



НЕЙРОННЫЕ ИНТЕРФЕЙСЫ ДЛЯ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ СТИМУЛЯТОРОВ

В данной работе исследованы основные требования для конструкции надежного имплантируемого стимулятора с применением нейронных интерфейсов при долгосрочном и при краткосрочном использовании. Представлен краткий обзор безопасного использования стимулирующих электродов, имплантируемых кабелей, выходных каскадов стимулятора, уровня безопасности и работы цепей.

Нейронный интерфейс, имплантируемый стимулятор, контроллер, интегральная микросхема.

В наше время очень немногие знают о такой технологии как нейронные интерфейсы, несмотря на ее огромный потенциал. В основном это связано с ее недостаточным развитием, функционалом и высокой стоимостью самих устройств. Тем не менее, крупные технические компании уже давно занимаются решением этих проблем, а научные институты модернизируют эту технологию. Уровень современных технологий позволяет надеяться, что уже в недалеком будущем нейронные интерфейсы станут частью нашей повседневной жизни.

Нейронный интерфейс – это комплекс средств, предназначенный для обмена информацией между мозгом и внешним устройством. То есть в идеале нейронный интерфейс позволит управлять техникой одной силой мысли или передавать напрямую в мозг звуки, изображения и даже знания, но на практике данная технология еще не настолько развита и не может раскрыть все свои предполагаемые возможности.

Чтобы понять, как работает нейронный интерфейс нужно знать, что мозг отвечает за множество вещей. Он обрабатывает входящие сенсорные стимулы (например: звук, запах, вкус), управляет жизнедеятельностью и движениями тела. Он также отвечает за мышление, память, эмоции и тому подобное. Примечательно, что эти мощные, но изысканно тонкие способности возникают в результате электрических и химических взаимодействий между примерно 100 миллиардами клеток, из которых состоит наш мозг. Каждое такое взаимодействие отражается в регистрируемой активности мозга, а нейронный интерфейс регистрирует эту активность в различных областях головного мозга и переводит ее в команды управления внешним устройством или, наоборот, переводит внешние команды в электрическую активность головного мозга [1].

Переводчиком и одновременно анализатором информации в нейронном интерфейсе всегда выступает компьютер со специализированной программой. Про-

грамма должна уметь подстраиваться под особенности мозга каждого пользователя (несмотря на общие анатомические схемы и синоптические взаимодействия, точный образец связей и взаимодействий мозга уникален у каждого человека).

В настоящее время множество людей во всем мире страдает от невралгических дисфункций из-за травм и заболеваний. Например, повреждение спинного мозга, при котором нарушается нормальный путь между мозгом и мышцами или сенсорными клетками, является одним из самых тяжелых заболеваний. Повреждение спинного мозга не только физически и психологически разрушительно для отдельных пациентов, оно создает значительную экономическую проблему для общественной системы здравоохранения. Существует постоянная необходимость в новых технологиях для лечения и облегчения реабилитации.

Для страдающих параличом нижних конечностей прямой контроль над некоторыми частями тела из-за повреждений невозможен, что ведет к потере чувствительности и мышечного контроля. Тем не менее, большинство нервов и мышц ниже места повреждения по-прежнему могут функционировать и могут искусственно стимулироваться соответствующими нейронными стимуляторами для восстановления утраченных функций. Поэтому исследования в области нейронных стимуляторов являются актуальными.

Благодаря КМОП-технологии подавляющее большинство стимулирующей электроники может быть интегрировано в небольшой кремниевый чип, способный управлять многими электродами и генерировать сложные схемы стимуляции. Однако при этом могут возникнуть проблемы электрической безопасности, особенно на участках вблизи стимуляции, т.е. стимулирующих электродов, имплантируемых кабелей и выходных каскадов стимулятора [2].

Целью настоящей статьи является изучение важных требований для конструкции надежного имплантируемого стимулятора с применением нейронных интерфейсов при долгосрочном и при краткосрочном

использовании. Для достижения поставленной цели рассматриваются и сравниваются различные методы и решения построения надежных и прочных нейронных интерфейсов стимуляции с точки зрения сложности системы, уровня безопасности и качества работы схемы.

Тот простой факт, что электрические изменения, описываемые как ионные токи или как нейронные сигналы напряжения, являются причиной нейронных связей в организме, дает возможность использовать электрическую стимуляцию для того, чтобы имитировать нормальную нервную деятельность мышц. При размещении стимулирующих электродов в возбудимой нервной ткани электрических стимулов через эти электроды становится возможным генерировать возбуждение или торможение нервных мишеней. Если электрическая стимуляция нацелена на нервы, возбуждающие периферические мышцы, для того чтобы заместить или восстановить утраченные функции пациентов с неврологическими нарушениями, то она называется функциональной электростимуляцией (ФЭС).

В ФЭС возбуждение нервов и мышц вызывается скорее искусственными электрическими стимулами, а не произвольными нейронными сигналами стимуляции. За последние десятилетия ФЭС была одобрена в качестве полезного метода восстановления нервных функций. Она включает в себя восстановление хвата руками, контроля положения и походки, дыхания, мочевого пузыря и т.д. [3].

Существуют поверхностные стимуляторы (внешний блок стимуляции со стимулирующими электродами, помещенными на поверхность кожи), полуимплантируемые стимуляторы (внешний блок стимуляции с имплантированными стимулирующими электродами) и полностью имплантируемые стимуляторы (имплантированный блок стимуляции с имплантированными стимулирующими электродами). По сравнению с поверхностными стимуляторами имплантируемые стимуляторы имеют несколько уникальных преимуществ:

1. Имплантируемый стимулятор значительно упрощает престаимуляцию и постстимуляцию, из-за отсутствия необходимости повторного размещения и удаления стимулирующих электродов. Таким образом, имплантируемые стимуляторы являются более удобными для пациентов.

2. Имплантация позволяет осуществить почти целевое размещение стимулирующих электродов вблизи мишени, обеспечивая лучшую селективность.

3. Полная имплантация позволяет избежать транскожных кабелей, которые могут занести инфекцию.

Имплантируемые стимуляторы в настоящее время широко используются в клинических испытаниях. Развитие имплантируемых стимуляторов значительно выиграло от внедрения достижений в области технологий интегральных микросхем и однокристалльных систем, которые имеют высокоплотную интеграцию электрических компонентов с малым расходом энергии. Размер имплантируемых стимуляторов за последние годы значительно уменьшился, что существенно упростило имплантацию этих устройств [4].

На рисунке приведена упрощенная блок-схема имплантируемой системы стимуляции для ФЭС-систем. Полная система стимуляции состоит из внешнего блока и имплантированного устройства, снаружи и внутри человеческого тела, соответственно. На рисунке также показаны основные модули во внешнем и имплантируемом устройствах. Из-за высокой мощности (> 1 мВт), необходимой для системы ФЭС, ограниченная емкость маленькой внутренней батареи может оказаться недостаточной для стимуляций на регулярной основе (ежедневно). Поэтому имплантируемые устройства обычно индуктивно заряжаются на радиочастоте во время стимуляции или внутренняя батарея – в свободное время (период отсутствия стимуляции, например, ночью, когда пациент спит) за счет индуктивной связи. Индуктивная передача энергии реализуется по существу трансформатором, состоящим из двух катушек с магнитной связью (рис.).

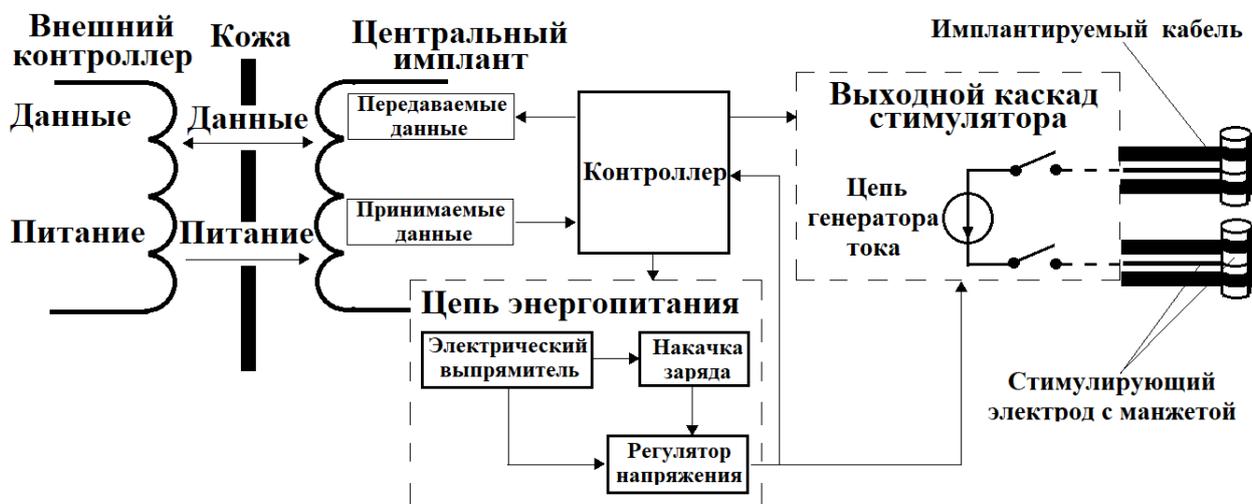


Рис. Упрощенная блок-схема имплантируемой системы стимуляции для функциональной электростимуляции

Одна из катушек встраивается в имплантируемое устройство, в то время как внешняя катушка располагается для эффективной передачи энергии по одной линии с внутренней катушкой. Полученное переменное напряжение через настроенную катушку далее преобразуется в напряжение постоянного тока электрическим выпрямителем в блоке восстановления энергии. Затем выходное напряжение выпрямителя выстраивается или подстраивается к одному или более уровням необходимого постоянного напряжения или усиливается до более высокого уровня напряжения перед регулированием, если требуемое напряжение источника питания выше, чем выходное напряжения выпрямителя. Перезаряжаемые источники постоянного тока обеспечивают энергию, необходимую для работы других модулей и цепей имплантированного устройства, таких как блок передачи/приема данных, цифровой блок управления и выходной каскад стимулятора.

Нисходящая цепь приема данных позволяет внешнему блоку дистанционно управлять имплантированным устройством. Контроллер интерпретирует команды стимуляции из полученных данных и настраивает выходной каскад стимулятора на генерирование соответствующих импульсов стимуляции.

Команды стимуляции обычно представляют широкий диапазон различных профилей стимуляции (например, амплитуда и продолжительность тока стимула) для того, чтобы соответствовать различным требованиям каждого пациента со специфическими состояниями при повреждении спинного мозга. Цепь приема данных – только односторонняя связь, при которой данные передаются от внешнего блока к имплантированному устройству. Но также желательно передавать внутреннюю регистрируемую информацию на внешний блок посредством восходящей цепи передачи данных. Типичные данные, передаваемые на внешний блок, включает в себя информацию о влажности внутри модуля импланта, сопротивлении электрода и состоянии источника питания. Эта информация помогает изучить эффективность стимуляции и контролировать статус импланта. Полученная информация анализируется внешним устройством, которое при необходимости может изменять команды стимуляции нисходящей цепи приема данных. Таким образом, двойной коммуникационный способ делает возможным управление имплантированным устройством с обратной связью.

Другой важный модуль в имплантированных устройствах – это выходной каскад стимулятора (рис.), являющийся функционально самым близким блоком к биологическому интерфейсу (стимулирующие электроды и ткань). Он отвечает за генерирование электрических импульсов стимуляции согласно командам, полученным от блока управления, и подает сигнал стимула к импедансу ткани.

Цепь генератора тока – ключевой блок выходного каскада стимулятора. Она преобразовывает цифровые сигналы управления в аналоговый стимулирующий ток или напряжение и передает их в цепь выходного

каскада, которая находится в прямом контакте со стимулирующими электродами и нервной тканью.

В большинстве имплантируемых систем стимуляции небольшие стимулирующие электроды размещаются в месте стимуляции рядом с мышцами или нервами-мишенями, в то время как стимулятор помещается в более свободное или удобное место. Как видно из рисунка, стимулятор связывается с электродами через имплантируемые кабели. Эти кабели состоят из нескольких проводников, несущих ток стимула к электродам или от них. При дипольной конфигурации электродов для каждого канала стимуляции потребуется два специально выделенных проводника, чтобы обеспечить цепь стимуляции.

Таким образом, N-канальный стимулятор имеет $2N$ проводов между стимулятором и электродами. Если каждый кабель содержит m проводов, то потребуется $2N/m$ кабелей. Количество требуемых кабелей будет еще больше, если применяется трехполюсная конфигурация (два анодных электрода и один катодный электрод). Из-за хирургической сложности имплантации большого числа кабелей число каналов стимуляции часто ограничивается максимальным количеством кабелей, которые могут быть имплантированы [5].

Использование стимулирующих электродов в среде нервной ткани должно гарантировать, что желательные физиологические эффекты получены и максимизированы, в то время как отрицательные эффекты остаются ниже опасного уровня. Рассмотрим общие требования техники безопасности, относящиеся ко всем имплантированным электродам (такие как, например, биологическая совместимость), и работу электрода при стимуляции.

Во время стимуляции через стимулирующие электроды проходит большое количество заряда. Для нервного возбуждения хороший стимулирующий электрод должен выносить достаточное количество заряда стимула без превышения предела безопасности электрода. Максимальный чистый заряд (Q_{max}), который может выдерживать электрод не вызывая каких-либо необратимых электрохимических реакций на интерфейсе электрод/ткань и самом электроде, равен $Q_{max} = q \cdot S$, где q и S – геометрическая плотность заряда и площадь поверхности электрода, соответственно. Например, платиновые электроды имеют предел плотности заряда 0,05-0,15 мКл/см². При любом клиническом применении допустимая максимальная плотность заряда используемого электрода должна быть выше, чем при практическом использовании, для безопасной стимуляции разница между практически используемой прочностью и пределом должна быть по возможности большой [6].

С точки зрения безопасной стимуляции помимо плотности заряда также важна величина заряда за фазу. Заряд стимула за фазу вычисляется интеграцией тока стимула за время фазы стимуляции (ширина импульса), он равен произведению амплитуды тока и ширины импульса, если стимулирующий ток постоянный. Результаты показали существенную корреляцию между

повреждением ткани первого порядка и зарядом за фазу. На основе экспериментов установлено, что пороги для возбуждения и повреждения кохлеарного нейрона равнялись 1 и 3 нКл/фазу соответственно. Оказывается, тяжесть повреждения ткани увеличивается с увеличением заряда за фазу. Таким образом, при стимуляции лучше всего использовать такую величину заряда за фазу, которая слегка превышает порог возбуждения. Это не только экономит расход питания, но и является более безопасным с точки зрения повреждения нерва [6].

Генератор тока ответственен только за генерирование стимулирующих токов, в то время как цепь выходного каскада – это проводник стимулирующего тока к нервной ткани безопасным способом. Безопасный импульс стимуляции, передаваемый ткани, должен быть уравновешен зарядом. Однако идеальный баланс заряда трудно получить. Различные факторы, включая неисправность полупроводника, ошибки программного обеспечения в микроконтроллере имплантата, изменения параметров после имплантации и повреждение кабелей, могут вести к неустойчивости заряда. Результат неустойчивости заряда разрушителен, потому что любое лишнее накопление заряда со временем приводит к повреждениям и на стимулирующих электродах и в нервной ткани. Сам электрод, если он перегружен, может распасться в растворе. Мерой обеспечения безопасности против неустойчивого заряда в выходном каскаде стимулятора является проведение мониторинга на интерфейсе стимулятор/электрод/ткань. Измеренный выходной параметр сравнивается с предопределенным эталонным значением, результат сравнения используется в качестве входного сигнала для управления следующей фазой стимуляции. В следующей фазе может быть выключена цепь выходного каскада стимулятора, чтобы предотвратить повреждение нервов или увеличен дополнительный ток в желаемом направлении, чтобы нейтрализовать чистый заряд. Преимущество этого подхода состоит в экономии объема, поскольку схема управления может быть объединена со схемой выходного каскада стимулятора на единственном кремниевом чипе.

Конечная цель ФЭС – достижение более естественного контроля движения парализованных мышц. Это, конечно, требует многоканального стимулятора, который может стимулировать большое количество нервов и зависит от особенности схемы генератора

тока. Установлено, что желательными особенностями схемы генератора тока для эффективного использования в имплантируемых стимуляторах являются следующие [7]:

- соответствие требованию малого выходного напряжения;
- высокое выходное сопротивление;
- хорошая линейность;
- низкий расход питания;
- небольшая площадь кремниевой пластины.

Одно из самых важных требований для конструкции имплантируемого стимулятора – надежность в интерфейсах с нервами и при долгосрочном и при краткосрочном использовании. Безопасная система стимуляции должна поддерживать оригинальные свойства имплантируемых устройств, стимулирующих электродов и нервной ткани. Это необходимо во избежание любых неблагоприятных результатов, которые могут нанести вред стимуляции. Поскольку технологии развиваются, ожидается, что появятся новые решения в области схем и систем. Однако прежде чем любое новое решение будет применено к людям, оно должно быть подвергнуто полной оценке его надежности в испытаниях *in vivo* и *in vitro*.

Литература

1. Parastarfeizabadi, M. Advances in closed-loop deep brain stimulation devices / M. Parastarfeizabadi, A. Z. Kouzani // *J NeuroEngineering Rehabil.* – 2017. – V. 14. – № 1. – P. 1–20.
2. Parastarfeizabadi, M. A miniature low-power multi-biomarker-based brain sensor for closed-loop DBS / M. Parastarfeizabadi, A. Z. Kouzani // *IEEE Sensors Journal.* – 2017. – V. 17. – № 10. – P. 3109–3115.
3. McCreery, D. B. Arrays for chronic functional microstimulation of the lumbosacral spinal cord / D. B. McCreery, V. Pikov, A. Lossinsky, L. Bullara, W. Agnew // *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* – 2004. – V. 12. – № 2. – P. 195–207.
4. Beggs, J. M. Neuronal avalanches in neocortical circuits / J. M. Beggs, D. Plenz // *The Journal of neuroscience.* – 2003. – V. 23. – № 35. – P. 111672–11177.
5. Simonov, A. Y. Model of the appearance of avalanche bioelectric discharges in neural networks of the brain / A. Y. Simonov, V. B. Kazantsev // *JETP Letters* – 2011. – V. 93. – № 8. – P. 470–475.

A.G. Kuzmin, M.F. Umarov
Vologda State University

NEURAL INTERFACES FOR IMPLANTABLE STIMULATORS

In this paper the basic requirements for the design of a reliable implantable stimulator using neural interfaces for both long-term and short-term use are investigated. A brief overview of the safe use of stimulating electrodes, implantable cables, output stages of the stimulator, the level of safety and operation of circuits is presented.

Neural interface, implantable stimulator, controller, integrated circuit.