodos consecutivos de Ranvier de 1.2 mm.



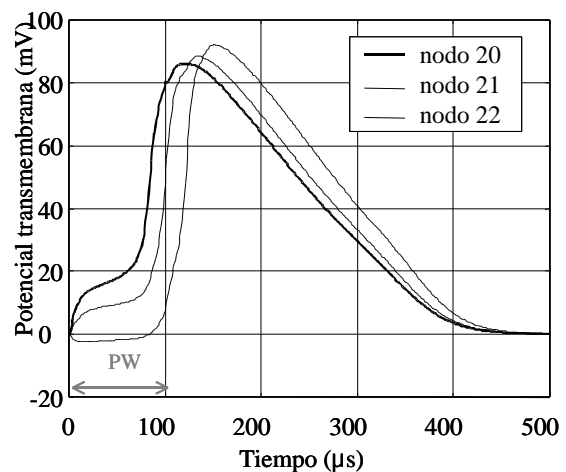
**Fig. 4:** Disposición del electrodo sobre la fibra mielínica. Puede observarse cómo se ha situado el nodo 20 bajo el cátodo. La separación entre los contactos es de 3 mm y la disposición del resto de los nodos dependerá del tamaño de la fibra.

La figura 4 muestra la disposición del electrodo que emplearemos en todos los análisis que hagamos. Puede observarse cómo el cátodo se ha situado bajo el nodo número 20. La disposición del resto de los nodos dependerá, como se acaba de comentar, del grosor de la fibra.

Podemos reproducir mediante simulación la existencia del umbral de excitación, es decir, en función del diámetro de la fibra y de la configuración y disposición del electrodo, para cada ancho de pulso existe una corriente mínima (umbral) por debajo de la cual no se produce excitación. Para todas las gráficas que se sucederán, vamos a representar el potencial transmembrana como el potencial normalizado definido en el capítulo 2.



**Fig. 5:** Potencial transmembrana de los nodos 20, 21 y 22 al aplicar un pulso de corriente de 100  $\mu\text{A}$  (anódicos) y 100  $\mu\text{s}$ . Fibra de 12  $\mu\text{m}$ .



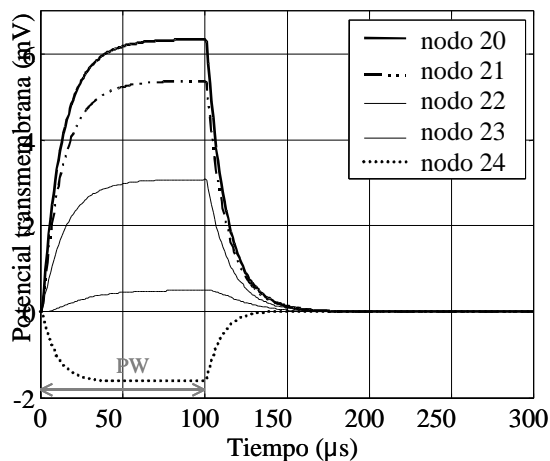
**Fig. 6:** Potencial transmembrana de los nodos 20, 21 y 22 al aplicar un pulso de corriente de 120  $\mu\text{A}$  (anódicos) y 100  $\mu\text{s}$ . Fibra de 12  $\mu\text{m}$ .

En la figura 5 se representa la variación de la tensión transmembrana de los nodos de Ranvier número 20, 21 y 22 de una fibra de 12  $\mu\text{m}$  situada en el eje, al verse excitada por el electrodo tripolar descrito, al cual se le ha aplicado un pulso de corriente de 100  $\mu\text{A}$  sobre cada ánodo y durante 100  $\mu\text{s}$ . Se observa cómo la corriente aplicada hace que en el nodo que se encuentra bajo el cátodo (nodo 20) comience la despolarización. Dado el diámetro de la fibra que hemos

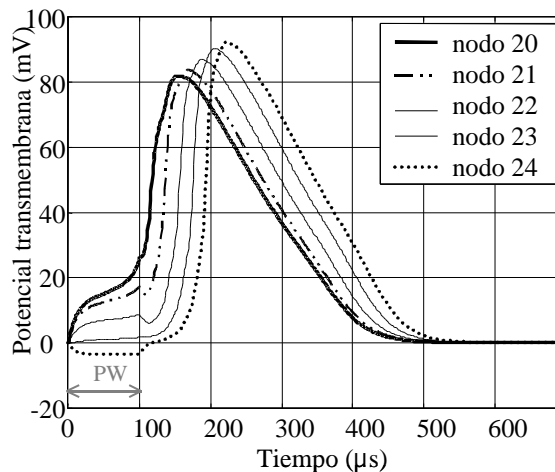
escogido ( $12\ \mu\text{m}$ ), la separación de los nodos de Ranvier es de  $1.2\ \text{mm}$ . Si se observa la función de activación descrita en la figura 3 puede deducirse cómo el nodo 21 (que en nuestro caso se encuentra a  $1.2\ \text{mm}$  del cátodo) también se verá despolarizado por el efecto de la aplicación del pulso de corriente. Sin embargo, el nodo 22, que se encuentra a  $2.2\ \text{mm}$  del cátodo, ya no presenta despolarización sino hiperpolarización. Además, la figura 5 muestra cómo el pulso aplicado no es suficiente para producir la generación de un potencial de acción y, al finalizar el estímulo, la tensión transmembrana vuelve a su valor de equilibrio.

En el caso de la figura 6, se ha incrementado el valor de la corriente de estimulación a  $120\ \mu\text{A}$  sobre cada ánodo, y se ha mantenido el mismo ancho de pulso. Se observa cómo en este caso, el estímulo es capaz de generar el potencial de acción y se va desplazando por los nodos vecinos. Puede verse cómo, hasta que se propaga el potencial de acción, la tensión transmembrana del nodo 22 tiene un valor negativo. Ello se debe a que dicho nodo está muy próximo al ánodo y, por tanto, se encuentra hiperpolarizado. Esta hiperpolarización supone un impedimento a la propagación del potencial de acción.

La fibra analizada anteriormente tiene un diámetro de  $12\ \mu\text{m}$ . Si modificamos el diámetro y trabajamos con una fibra de menor diámetro (se toma como ejemplo una fibra de  $6\ \mu\text{m}$ ) podemos observar que se produce, para la misma configuración del electrodo, una modificación de los umbrales. En este caso, puede observarse en la figura 7 cómo la corriente de  $120\ \mu\text{A}$  no es capaz de producir el potencial de acción. A su vez, vemos cómo la hiperpolarización aparece en el nodo 24 que, en este caso, se encuentra dispuesto a  $2.4\ \text{mm}$  del cátodo. Son necesarios  $270\ \mu\text{A}$  para conseguir desencadenar el potencial de acción bajo el cátodo (Fig. 8).



**Fig. 7:** Potencial transmembrana de los nodos 20, 21, 22, 23 y 24 al aplicar un pulso de corriente de  $120\ \mu\text{A}$  (anódicos) y  $100\ \mu\text{s}$ . Fibra de  $6\ \mu\text{m}$ .



**Fig. 8:** Potencial transmembrana de los nodos 20, 21, 22, 23 y 24 al aplicar un pulso de corriente de  $270\ \mu\text{A}$  (anódicos) y  $100\ \mu\text{s}$ . Fibra de  $6\ \mu\text{m}$ .

Este fenómeno mostrado se conoce como orden inverso de reclutamiento de las fibras (*inverse recruitment order*) [Mort81] y hace que, mediante estimulación eléctrica se activen antes las fibras largas que las cortas, mientras que, fisiológicamente, el orden de activación es justamente el opuesto.

El tamaño de la fibra nerviosa está relacionado con el tamaño de la fibra muscular a la que enerva. Así, fibras musculares largas estarán enervadas por fibras nerviosas largas. Las fibras musculares largas se caracterizan por tener:

- Fuerza alta o moderada (2.9 a 1.5 kg/cm<sup>2</sup>)
- Resistencia a la fatiga pobre a moderada.
- Contracción rápida (40 Hz).
- Relación de enervación elevada (1:1000). Implica que al activarse producen un gran incremento de fuerza.

En contraposición, las fibras musculares cortas se caracterizan por:

- Fuerza baja (0.6 a 2 kg/cm<sup>2</sup>)
- Resistencia a la fatiga elevada.
- Contracción lenta (10 Hz).
- Relación de enervación baja (1:6). Implica que son capaces de crear pequeñas fuerzas.

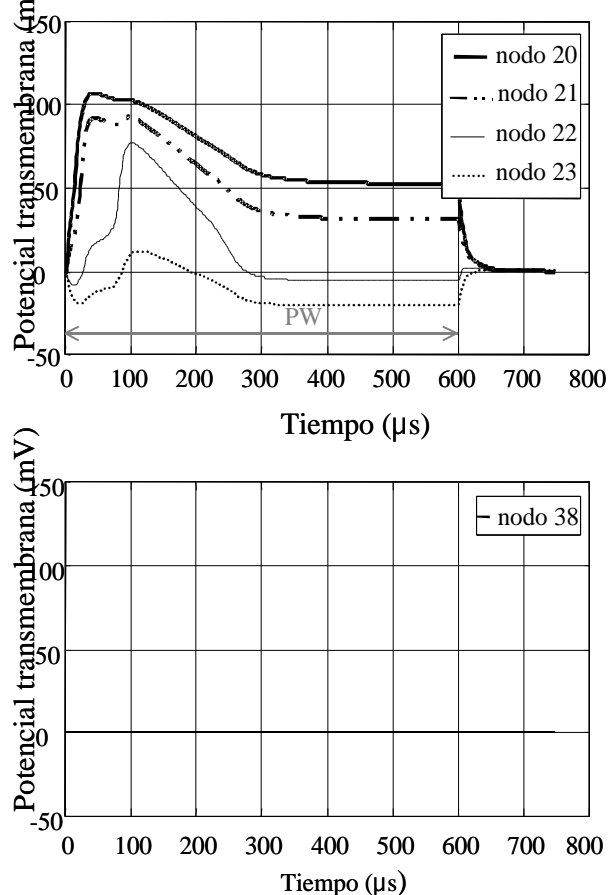
Como consecuencia de ello, la estimulación eléctrica nerviosa se caracteriza por generar una pobre graduación de la fuerza y una rápida fatiga [Mort81] [Ratt90]. Al activarse primero las fibras de mayor diámetro, originan sobre el músculo una fuerza inicial elevada y, a su vez, no es posible mantenerla durante mucho tiempo dado que son fibras que se fatigan rápidamente.

Son muchos los estudios, como posteriormente analizaremos, que se han realizado para invertir este orden de reclutamiento de las fibras [Fang91a,b]. Estos estudios se conocen todos como estimulación selectiva, según el diámetro de la fibra. Dentro de estos estudios cabe distinguir, por un lado los análisis referentes a los efectos de los parámetros de la estimulación (efectos del ancho de pulso, uso de pulsos monofásicos frente a bifásicos, retraso entre pulso catódico y anódico) [Gorm83] y, por otro lado, las diferentes técnicas, que veremos, para conseguir lo que propiamente se denomina estimulación selectiva (según el ancho de fibra).

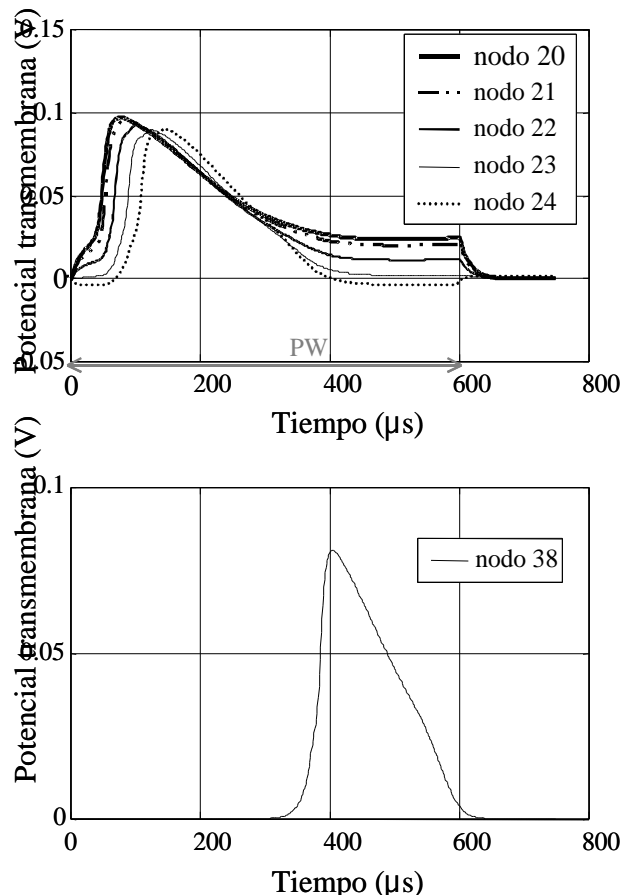
Como posteriormente también citaremos, en el caso particular de la estimulación de las raíces sacras para controlar la micción y defecación, la estimulación selectiva toma aún más importancia. Tanto en la micción como en la defecación, intervienen distintos órganos que están controlados por fibras largas y cortas. En particular, la vejiga está gobernada por fibras cortas, mientras que el esfínter lo está por fibras largas. Una estimulación eléctrica origina a la vez una contracción de la vejiga y esfínter, con lo cual, inhibe o dificulta la micción.

A su vez, también se conoce con el término de estimulación selectiva la posibilidad de estimular uno u otro fascículo, que enervan distintos órganos y que se encuentran en diferentes posiciones dentro de un nervio. En este caso hablaremos de selectividad espacial. De esta forma es posible activar diferentes músculos selectivamente. En este caso, también son distintos los estudios que se están realizando. Cabe destacar a nivel de electrodos el desarrollo de electrodos intrafasciculares [Yosh93], el uso de mantas de electrodos tipo cuff denominados electrodos cuff de múltiples contactos [Grill96b] [Mort95] o el uso de corrientes conducidas perpendiculares al nervio [Sween90]. Además del estudio del electrodo, la estimulación selectiva también se ve afectada por el tipo de señal [Grill95]. Se ha visto cómo el uso de prepulsos despolarizantes permite excitar fibras que se encuentren alejadas del electrodo, sin excitar las que están más próximas [Grill97], así como un ancho del pulso de estimulación pequeño facilita la selectividad espacial, puesto que incrementa la diferencia de los umbrales entre fibras situadas a una determinada distancia [Grill96a].

Igual que hemos hablado de umbral de excitación en función del tamaño de la fibra, también podemos hablar de umbral de bloqueo. Se define el umbral de bloqueo, para un determinado ancho de pulso y configuración del electrodo, como la corriente mínima que se puede aplicar a una fibra para que el potencial de acción creado en el cátodo no sea capaz de propagarse a través del ánodo, debido a la hiperpolarización que este presenta.



**Fig. 9:** Potencial transmembrana de los nodos 20, 21, 22, 23 y 38 al aplicar un pulso de corriente de 336  $\mu\text{A}$  (anódicos) y 600  $\mu\text{s}$ . Fibra de 12  $\mu\text{m}$ .



**Fig. 10:** Potencial transmembrana de los nodos 20, 21, 22, 23, 24 y 38 al aplicar un pulso de corriente de 336  $\mu\text{A}$  (anódicos) y 600  $\mu\text{s}$ . Fibra de 6  $\mu\text{m}$ .

La figura 9 muestra el bloqueo que se produce en una fibra de 12  $\mu\text{m}$ , situada sobre el eje, al aplicarle un pulso de corriente de 600  $\mu\text{s}$  y 336  $\mu\text{A}$  anódicos con un electrodo tripolar. Puede observarse cómo esa corriente es suficiente para producir la generación del potencial de acción bajo el cátodo. Sin embargo, la hiperpolarización que hay sobre el ánodo (nodo 23) es tal, que no permite el paso del potencial de acción. Se produce lo que denominamos bloqueo anódico.

En la figura 10 puede observarse cómo, en el caso de tener una fibra de menor diámetro (6  $\mu\text{m}$ ), la misma señal de estimulación es capaz de generar el potencial de acción bajo el cátodo y, permitir su propagación a través del ánodo, llegando hasta el nodo denominado, en este caso, nodo 1, situado a 10.8 mm del cátodo. Esto se debe a que el umbral de bloqueo de las fibras de diámetro menor es más elevado que el de fibras de mayor diámetro. En particular, para la fibra de 6  $\mu\text{m}$  situada sobre el eje necesitamos una corriente de 900  $\mu\text{A}$  anódicos para bloquear la propagación del potencial de acción.

Son numerosos los estudios hechos en los cuales se muestra la influencia de la configuración del electrodo (separación entre nervio y electrodo, separación entre los contactos, duración del pulso) sobre los umbrales de excitación y bloqueo [Gorm83] [Rijk94]. Jugando con estos umbrales de excitación y bloqueo y, aprovechando el hecho de que los valores de bloqueo de una fibra larga es menor que el de una fibra corta, podremos excitar ambas fibras y bloquear exclusivamente las largas. De esta forma conseguimos obtener una estimulación selectiva.

### 3.1.2 Estimulación selectiva: Diversas técnicas

Dentro de la estimulación selectiva (en función del tamaño de la fibra), se pueden distinguir, como ya se comentó en el primer capítulo, tres métodos:

- Bloqueo a alta frecuencia.
- Uso de pulsos de amplitud creciente.
- Bloqueo anódico selectivo (anodal block).

Pasaremos a describir cada uno de ellos.

#### Bloqueo a altas frecuencias:

Los estudios que a continuación nombraremos tratan de aprovechar el hecho de que las fibras largas, al aplicar un estímulo de alta frecuencia, se bloquean antes que las fibras cortas [Solom84].

Solomonow realiza estudios sobre el triceps y el gastrocnemius y comprueba cómo con estimulaciones a alta frecuencia y nivel por encima del umbral, el músculo no se contrae [Solom84]. Para ello utiliza dos electrodos: uno de ellos, situado próximo (electrodo de estimulación), estimula con frecuencias en torno a los 20 a 70 Hz; El segundo (electrodo de bloqueo) lo sitúa distal y manda pulsos con alta frecuencia y amplitud regulable. A medida que la amplitud del segundo electrodo se va reduciendo, observa cómo las fibras pequeñas, con mayor umbral de excitación escapan del bloqueo y comienzan a producir una débil fuerza sobre el músculo. Si se sigue reduciendo la amplitud de la señal de alta frecuencia, son más las fibras que escapan del bloqueo y producen una contracción del músculo. A su vez, observa cómo una frecuencia del segundo electrodo en torno a 600 Hz es suficiente para originar el bloqueo. De esta forma consigue una activación de menor a mayor diámetro, lo cual implica la obtención de una linealidad en la fuerza generada por el músculo.

Posteriormente, Baratta [Barat89] simplifica el método anteriormente descrito utilizando exclusivamente un único electrodo. En este caso, se trata de un electrodo tripolar gobernado por dos estimuladores. De esta forma, sobre el ánodo próximo al músculo se aplica la señal de alta frecuencia (600 Hz) y amplitud variable, mientras que en el ánodo más alejado se aplica la señal de estimulación (pulsos de 100  $\mu$ s).

También se han de destacar, dentro de la misma línea de estimulación de alta frecuencia los estudios hechos por Bowman y McNeal [Bow86]. En este caso, analizan el origen del bloqueo a alta frecuencia y distinguen dos posibles causas: a frecuencias elevadas (600 Hz) el bloqueo es debido a un bloqueo de la propagación del potencial de acción en el propio nervio (se trata de un bloqueo de la conducción), mientras que a frecuencias del orden de 10 kHz la falta de actividad en el músculo la asocia a bloqueo al nivel de la unión neuro-muscular y no un bloqueo de la transmisión.



Actualmente, esta es la técnica empleada por el grupo de Montreal (Canadá), liderado por el doctor Sawan [Boy00], para el control de la vejiga. Mediante esta técnica ha conseguido obtener una estimulación selectiva de las fibras que enervan a la vejiga y el esfínter, sobre perros. Sin embargo, estudios hechos en la Universidad de Aalborg (Dinamarca) sobre conejos, no han sido capaces de obtener un bloqueo de las fibras largas, mediante este método [Rijk00]. Parece quedar patente que la cinética de la membrana difiere entre unos animales y otros, lo cual hace que esta técnica no sea siempre aplicable.

#### Uso de pulsos de amplitud creciente:

Grill y Mortimer demostraron la posibilidad de elevar el umbral de excitación de las fibras largas mediante el uso de pulsos de varios niveles, el primero de ellos de amplitud subumbral [Grill97]. Ello se debe a que los campos extracelulares, ya sean de activación o de bloqueo, afectan siempre más a las fibras largas que a las cortas.

La despolarización subumbral origina en la membrana una disminución de la excitabilidad y, por tanto, un incremento del umbral de activación. En este caso, el pulso subumbral origina una mayor despolarización en la fibra larga que en la corta y, en consecuencia, el incremento del umbral de la fibra larga hace que sea posible la estimulación de la fibra corta antes.

Sin embargo, de igual forma que en el caso anterior, estudios hechos en la Universidad de Aalborg (Dinamarca) han sido incapaces de conseguir una estimulación selectiva sobre conejos mediante el empleo de este método.

#### Bloqueo anódico:

El bloqueo anódico tiene su base en la generación de un nivel de hiperpolarización elevado que no permite el paso del potencial de acción y, por lo tanto, lo aniquila. Para ello es necesario generar esa hiperpolarización.

Los primeros estudios que introducen el concepto de estimulación selectiva se deben a Accornero. En 1976 muestra la posibilidad de obtener una estimulación selectiva de los diferentes grupos de fibras (en función de su diámetro) utilizando la hiperpolarización que aparece bajo un ánodo, para evitar la propagación del potencial de acción. Para ello utiliza pulsos triangulares (ascenso brusco y caída exponencial) sobre un electrodo tripolar, o bien sobre una pareja de electrodos bipolares. De esta forma consigue bloquear el potencial de acción de las fibras largas (que son más rápidas que las lentas y, por tanto, el potencial de acción llega antes al ánodo) y evita, mediante la elección de una señal de perfil exponencial, generar, mediante *break excitation*, un potencial de acción justo al finalizar la estimulación (estimulación con pulso rectangular) [Accorn76].

Son diversas las configuraciones de electrodo que nos proporcionan ánodos y , por tanto, la posibilidad de bloquear el paso del potencial. Detallaremos a continuación algunos de los estudios hechos en los que se observa la posibilidad de obtener bloqueo anódico con distintos tipos de electrodos: monopolares, bipolares y tripolares.

Rijkhoff [Rijk95] realiza un estudio mediante simulación en el cual muestra la posibilidad de conseguir estimulación selectiva, mediante bloqueo anódico, utilizando un electrodo puntual. En el capítulo anterior se vio cómo la función de activación de un electrodo puntual presenta

zonas en las cuales se produce una hiperpolarización de los nodos de Ranvier. Rijkhoff comprueba, mediante simulación, la posibilidad de bloquear una fibra al aplicar un pulso de una amplitud y ancho determinado y, analiza los umbrales de excitación y bloqueo, en función del tamaño de la fibra. Observa cómo existe una ventana en la cual es posible estimular tanto las fibras largas como cortas y bloquear exclusivamente las largas.

Ungar [Ung86] propone una configuración de electrodo tipo cuff monopolar, mediante el cual es capaz de conseguir propagación unidireccional del potencial de acción. Para ello, dispone el cátodo del electrodo a una determinada distancia de forma que controla la hiperpolarización que se produce en los ánodos virtuales, al final del aislamiento. La hiperpolarización es tal que, por un extremo permite el paso del potencial de acción, mientras que en el otro lo bloquea (bloqueo anódico).

Sweeney y Mortimer obtienen, mediante el uso de un electrodo bipolar asimétrico, tipo cuff, el bloqueo del potencial de acción en una de las direcciones, de nuevo mediante el uso del bloqueo anódico [Sween86-89]. Como ya se comentó en el capítulo anterior, un electrodo cuff bipolar genera corrientes, tanto dentro como fuera del aislamiento. Esta falta de confinamiento de la corriente da lugar a la formación de un ánodo y un cátodo virtual. Para evitar la generación de un potencial de acción sobre el cátodo virtual, fuera del cuff, sitúa el ánodo con un diámetro mayor. De esta forma consigue elevar su umbral de excitación.

Para evitar el problema de la falta de confinamiento de la corriente, que genera ánodos y cátodos virtuales así como una estimulación de fibras vecinas, se puede utilizar un electrodo tripolar. Brindley muestra cómo es posible conseguir una estimulación selectiva de las fibras de menor diámetro mediante el bloqueo del potencial de acción bajo el ánodo, tanto en una como en ambas direcciones [Brind80]. Para ello utiliza electrodos tripolares implantados sobre las raíces sacras de monos, con configuración simétrica y asimétrica. En el caso de tener una configuración asimétrica, para evitar el flujo de corriente al exterior del cuff, es necesario tener el mismo potencial en ambos ánodos. Por lo tanto, será necesario escalar la corriente de forma directa a la relación de la separación entre los ánodos y el cátodo.

Fang y Mortimer utilizan de nuevo los electrodos tripolares para conseguir, mediante pulsos cuasitrapezoidales, una estimulación de las fibras cortas del nervio ciático de un gato. Al igual que observó Accornero, el uso de una caída exponencial previene la generación de un potencial de acción bajo el ánodo al finalizar el pulso de estimulación [Fang91a,b].

Son varios los trabajos que muestran la posibilidad de obtener bloqueo anódico sobre humanos. Cabe destacar los trabajos hechos por Rijkhoff [Rijk97] para estimular de forma selectiva el músculo detrusor de la vejiga (enervado por fibras de pequeño diámetro) y evitar la estimulación del esfínter (enervado por fibras de mayor diámetro). Para obtener el anodal block emplea electrodos tripolares, a los cuales les conecta dos generadores independientes de pulsos de corriente

Con todo lo visto hasta aquí se puede concluir que:

- El bloqueo anódico es una técnica que nos permite bloquear un potencial de acción, aprovechando una gran hiperpolarización.
- Electrodo monopolar, bipolares y tripolares son capaces de generar bloqueo anódico. Sin embargo, tanto los monopolar como los bipolares no nos proporcionan un confinamiento de la corriente y dan lugar a generación de ánodos y cátodos virtuales. Es por ello, por lo que se prefiere el uso de electrodos tripolares.

- La técnica del bloqueo anódico nos permite obtener una estimulación selectiva de las fibras cortas frente a las largas, puesto que los umbrales de excitación y bloqueo generan una ventana donde se puede estimular ambas fibras y bloquear sólo las largas.
- La técnica del bloqueo anódico se utiliza también para obtener propagación unidireccional del potencial de acción. Para ello se genera un potencial sobre el cátodo y lo bloquea en una de las direcciones (mediante bloqueo anódico). Esta propagación unidireccional es utilizada para obtener una anulación de otro potencial de acción (normalmente de origen nervioso) mediante colisión [Sween89], [VanD81a,b].
- Para obtener el bloqueo, los pulsos que se utilizan, comparándolos con los pulsos de una estimulación, se caracterizan por tener una amplitud y ancho más elevado. Por lo tanto, la carga inyectada es superior a la habitual. En el siguiente apartado se estudia este aspecto y se analizan y proponen nuevas señales que minimizan la carga.

### **3.2 BLOQUEO ANÓDICO: GENERACIÓN DE NUEVAS SEÑALES DE ESTIMULACIÓN**

Tal y como se ha comentado, la técnica del bloqueo anódico se basa en conseguir una gran hiperpolarización de la membrana sobre un determinado punto de la fibra, de forma que, cuando el potencial de acción llegue allí, no sea capaz de atravesar dicha zona.

Se ha visto la posibilidad de generar la hiperpolarización tanto con electrodos monopolares como bipolares y tripolares. Sin embargo, el electrodo tipo cuff tripolar es el que nos proporciona un mayor control puesto que nos permite disponer los ánodos y cátodos sobre puntos conocidos y nos asegura un confinamiento de la corriente. Por lo tanto, a partir de ahora todas las simulaciones que se muestren se harán con este tipo de configuración de electrodo. A la hora de definir la señal de estimulación que nos producirá, tanto la excitación, bajo el cátodo, como la hiperpolarización, bajo el ánodo, se han de tener en cuenta dos factores importantes:

- Se ha de definir la corriente necesaria de estimulación que nos proporcione una hiperpolarización suficiente para frenar el potencial de acción que se está propagando.
- Se ha de tener que cuenta que esa hiperpolarización debe estar allí cuando el potencial de acción llegue.

Estos dos factores originan que, como ya se ha comentado, las señales de estimulación necesarias para producir bloqueo anódico tengan tanto amplitudes como tiempos superiores a los utilizados para estimulación. En consecuencia, la carga inyectada excede a la habitual.

Por otro lado, a su vez el uso de anchos de pulso elevados puede causar un límite a la frecuencia de estimulación. Como es conocido, en toda estimulación se recomienda recuperar la carga inyectada para, de esta forma, evitar el daño del tejido y electrodo [Brum97]. Cuando la carga pasa del electrodo al tejido, se producen una serie de reacciones electroquímicas cuyos productos resultantes pueden dañar el tejido y producir corrosión en el electrodo. Se ha visto cómo la mayor parte de esas reacciones son reversibles y, de esta forma es posible eliminar los productos generados, mediante el uso de pulsos de recuperación de carga.

La recuperación de la carga implica la generación de una señal de estimulación opuesta a la inicial. Durante esta señal, los ánodos pasan a ser cátodos y viceversa. Se ha de controlar muy bien la amplitud de la señal para no producir la generación de un nuevo potencial de acción

que, en este caso, se produciría bajo el ánodo de nuestro electrodo (ya que está actuando como cátodo debido a la polarización del nuevo pulso). Este hecho, junto con la gran cantidad de carga inyectada, origina que la señal de recuperación, al igual que la de estimulación, tengan duraciones elevadas. En consecuencia, se produce una disminución de las posibles frecuencias de la señal de estimulación.

Como ya hemos comentado, el bloqueo anódico se fundamenta en los diferentes niveles de corriente umbral de excitación y bloqueo de las fibras, en función de su diámetro. Esta propiedad nos va a permitir ser capaces de propagar el potencial de acción exclusivamente a través de las fibras de diámetro menor.

	Fibra de 4 $\mu\text{m}$		Fibra de 12 $\mu\text{m}$	
	Eje	Borde	Eje	Borde
$I_{\text{excitación}} (\mu\text{A})$	1.1 mA	324 $\mu\text{A}$	220 $\mu\text{A}$	100 $\mu\text{A}$
$I_{\text{bloqueo}} (\mu\text{A})$	2.35 mA	1.175 mA	336 $\mu\text{A}$	190 $\mu\text{A}$

**Tabla 1:** Corrientes umbrales de excitación catódicas y bloqueo anódicas para fibras de 4 y 12  $\mu\text{m}$  en función de la posición sobre el fascículo de 7 mm de radio. Pulsos de ancho de 210  $\mu\text{s}$ .

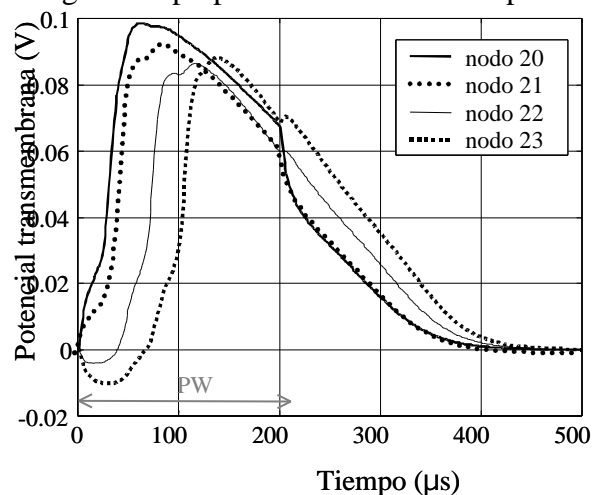
A su vez, se sabe que la corriente de excitación y bloqueo presentan una dependencia directa con la distancia entre electrodo y la fibra. Los umbrales crecen con la separación entre la fibra y el electrodo. En la tabla adjunta (tabla 1) pueden verse los umbrales de excitación y bloqueo obtenidos mediante simulación, para fibras de 4 y 12  $\mu\text{m}$ , tanto en el eje del fascículo como en el borde. Se ha utilizado como electrodo la estructura tripolar previamente descrita y ancho de pulso de 210  $\mu\text{s}$ , tanto para excitación como para bloqueo. La notación empleada hace referencia a corriente catódica en el caso de los umbrales de excitación, mientras que para los umbrales de bloqueo se emplea la corriente necesaria en cada ánodo, denominada corriente anódica.

Los umbrales de bloqueo disminuyen a medida que la duración del pulso se incrementa [Rijk94]. Al aumentar el ancho del pulso se favorece que el potencial de acción llegue a puntos más alejados del cátodo puesto que dispone de más tiempo para propagarse. De esta forma, el bloqueo se puede realizar en nodos más alejados del cátodo donde su efecto despolarizante es menor.

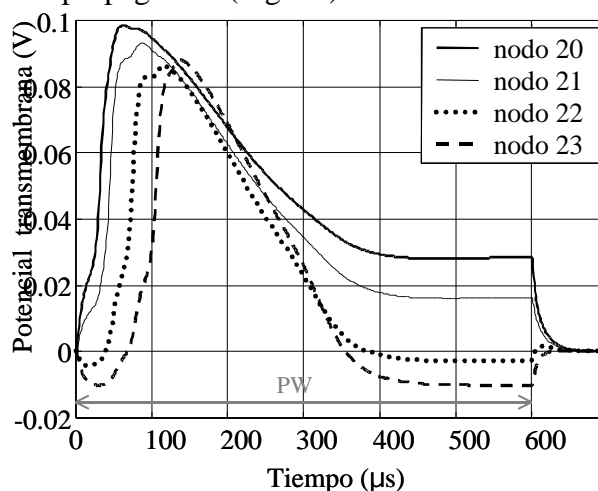
A partir de ahora haremos un análisis de diversas señales capaces de bloquear las fibras de 12  $\mu\text{m}$  situadas sobre el eje del fascículo. De esta forma, el bloqueo de la fibra de 12  $\mu\text{m}$  sobre el eje implicará a su vez, debido a los umbrales que se han mostrado en la tabla anterior, el bloqueo de todas las fibras del mismo diámetro y que estén dispuestas a lo largo del fascículo.

Como ya se ha comentado, en el bloqueo anódico interviene tanto la amplitud como el ancho de pulso. En la figura 11 se puede observar la transmisión de un potencial de acción. En este caso, hemos aplicado a una fibra de 12  $\mu\text{m}$  de ancho, situada sobre el eje, un pulso de 200  $\mu\text{A}$  de corriente anódica y 210  $\mu\text{s}$  de duración. Se puede comprobar cómo el pulso se transmite. Dada la estructura que hemos simulado, el cátodo se encuentra sobre el nodo 20. Por lo tanto, es el primer nodo en el que se crea el potencial de acción. Sobre el nodo 22 y 23, que están situados a 2.4 y 3.6 mm respecto al cátodo, se puede ver cómo el ánodo produce hiperpolarización. Sin embargo, el nivel de hiperpolarización no es suficiente para evitar que se propague el potencial de acción. A su vez, una ampliación del ancho de pulso (a 600  $\mu\text{s}$ ) no

consigue la hiperpolarización necesaria para evitar la propagación (Fig. 12).



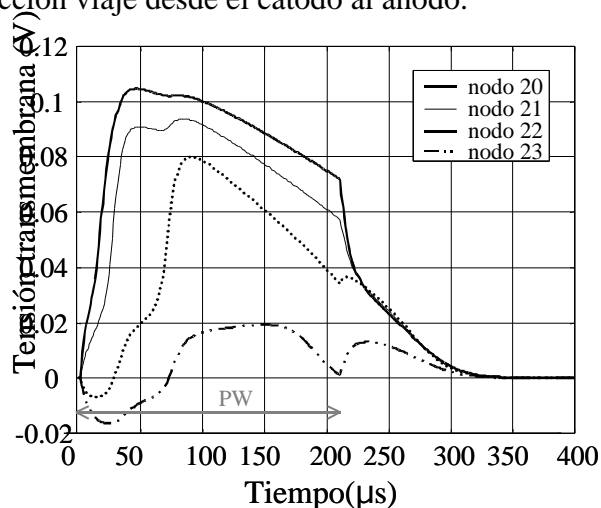
**Fig. 11:** Potencial transmembrana de los nodos 20, 21, 22 y 23 al aplicar un pulso de corriente de 200  $\mu\text{A}$  (anódicos) y 210  $\mu\text{s}$ . Fibra de 12  $\mu\text{m}$  sobre el eje.



**Fig. 12:** Potencial transmembrana de los nodos 20, 21, 22 y 23 al aplicar un pulso de corriente de 200  $\mu\text{A}$  (anódicos) y 600  $\mu\text{s}$ . Fibra de 12  $\mu\text{m}$  sobre el eje.

Sin embargo, si aumentamos la corriente anódica hasta un valor de 336  $\mu\text{A}$ , se puede ver como 210  $\mu\text{s}$  es suficiente para producir el bloqueo anódico (Fig. 13), puesto que sobre el nodo 23 ya no se propaga el potencial de acción.

Como ya hemos visto, al usar un electrodo tipo cuff tripolar, el potencial de acción se genera bajo el cátodo y viaja a lo largo del nervio en ambas direcciones. Cerca del ánodo la membrana se encuentra hiperpolarizada, debido al pulso anódico en ese punto. Si la hiperpolarización es suficientemente grande y se mantiene durante el tiempo necesario, el potencial de acción generado en el cátodo será aniquilado en ese punto. Sin embargo, es necesario un tiempo para que el potencial de acción viaje desde el cátodo al ánodo.



**Fig. 13:** Potencial transmembrana de los nodos 20, 21, 22 y 23 al aplicar un pulso de corriente de 336  $\mu\text{A}$  (anódicos) y 210  $\mu\text{s}$ . Fibra de 12  $\mu\text{m}$  sobre el eje.

A su vez, se ha de tener en cuenta que dichos tiempos dependen de la geometría del cuff (es decir, de la separación entre los contactos) y de la velocidad de propagación (que es proporcional al diámetro de la fibra en el caso de fibras con mielina). Debido a este retraso, no

es necesario tener una gran hiperpolarización en los ánodos al comienzo del pulso. De esta forma, podemos tener pulsos con una amplitud inicial menor, como veremos en el siguiente apartado, lo cual implicará una menor inyección de carga.

Por otro lado, se verá cómo mediante el uso de un prepulso hiperpolarizante es posible reducir el umbral necesario para bloquear y activar la fibra. De esta forma, podremos reducir aún más la carga inyectada.

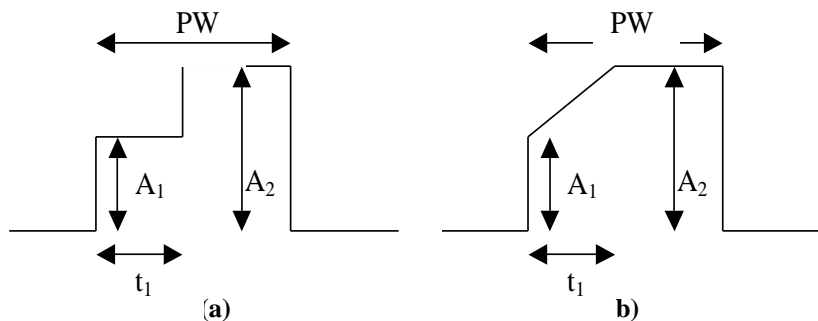
Teniendo en cuenta todo lo comentado hasta aquí, estudiaremos la posibilidad de modificar la señal de estimulación, mediante el uso de :

- Dos niveles de corriente de estimulación.
- Uso de rampa de estimulación.
- Uso de un prepulso hiperpolarizante.

La combinación de estos efectos nos permitirá obtener un bloqueo anódico y disminuir la carga inyectada.

### 3.2.1 Nuevas señales de bloqueo anódico: Influencia en la carga inyectada

Para realizar el estudio de la influencia de la forma de la señal en el bloqueo anódico y la carga inyectada, se ha tomado una fibra de  $12\ \mu\text{m}$  situada en el eje. La estructura a simular es la previamente descrita. Se han propuesto dos formas distintas de señal, que pueden observarse en la figura 14 *a* y *b* respectivamente [Uran01a,b].

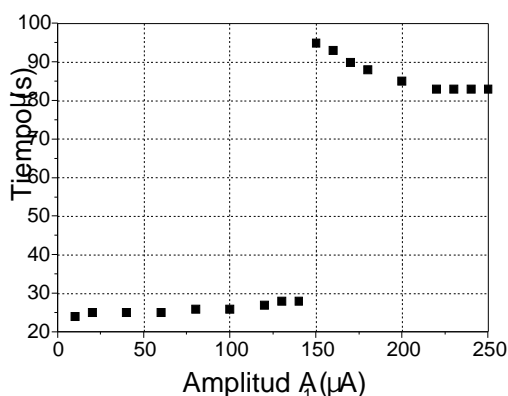


**Fig. 14:** (a) Forma de señal para bloqueo anódico. (b) Forma de señal para bloqueo anódico. PW de 210  $\mu\text{s}$ .

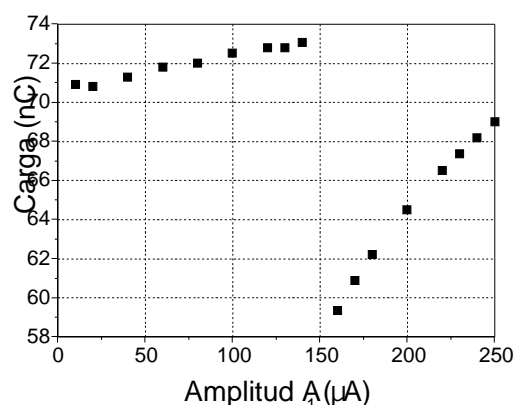
En primer lugar se ha aplicado a la fibra un pulso rectangular con una amplitud inicial  $A_1$  durante un periodo de tiempo  $t$  y una amplitud  $A_2$  ( $380\ \mu\text{A}$ ) durante el resto del ancho de pulso (Fig.14 a). La figura 15 muestra la relación entre la amplitud inicial  $A_1$  y el tiempo máximo  $t$  para una amplitud final constante  $A_2$ , de forma que se produzca el bloqueo del potencial de acción generado bajo el cátodo. Puede observarse cómo un incremento en la amplitud inicial  $A_1$  permite un incremento del tiempo  $t$ .

La carga inyectada durante cada pulso se muestra en la Fig. 16. Si en vez de usar un pulso con dos amplitudes diferentes (Fig. 14 a) hubiéramos usado el pulso convencional, para el mismo ancho de pulso hubiéramos necesitado una amplitud (anódica) de  $336\ \mu\text{A}$  para bloquear la fibra de  $12\ \mu\text{m}$ . Este pulso produce una inyección de carga de  $70.56\ \text{nC}$ . Si se compara esta carga

con la inyectada por la nueva forma de señal, puede verse como podemos llegar a conseguir un ahorro de carga de un 16.38% con respecto al pulso convencional.



**Fig. 15:** Tiempo  $t_1$  en función de la amplitud  $A_1$  (anódica) cuando se usa como estímulo la señal especificada en la Fig. 14 a para bloquear la fibra.

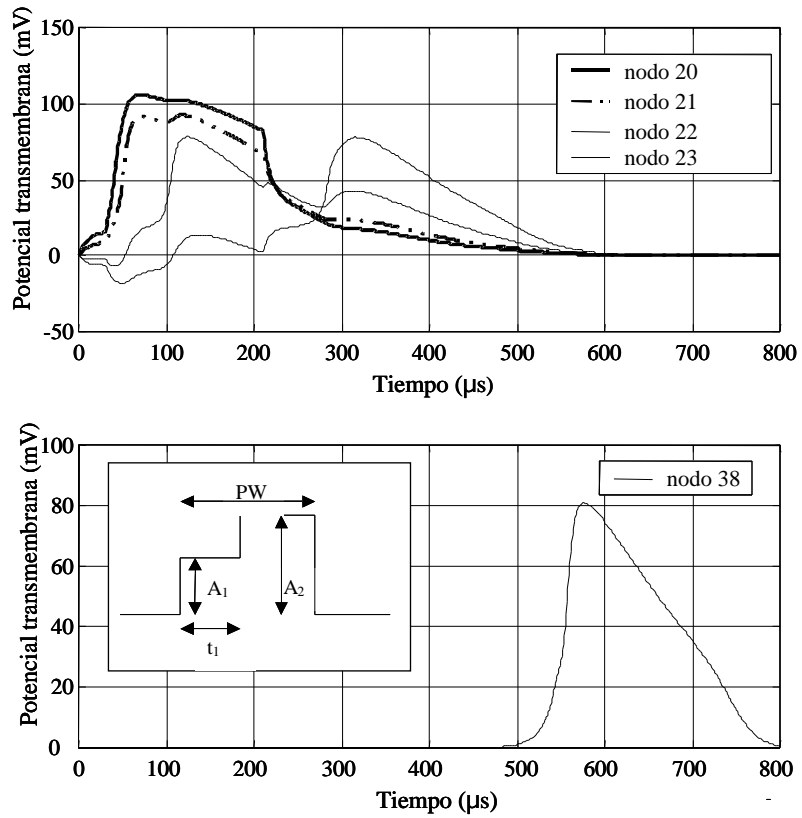


**Fig. 16:** Carga inyectada cuando se usa como estímulo la señal especificada en la Fig. 14 a para bloquear la fibra

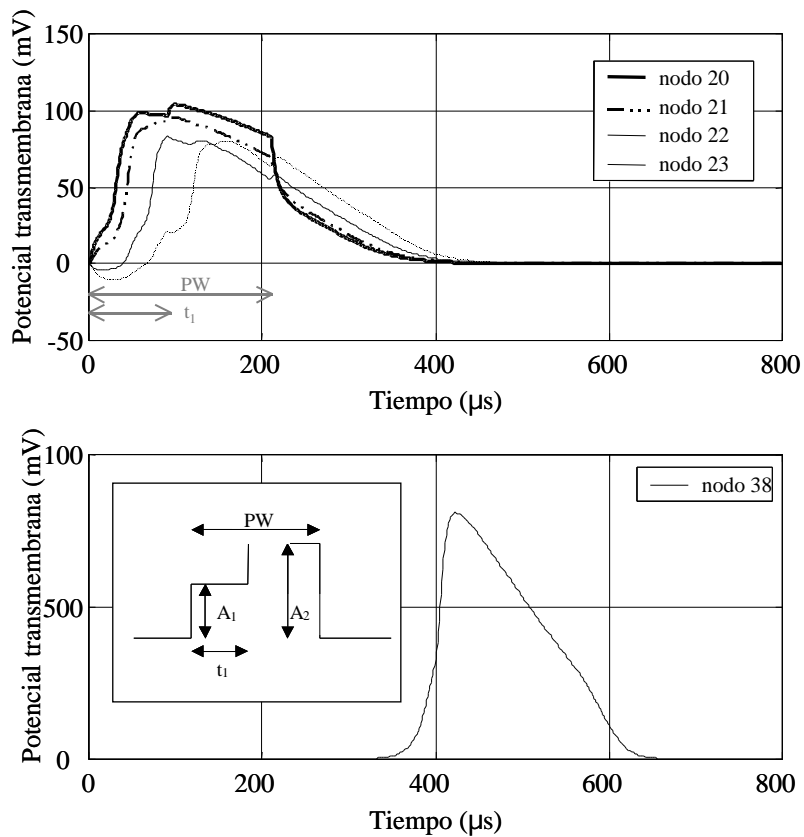
En general, el comportamiento de la gráfica es el esperado. A medida que aumentamos la amplitud del primer nivel de corriente ( $A_1$ ), es mayor el tiempo que podemos mantener ese nivel activo ( $t$ ). Ello se debe a que lo que estamos produciendo es un aumento de la hiperpolarización en el ánodo. Con ello, lo que conseguimos es obstaculizar el paso del potencial de acción generado en el cátodo. De esta forma, no es tan necesario pasar rápidamente al nivel superior de corriente, el cual, sí que asegura la hiperpolarización necesaria para evitar la propagación, siempre que se mantenga la corriente hasta que el pulso llegue al ánodo.

Puede observarse en ambas gráficas cómo hay un punto en el que se produce un cambio brusco (150  $\mu\text{A}$ ). Un estudio más exhaustivo de ese punto de cambio nos lleva a ver cuál es el mecanismo que se está produciendo para inhibir el paso del potencial de acción. Para ello se ha analizado un pulso con amplitudes inferiores a los 150  $\mu\text{A}$  (anódicos) y superiores, manteniendo siempre  $A_2$  a 380  $\mu\text{A}$  (anódicos).

Se puede observar cómo el mecanismo de excitación, en el caso de amplitudes inferiores a los 150  $\mu\text{A}$  depende de la generación del potencial de acción justo en el momento en que cesa el pulso de corriente (a los 210  $\mu\text{s}$ ) (Fig. 17). El motivo es que el nivel de tensión alcanzado justo al final del pulso es suficientemente alto como para que sea posible dispararse el potencial de acción debido a un cambio brusco de la excitación (en este caso el cambio es el cese). Si disminuimos el tiempo del primer nivel de corriente, lo que producimos es una mayor hiperpolarización al final del pulso que evita que el nivel final de tensión sea suficiente como para desencadenar el potencial de acción al final del pulso. En la figura 17 puede verse cómo al aumentar el tiempo del primer tramo de la señal ( $t$ ), la tensión que tenemos al finalizar el pulso, a los 210  $\mu\text{s}$ , es suficientemente alta como para dar lugar a la producción del potencial de acción.



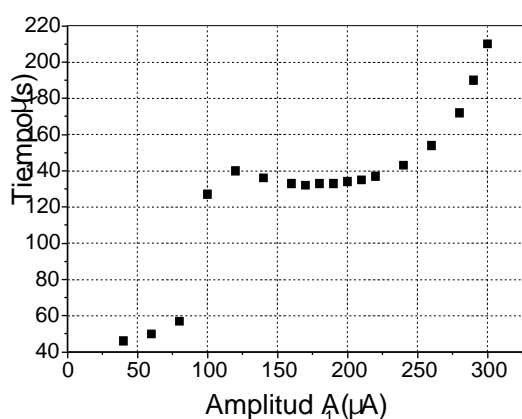
**Fig. 17:** Potencial transmembrana de los nodos 20, 21, 22, 23 y 38 al aplicar el pulso de corriente descrito en la Fig.14 a. Los parámetros empleados son:  $A_1=120$  A,  $t_1=30$  s,  $A_2=380$  A y  $PW=210$  s



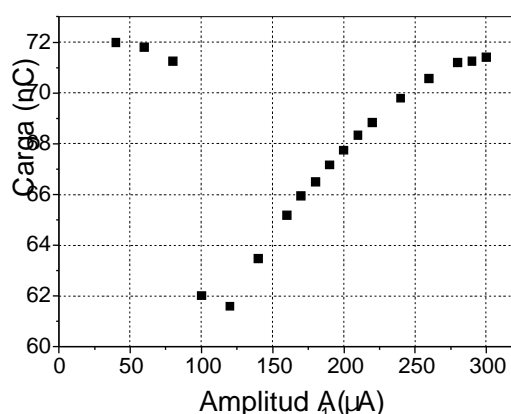
**Fig. 18:** Potencial transmembrana de los nodos 20, 21, 22, 23 y 38 al aplicar el pulso de corriente descrito en la Fig.14 a. Los parámetros empleados son:  $A_1=200$  A,  $t_1=90$  s,  $A_2=380$  A y  $PW=210$  s.



Si aumentamos el nivel de corriente  $A_1$  ( $A_1 > 150 \mu\text{A}$ ), generamos una hiperpolarización mayor, con lo cual, no es necesario aplicar rápidamente el nivel  $A_2$  (el cual si que nos asegura la hiperpolarización necesaria) (Fig. 18). Por otro lado, a medida que este tiempo  $t$  aumenta, el potencial de acción intenta propagarse y va haciendo que debajo del ánodo el nivel de tensión de la membrana vaya aumentando poco a poco. En este caso, el proceso de generación del potencial de acción bajo el ánodo va a diferir del proceso anterior. Se puede observar en la figura 18 cómo el potencial de acción se va a producir durante la primera fase del pulso, es decir, mientras estamos aplicando la corriente  $A_1$ .



**Fig. 19:** Tiempo  $t_1$  en función de la amplitud  $A_1$  (anódica) cuando se usa como estímulo la señal especificada en la Fig. 14 b para bloquear la fibra.



**Fig. 20:** Carga inyectada cuando se usa como estímulo la señal especificada en la Fig. 14 b para bloquear la fibra b

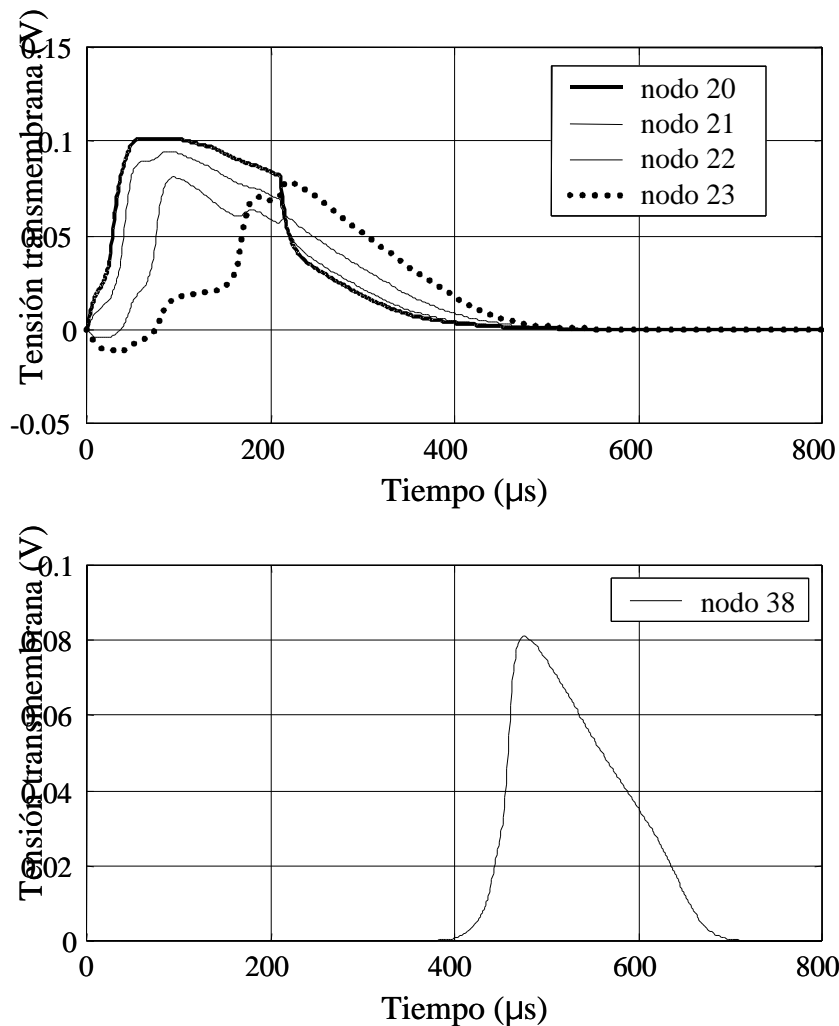
En la nueva forma de señal implementada (Fig. 14a) interesa, con objeto de disminuir la carga inyectada, poder incrementar el tiempo de la primera parte de la señal, que tiene la amplitud menor ( $A_1$ ). Sin embargo, para sobrepasar los límites fijados por la gráfica de la figura 13, es necesario incrementar la hiperpolarización, de forma que el potencial de acción no pueda propagarse en el ánodo. Una posible solución es sustituir la amplitud constante de la primera parte de la señal (Fig. 14a) por una rampa (Fig. 14b). De esta forma, aumentamos progresivamente la hiperpolarización bajo los nodos próximos al ánodo.

La figura 19 y 20 muestran los resultados de la aplicación de esta nueva señal. Se puede ver cómo el tiempo  $t$  aumenta sensiblemente. Sin embargo, la carga inyectada no presenta una diferencia notable respecto al pulso anterior.

De nuevo puede observarse cómo el uso de corrientes superiores nos va a permitir alargar el tiempo de la rampa ( $t$ ) puesto que la hiperpolarización que genera es superior, con lo cual, ofrecen una mayor resistencia al paso de la corriente. A su vez, se ha comprobado cuáles son los mecanismos que producen, en cada caso, la generación del potencial de acción al aumentar el tiempo de la rampa ( $t$ ).

Como en el caso anterior, un aumento  $t_1$  en el caso de corrientes elevadas ( $A_1 > 100 \mu\text{A}$ ) da lugar al potencial de acción durante el tiempo del pulso de excitación. Puede observarse en la figura 21 cómo el potencial de acción se produce durante el pulso (210  $\mu\text{s}$ ). Al no incrementar con tiempo suficiente el nivel de corriente, la hiperpolarización no es suficientemente elevada como para inhibir el paso del potencial de acción que se está propagando.

Si el aumento del tiempo  $t$  lo realizamos con corrientes menores ( $A_1 < 100 \mu\text{A}$ ) el potencial de acción se producirá al final del pulso de excitación, como puede observarse en la siguiente figura (Fig. 22).



**Fig. 21:** Potencial transmembrana de los nodos 20, 21, 22, 23 y 38 al aplicar el pulso de corriente descrito en la Fig.14 b. Los parámetros empleados son:  $A_1 = 200 \mu\text{A}$ ,  $t_1 = 135 \mu\text{s}$ ,  $A_2 = 380 \mu\text{A}$  y  $\text{PW} = 210 \mu\text{s}$ .

En este caso, la hiperpolarización inicial  $A_1$  no es muy elevada. Eso da lugar a que el tiempo de la rampa ( $t$ ) sea inferior al caso de partir con niveles de corriente superiores ( $A_1 > 100$ ). Si incrementamos el tiempo  $t$  lo que estamos haciendo es decrementar el tiempo en el que el nervio estará con una hiperpolarización superior. Esto da lugar a la propagación del potencial de acción al cese del pulso de excitación puesto que el nivel de tensión de la membrana al final del pulso es suficientemente elevado como para producir la propagación al finalizar el pulso.

Por lo tanto, del análisis que se ha hecho se puede deducir que estas dos nuevas señales estudiadas son capaces de generar el bloqueo anódico y reducir la carga inyectada durante la estimulación. Ambas señales suministran una reducción en torno al 17%. A su vez, se ha de tener en cuenta que esta reducción de carga inyectada implica que es necesario extraer menos carga, con lo cual, si es necesario, se puede incrementar la frecuencia de la señal de

estimulación.

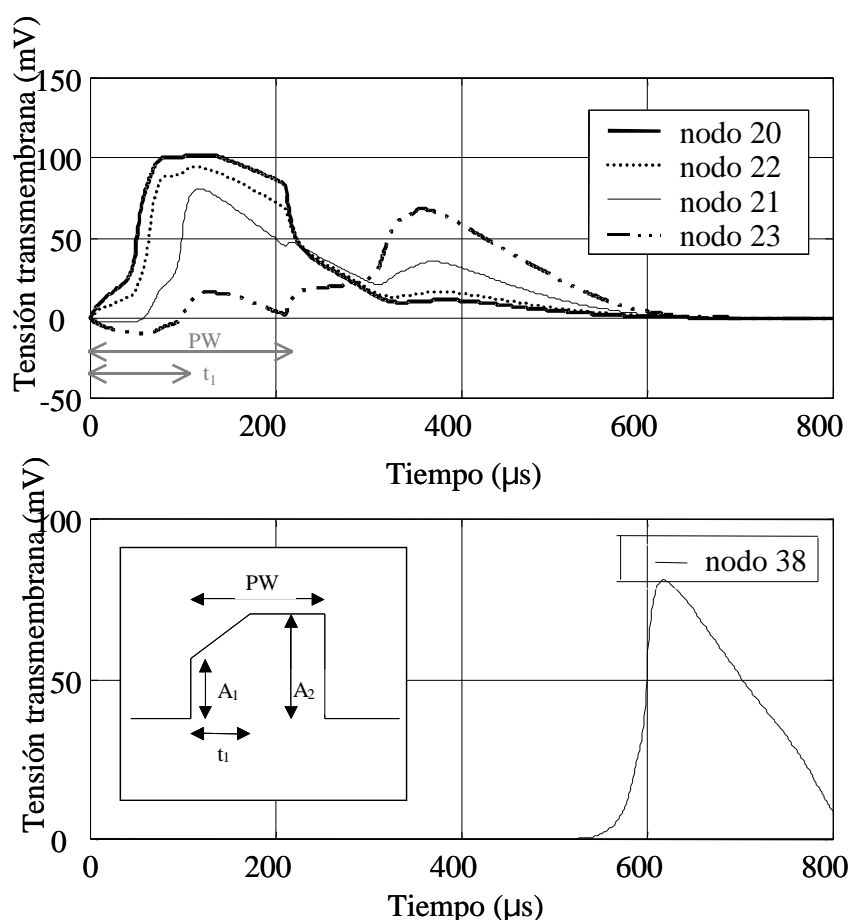


Fig. 22: Potencial transmembrana de los nodos 20, 21, 22, 23 y 38 al aplicar el pulso de corriente descrito en la Fig.14 a. Los parámetros empleados son:  $A_1= 100 \text{ _A}$ ,  $t_1 = 130 \text{ _s}$ ,  $A_2= 380 \text{ _A}$  y  $PW = 210 \text{ _s}$ .

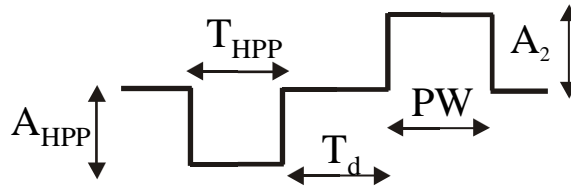
### 3.2.2 Uso de un prepulso hiperpolarizante (hpp)

Otra posibilidad que se puede emplear para reducir la carga inyectada durante el bloqueo anódico es intentar modificar (disminuir) los umbrales de excitación y bloqueo de la fibra. Estudios hechos por Warren M. Grill y Mortimer muestran cómo el uso de un prepulso hiperpolarizante modifica el umbral de excitación de las fibras, siendo esta influencia más acusada en las fibras largas que en las cortas, con lo cual, se facilita la selectividad en función del diámetro [Grill95].

A continuación se presenta un estudio de la influencia del uso de un prepulso hiperpolarizante, tanto sobre el umbral de excitación como sobre el de bloqueo. Para llevarlo a cabo se ha supuesto, igual que en el caso anterior, la fibra dispuesta de forma que el nodo 20 se sitúa bajo el cátodo del electrodo y, de nuevo se ha tomado como configuración de electrodo la presentada en la figura 4.

### A) Influencia del uso de un prepulso hiperpolarizante sobre el umbral de excitación

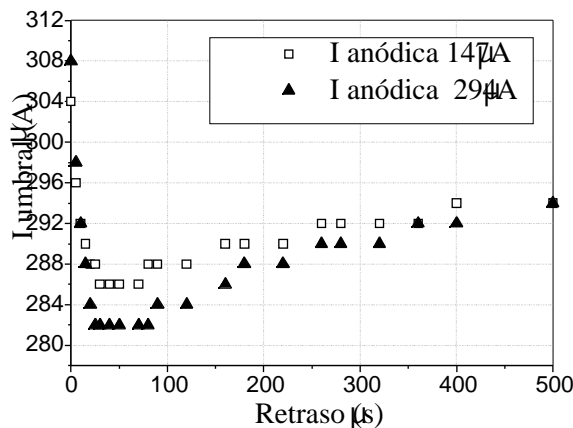
Son varios los parámetros que influyen en el umbral de excitación de una fibra, al añadir un prepulso hiperpolarizante, denominado también prepulso anódico (Fig. 23). Entre ellos podemos distinguir:



**Fig. 23:** Esquema de señal de estimulación. Al pulso de excitación se le ha añadido un prepulso hiperpolarizante

- Retraso entre prepulso hiperpolarizante y pulso de excitación ( $T_d$ ).
- Ancho del prepulso hiperpolarizante ( $T_{HPP}$ )
- Amplitud del prepulso hiperpolarizante o anódico ( $A_{HPP}$ )

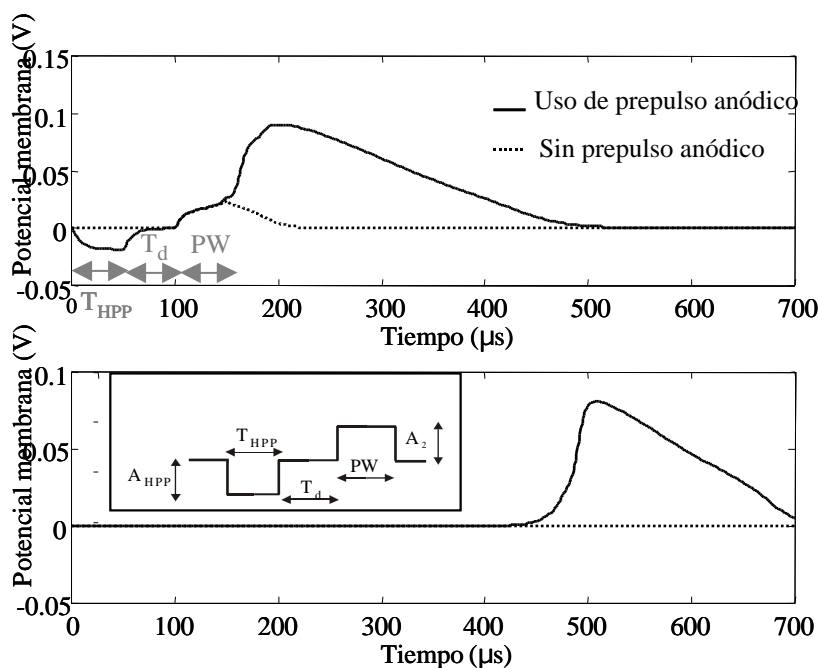
Para realizar este análisis se ha estudiado la influencia de cada parámetro sobre la variación del umbral de excitación en una fibra de  $12 \mu\text{m}$  situada en el eje [Uran01b]. Para ello se ha obtenido previamente el umbral de excitación al aplicar únicamente un pulso de excitación de un ancho de  $50 \mu\text{s}$ . Se ha podido observar cómo este umbral corresponde a  $294 \mu\text{A}$  (corriente catódica) en ausencia de un prepulso hiperpolarizante.



**Fig. 24:** Corriente catódica umbral de excitación (pulso de excitación de  $50 \mu\text{s}$ ) en función del tiempo entre el prepulso hiperpolarizante y pulso ( $T_d$ ). Sin prepulso son necesarios  $294 \mu\text{A}$  para excitar la fibra.

En la gráfica de la Fig. 24 se representa la corriente umbral de excitación (catódica) necesaria, en función del tiempo entre el pulso de excitación y el prepulso, cuando se aplica al electrodo un pulso de  $50 \mu\text{s}$  de ancho precedido por un prepulso anódico de  $50 \mu\text{s}$  para dos amplitudes diferentes (una amplitud anódica de  $147 \mu\text{A}$  y  $294 \mu\text{A}$  respectivamente). Se observa cómo un

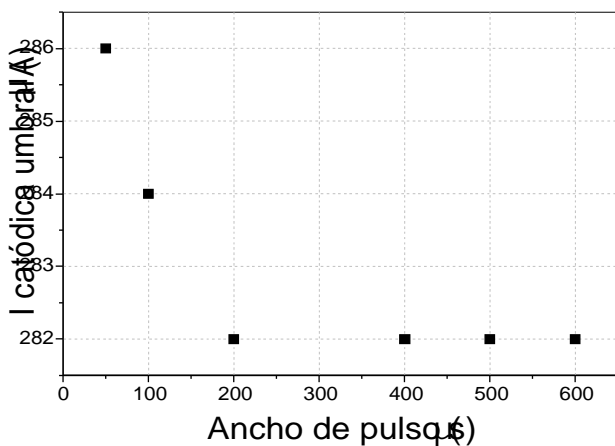
incremento en la amplitud del pulso hiperpolarizante, que en nuestro caso supone tener un pulso de  $147 \mu\text{A}$  o de  $294 \mu\text{A}$ , produce una disminución de la corriente umbral necesaria de estimulación. Por otro lado, puede verse cómo un incremento en el retraso entre ambos pulsos origina que el valor de la corriente de excitación vuelva a su valor inicial (umbral sin prepulso), lo cual indica que la membrana ha recuperado su estado inicial. Puede verse también cómo, con el prepulso de  $50 \mu\text{s}$ , para retrasos muy pequeños, el umbral de excitación se va incrementado.



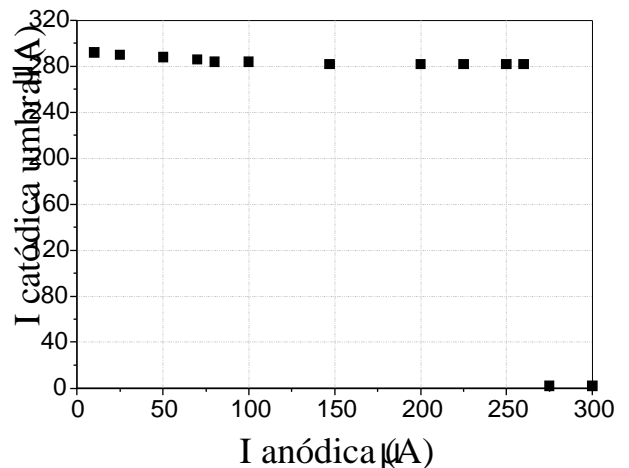
**Fig. 25:** Comparación de la tensión transmembrana generada bajo el cátodo (Gráfica superior) y en el nodo 38 (gráfica inferior) con prepulso hiperpolarizante (trazo continuo) y sin prepulso hiperpolarizante (trazo discontinuo). Se observa cómo, para un mismo pulso de excitación, en un caso se genera el potencial de acción y en el otro no.

La figura 25 representa el efecto del uso de un pulso hiperpolarizante y un retraso de  $50 \mu\text{s}$  sobre un mismo pulso de excitación. Puede verse cómo, sin el prepulso (trazo discontinuo) el pulso catódico no es capaz de generar un potencial de acción bajo el cátodo (gráfica superior) y, por lo tanto, no tenemos propagación (gráfica inferior). Sin embargo, si aplicamos un prepulso hiperpolarizante (trazo continuo), somos capaces de generar un potencial de acción, teniendo como pulso de estimulación el anteriormente analizado. El motivo de este comportamiento es el efecto de *overshooting* que origina el pulso anódico que, ayuda al pulso de excitación a elevar la tensión transmembrana hasta conseguir generar el potencial de acción.

La Fig. 26 muestra cómo varía la corriente umbral de excitación de un pulso de  $50 \mu\text{s}$  de ancho, en función del ancho de prepulso anódico, al aplicarle un prepulso anódico de  $147 \mu\text{A}$  de amplitud con un retraso entre ambos de  $50 \mu\text{s}$ . En este caso puede observarse cómo una duración de  $200 \mu\text{s}$  es suficiente para obtener la mínima corriente umbral.



**Fig. 26:** Corriente catódica umbral de excitación en función de la duración del prepulso anódico. En este caso, el pulso de excitación tiene una duración de 50  $\mu$ s. El retraso entre ambos pulsos es de 50  $\mu$ s y la amplitud del prepulso es de 147  $\mu$ s.

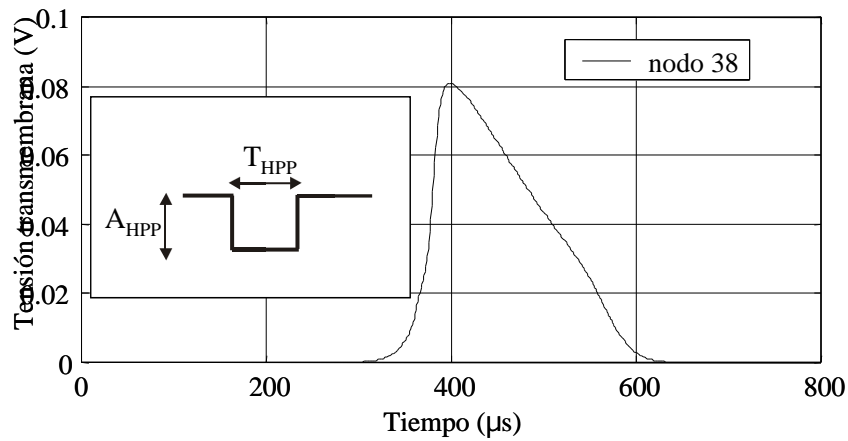
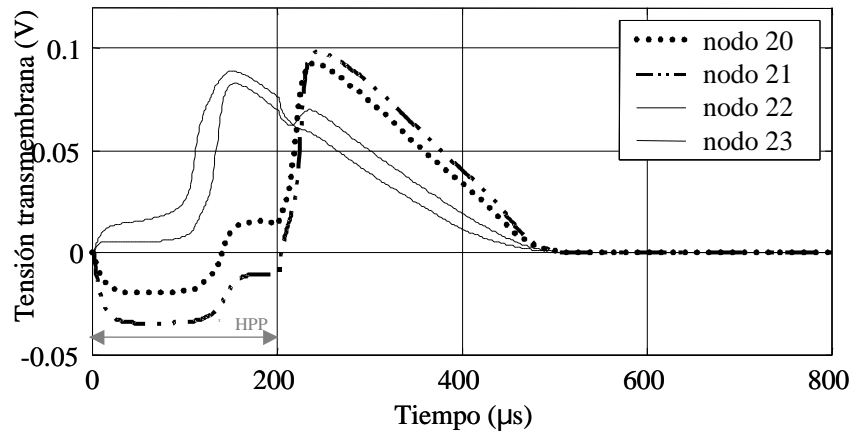


**Fig. 27:** Corriente catódica umbral de excitación en función de la corriente anódica del prepulso. Duración del prepulso de 200  $\mu$ s. Retraso entre pulso de excitación y prepulso de 50  $\mu$ s

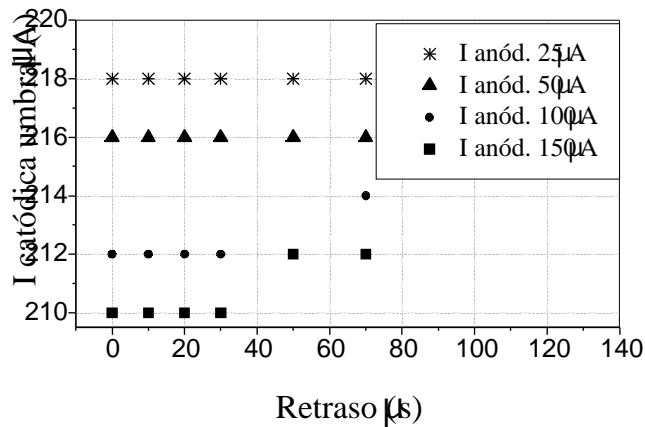
A su vez, la amplitud del prepulso hiperpolarizante se encuentra limitada puesto que durante su aplicación los ánodos tienen un comportamiento catódico y, una corriente suficientemente grande es capaz de excitar la fibra en el ánodo. En la Fig. 27 se representa la corriente umbral de excitación (catódica) en función de la amplitud del prepulso hiperpolarizante. Se observa cómo a partir de una amplitud de 250  $\mu$ A (anódicos) en el prepulso hiperpolarizante, la corriente umbral necesaria para producir un potencial de acción disminuye drásticamente (adquiriendo un valor cero). Ello se debe a que el propio pulso anódico es capaz de generar la excitación de la fibra bajo el ánodo y, por lo tanto, no es necesario un pulso catódico de excitación.

La gráfica de la Fig. 28 muestra cómo una corriente anódica de 270  $\mu$ A, con un ancho de pulso de 200  $\mu$ s es capaz de producir un potencial de acción que, después se transmitirá hacia el cátodo. El prepulso hiperpolarizante origina un potencial de acción sobre los ánodos mientras que, los cátodos se encuentran hiperpolarizados.

Hasta aquí, todo el análisis se ha realizado con un pulso catódico de 50  $\mu$ s. La gráfica de la Fig. 29 muestra de nuevo la corriente catódica necesaria para excitar una fibra de 12  $\mu$ m, dispuesta en el eje, pero, en este caso, el pulso de estimulación y el prepulso son ambos de 210  $\mu$ s. El retraso entre el pulso de excitación y el prepulso se ha variado únicamente entre 0 y 80  $\mu$ s puesto que, para valores mayores se ha visto que la influencia del prepulso comienza a disminuir. A diferencia del caso anterior, puede verse cómo incluso con retardo nulo tenemos una reducción de la corriente umbral. Este efecto se debe a que es necesario un ancho mínimo de prepulso para obtener una reducción en la corriente umbral.



**Fig. 28:** Aplicación de un pulso hiperpolarizante de 200  $\mu s$  de ancho de pulso y 270  $\mu A$  de amplitud sobre una fibra de 12  $\mu m$ . Se observa cómo el potencial de acción se genera bajo los nodos más próximos al ánodo (nodos 22 y 23).



**Fig. 29:** Corriente umbral de excitación necesaria, al aplicar una señal de excitación (catódica) con prepulso hiperpolarizante, en función del tiempo de retraso entre el prepulso y pulso. Parámetros empleados:  $T_{HPP}=PW=210$   $\mu s$ . Sin prepulso son necesarios 220  $\mu A$  para excitar la fibra.

Como resumen de estos análisis se puede concluir que:

- El prepulso hiperpolarizante puede originar una disminución del umbral de excitación de la fibra y, por lo tanto, un ahorro de carga.
- Existe una separación máxima entre el prepulso y pulso para que el prepulso afecte al umbral de excitación.
- La amplitud del prepulso no puede sobrepasar un máximo (depende a la vez del ancho del prepulso) ya que originaría excitación anódica.
- Cuanto mayor es la amplitud del prepulso, mayor es su influencia en la disminución del umbral de excitación.
- Las simulaciones prueban que, a medida que se aumenta el ancho del prepulso hiperpolarizante, se produce una disminución del umbral de excitación, hasta que llega un momento en el que se origina una saturación y, aumentos posteriores no causan nuevas disminuciones del umbral.

### B) Influencia del prepulso hiperpolarizante sobre el umbral de bloqueo

Se ha estudiado el efecto de un prepulso hiperpolarizante sobre la corriente umbral necesaria para bloquear una fibra de 12  $\mu\text{m}$  situada en el eje, al aplicarle un pulso de excitación de 210  $\mu\text{s}$ . Para ello se ha analizado la influencia de la presencia de un prepulso hiperpolarizante de 200  $\mu\text{s}$  de ancho y una amplitud de 110  $\mu\text{A}$  y 150  $\mu\text{A}$ .

En la figura 30 se muestran los resultados de la variación de la amplitud del prepulso y tiempo entre éste y el pulso de excitación. Se puede observar cómo el efecto del prepulso es la reducción de la corriente umbral (sin su presencia es de 336  $\mu\text{A}$ ). A su vez, como era de esperar, a medida que el retraso es mayor, la corriente necesaria se va aproximando a la corriente sin prepulso hiperpolarizante, ya que va disminuyendo el efecto que origina.

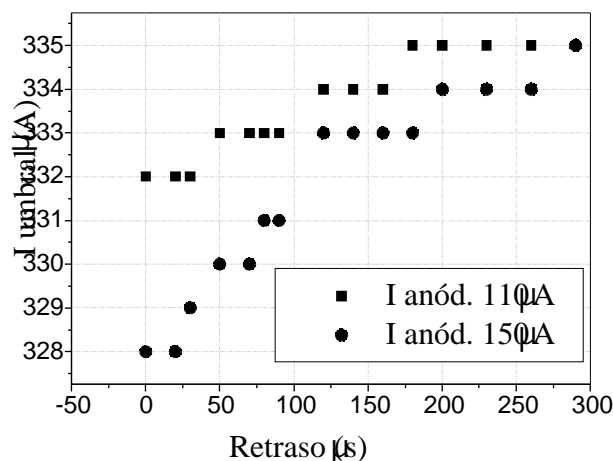


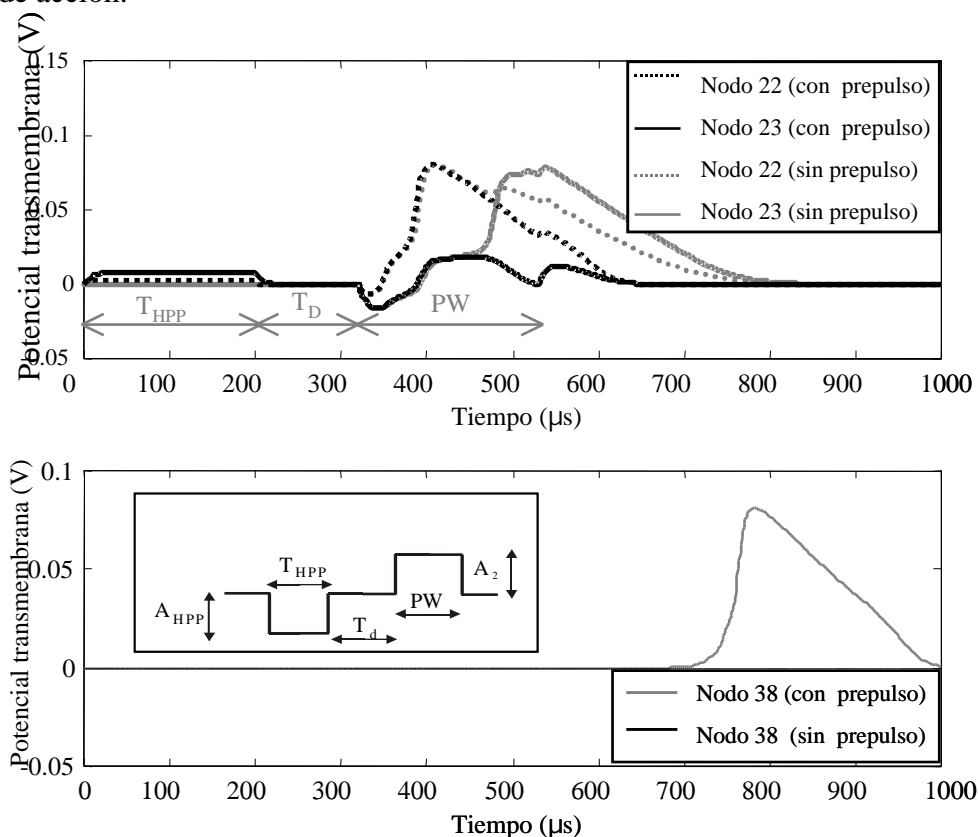
Fig. 30: Influencia del prepulso hiperpolarizante sobre el umbral de bloqueo

Por otro lado, también se observa la influencia de la amplitud. A medida que la corriente del prepulso es mayor, se produce una mayor disminución del umbral de bloqueo. En la figura 31 se muestran los potenciales transmembrana bajo los nodos más próximos al ánodo, al aplicar exclusivamente un pulso de excitación (línea continua) y al preceder este pulso por un prepulso



hiperpolarizante (línea a trazos), así como los resultados sobre un nodo muy alejado del electrodo (nodo 2).

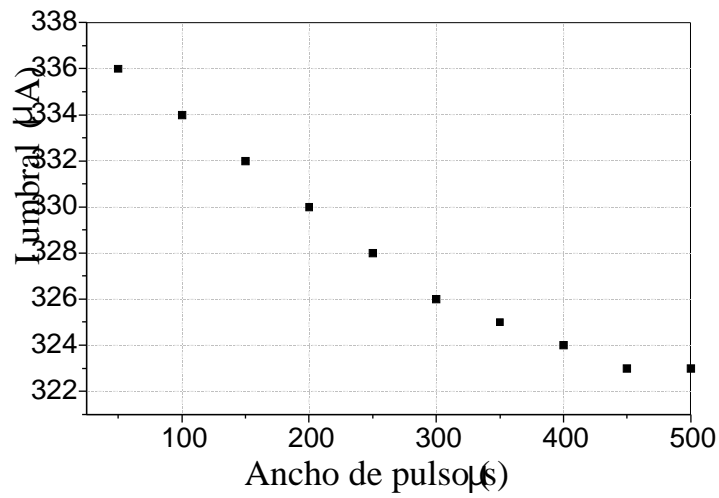
Puede verse cómo el pulso hiperpolarizante origina una débil despolarización. Al cesar el pulso, el potencial transmembrana trata de volver al equilibrio. Comparando los potenciales originados por el mismo estímulo, con y sin prepulso, se observa cómo el añadir el prepulso se produce un bloqueo bajo los nodos más próximos al ánodo y se impide la propagación del potencial de acción.



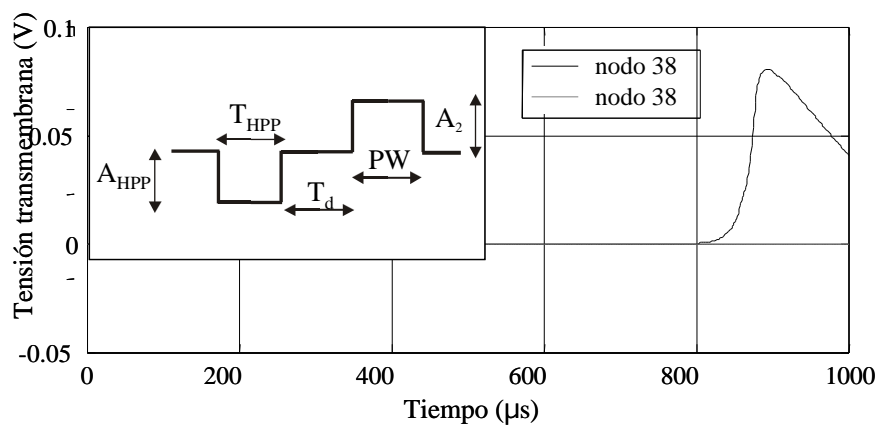
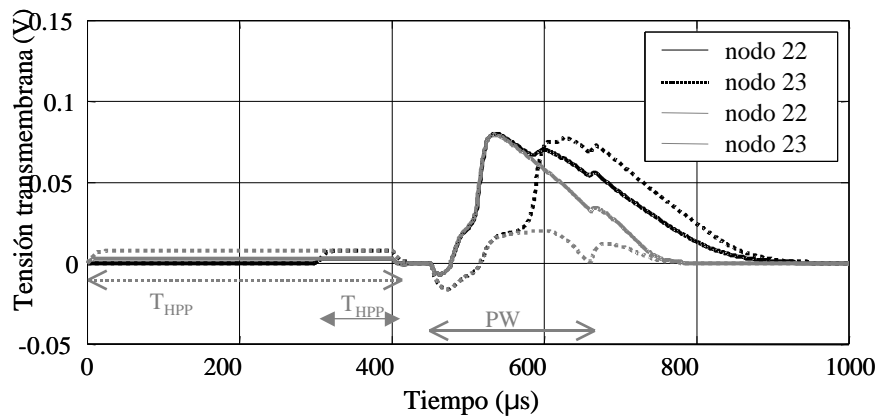
**Fig. 31:** Potencial transmembrana sobre el nodo 22 y 23 (a 2.4 y 3.6 mm del cátodo) (gráfica superior) y sobre nodo 38 (gráfica inferior), creado por un pulso de 210  $\mu$ s y 333  $\mu$ A al anteponerle un pulso hiperpolarizante de 200  $\mu$ s 150  $\mu$ A, y un retraso de 120  $\mu$ s. Las trazas claras corresponden a pulso de excitación sin prepulso

La figura 32 muestra un análisis de la dependencia del umbral de bloqueo con el ancho del prepulso. Al igual que en el caso del umbral de excitación, el umbral de bloqueo decrece a medida que el ancho del pulso se va incrementado.

En la figura 33 se muestra en detalle esta influencia. La línea de trazo oscuro corresponde a una estimulación con un prepulso de 100  $\mu$ s y la línea de trazo claro corresponde a un prepulso de 400  $\mu$ s. En ambos casos el prepulso hiperpolarizante presenta una amplitud de 150  $\mu$ A y va seguido de un pulso de estimulación de 324  $\mu$ A y 210  $\mu$ s. Se puede ver cómo sólo el prepulso de mayor duración es capaz de suspender la propagación del potencial de acción. Para una mejor comparación de las gráficas, se ha desplazado el origen de tiempo para, hacer coincidir el pulso de excitación.



**Fig. 32:** Influencia del ancho del prepulso hiperpolarizante sobre el umbral de bloqueo. Pulso hiperpolarizante de 150  $\mu\text{A}$  y retraso de 50  $\mu\text{s}$ . Pulso excitación de 210  $\mu\text{s}$



**Fig. 33:** Potencial transmembrana sobre el nodo 22 y 23 (gráfica superior) y sobre el nodo 38 (gráfica inferior), creado por un pulso de excitación de 210  $\mu\text{s}$  y 324  $\mu\text{A}$  al anteponerle un pulso hiperpolarizante de 100  $\mu\text{s}$  150  $\mu\text{A}$  (líneas trazo oscuro) y 400  $\mu\text{s}$  150  $\mu\text{A}$  (líneas trazo claro), ambos con una separación de 50  $\mu\text{s}$ .

A la vista de estos análisis se puede concluir que:

- El prepulso hiperpolarizante puede originar una disminución del umbral de bloqueo de la fibra.
- Existe una separación máxima entre el prepulso y pulso para que el prepulso afecte al umbral de bloqueo.
- Cuanto mayor es la amplitud del prepulso, mayor es su influencia en la disminución del umbral de bloqueo aunque, como ya se ha comentado antes, no pueden sobrepasar un valor máximo, ya que originaría excitación bajo el ánodo .
- Las simulaciones prueban que, a medida que se aumenta el ancho del prepulso hiperpolarizante, se produce una disminución del umbral de bloqueo, hasta que llega un momento en el que se origina una saturación y, aumentos posteriores no causan nuevas disminuciones del umbral.

### 3.2.5 Conclusiones

La técnica del bloqueo anódico empleada para la estimulación selectiva requiere el uso de señales de estimulación de amplitudes y duración elevada. Este hecho implica una inyección de carga superior a la habitual. En este estudio se han propuesto nuevas señales de estimulación que permiten una reducción de la carga. Para ello se ha aprovechado los siguientes hechos:

- La hiperpolarización bajo el ánodo no se requiere hasta que no llegue el potencial de acción generado en el cátodo.
- El potencial de acción tarda un cierto tiempo en trasladarse desde el cátodo hasta el ánodo.

Teniendo en cuenta estas premisas se han estudiado dos tipos de señales de estimulación (señal de dos niveles y señal con rampa) que permiten una disminución de la carga inyectada. Se ha visto cómo, mediante el empleo de estas señales, es posible reducir la carga inyectada en torno a valores de un 17%.

La reducción de la carga implica dos ventajas evidentes. Por un lado, la señal es más segura para el tejido y por otro lado, la frecuencia de la señal de estimulación puede ser mayor, puesto que es necesario recuperar menos carga.

Por último, se ha estudiado el efecto del uso del pulso hiperpolarizante sobre los umbrales de excitación y bloqueo y se ha visto cómo es capaz de disminuir los umbrales. Por lo tanto, podemos concluir que la aplicación de un prepulso hiperpolarizante nos permitirá disminuir los niveles de corriente necesarios, tanto para generar la excitación de la fibra como para su bloqueo y, con ello, la carga inyectada podrá ser menor.

La forma de onda propuesta consta de:

- un prepulso hiperpolarizante.
- un pulso de excitación, con rampa inicial o con dos niveles de corriente.
- una etapa de recuperación de carga.

Aparte de otras posibles modificaciones de la señal, un parámetro a tener en cuenta es la implementación y sistematización del método sobre un paciente. El estudio que se ha mostrado

es un estudio computacional y será necesario demostrar experimentalmente su funcionalidad. A nivel práctico, se ha de tener en cuenta que el posicionamiento del electrodo la fibra modificará los niveles de excitación y bloqueo en función del posicionamiento del electrodo sobre los nodos de Ranvier. Las simulaciones mostradas se han implementado disponiendo el cátodo sobre un nodo de Ranvier.

**Referencias:**

[**Accor77**]: Nery Accornero, Giorgio Bini, Gian luigi Lenzi and Mario Accornero, “Selective activation of peripheral nerve fibre groups of different diameter by triangular shaped stimulus pulses”, *J. Physiol*, vol. 273 pp. 539-560, 1977.

[**Barat89**]: Richard Baratta, Masayoshi Ichie, Sung Kwang and Moshe Solomonow, “Orderly stimulation of skeletal muscle motor units with tripolar nerve cuff electrode”, *IEEE Tran. BME.*, vol. 36, no. 8, pp. 836-843 August 1989.

[**Bow86**]: Bruce Bowman and Donald R. McNeal, “Response of single alpha motoneurons to high-frequency pulse trains”, *Appl. Neurophysiol.*, vol 49, pp. 121-138, 1986.

[**Brind80**]: G. S. Brindley and M. D. Craggs, “A technique for anodally blocking large nerve fibres through chronically implanted electrodes,” *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 43, pp. 1083-1090, 1980.

[**Brum97**]: S. B. Brummer and M. J. Turner, “Electrochemical considerations for safe electrical stimulation of the nervous system with platinum electrodes”, *IEEE Tran. BME.*, pp. 59-63, 1997

[**Fang91a**]: Zi-Ping Fang and J. Thomas Mortimer, “A method to effect physiological recruitment order in electrically activated muscle,” *IEEE Tran. BME.*, vol. 38, no. 2, pp. 175-179 February 1991.

[**Fang91b**]: Zi-Ping Fang and J. Thomas Mortimer, “Selective activation of small axons by quasitrapezoidal current pulses,” *IEEE Tran. BME.*, vol. 38, no. 2, pp. 168-175 February 1991.

[**Gorm83**]: Peter H. Gorman and J. Thomas Mortimer, “The effect of stimulus parameters on the recruitment characteristics of direct nerve stimulation,” *IEEE Tran. BME.*, vol. 30, no. 7, pp. 407-414 February 1983.

[**Grill95**]: Warren M. Grill and J. Thomas Mortimer, “Stimulus waveforms for selective neural stimulation,” *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, pp. 375-385 July/August 1995.

[**Grill96a**]: Warren M. Grill and J. Thomas Mortimer, “ The effect of stimulus pulse duration on selectivity of neural stimulation”, *IEEE Tran. BME.*, vol. 43, n 3, pp. 161-166, February 1996.

[**Grill96b**]: Warren M. Grill and J. Thomas Mortimer, “Quantification of recruitment properties of multiple contact cuff electrodes”, *IEEE Tran. on Rehabil. Engin.*, vol. 4, n 2, pp. 49-62, June 1996.

[**Grill97**]: Warren M. Grill and J. Thomas Mortimer, “Inversion of the current-distance relationship by transient depolarization”, *IEEE Tran. BME.*, vol. 44, n 1, pp. 1-9 January 1997.

[**McCree90**]: D. McCreery, W. Agnew, T. Yuen and L. Bullara, “Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation” *IEEE Tran. BME*, vol. 37, n. 10, pp. 996-1000, 1990.

[**Mort81**]: J. T. Mortimer, “ Motor prostheses”, in *The handbook of physiology: The nervous system*, V. B. Brooks, Ed. Bethesda, MD: Amer. Physiol. Soc., pp 155-187, 1981.

[**Mort95**]: J. T. Mortimer, W. F. Agnew, K. Horch, P. Citron, G. Creasey and C. Kantor, “Perspectives on new electrode technology for stimulating peripheral nerves with implantable motor prostheses,” *IEEE Tran. on Rehabil. Engin.* , vol. 3, n 2, June 1995.

[**Ratt90**]: Frank Rattay, “Electrical nerve stimulation: Theory, experiments and applications,” Springer-Verlag Wien New York, pp. 181-190, 1990.

[**Rijk94**]: N. J. M. Rijkhoff, J. Holsheimer, E. L. Koldewijn, J. J. Struijk, P. E. V. Kerrebroeck, F. M. J. Debruyne and H. Wijkstra, “Selective stimulation of sacral nerve roots for bladder control; a study by computer modeling,” *IEEE Tran. BME.*, vol. 41, no 5, pp. 413-424, 1994.

[**Rijk95**]: N. J. M. Rijkhoff, J. Holsheimer, F. M. J. Debruyne and H. Wijkstra, “Modelling selective activation of small myelinated nerve fibers using a monopolar point electrode,” *Med. Biol. Eng. comp.*, vol. 33, no 6, pp. 762-768, 1995.

[**Rijk97**]: N. J. M. Rijkhoff, L. B. P. M. Hendrikx, P. E. V. van Kerrebroeck, F. M. J. Debruyne and H. Wijkstra “Selective detrusor activation by electrical stimulation of the human sacral nerve roots,” *Artif. Organs*, vol. 21, pp. 223-226, 1997.

[**Rijk00**]: N. Rijkhoff, T. Sinkjaer, “Selective nerve stimulation in an acute rabbit model,” *Proc. of the 5<sup>th</sup> Annual Conference of the International Electrical stimulation Society*, pp. 276-278, 2000.

[**Shan92**]: R. Shannon, “A model of safe levels for electrical stimulation”, *IEEE Tran. BME.*, vol. 39, n 4, pp. 424-426, December 1992.

[**Solom84**]: Moshe Solomonow, “External control of the neuromuscular system,” *IEEE Trans. BME.*, vol. 31, n 12, pp. 752-763, December 1984.

[**Str92**]: J. J. Struik, 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 Tran. BME.* , vol. 39, pp. 903-912, 1992.

[**Sween86**]: James D. Sweeney and J. Thomas Mortimer, “An asymmetric two electrode cuff for generation of unidirectionally propagated action potentials,” *IEEE Tran. BME.*, vol. 33, no 6, pp. 541-549, June 1986.

[**Sween89**]: J. D. Sweeney, J. T. Mortimer and D. R. Bodner, “Acute animal studies on electrically induced collision block of pudendal nerve motor activity,” *Neurorol. and Urodynam.*, vol. 8, pp. 521-536, 1989.

[**Sween90**]: James D. Sweeney, David A. Ksienski and J. Thomas Mortimer, “A nerve cuff technique for selective excitation of peripheral nerve trunk regions,” *IEEE Tran. BME*, vol. 37, n 7, pp. 706-715, July 1990.

[**Ung86**]: Ira. J. Ungar, J. Thomas Mortimer and James D. Sweeney, “Generation of

unidirectionally propagating action potentials using a monopolar electrode cuff,” *Annals of Biomed. Eng.*, Vol. 14, pp. 437-450, 1986.

**[Uran01a]:** A. Uranga and N. Rijkhoff, “A modified pulse shape for selective stimulation using anodal block,” *IFESS 2001: 6<sup>th</sup> Annual conference of the international FES Society*, 2001.

**[Uran01b]:** A. Uranga and N. Rijkhoff, “Generation of new waveforms to achieve anodal block: A computer study,” *7<sup>th</sup> Vienna International Workshop on Functional Electrostimulation*, 2001.

**[VanD81a]:** Christopher Van Den Honert and J. Thomas Mortimer, “A technique for collision block of peripheral nerve: Single stimulus analysis,” *IEEE Tran. BME*, vol. 28, n 5, pp. 373-378, May 1981.

**[VanD81b]:** Christopher Van Den Honert and J. Thomas Mortimer, “A technique for collision block of peripheral nerve: frequency dependence,” *IEEE Tran. BME*, vol. 28, n 5, pp. 379-382, May 1981.

**[Yosh93]:** K. Yoshida and K. Horch, “Selective stimulation of peripheral nerve fibers using dual intrafascicular electrodes,” *IEEE Tran. BME*, vol. 40, pp. 492-494, 1993.