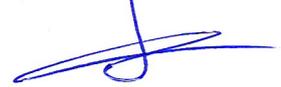


На правах рукописи



Бабич Михаил Владимирович

СИСТЕМА ДЛЯ ПОЛИФАКТОРНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ В
НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ

Специальность 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского
назначения

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Санкт-Петербург – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» в Институте радиоэлектроники и информационных технологий.

Научный руководитель: **Кубланов Владимир Семенович**, доктор технических наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», профессор Института радиоэлектроники и информационных технологий.

Официальные оппоненты: **Сушкова Людмила Тихоновна**, доктор технических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Владимирский государственный университет имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых», заведующий кафедрой биомедицинских и электронных средств и технологий (г. Владимир);

Тишков Артем Валерьевич, кандидат физико-математических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой физики, математики и информатики (г. Санкт-Петербург)

Ведущая организация: Акционерное общество «Производственное объединение «Уральский оптико-механический завод» имени Э.С. Яламова» (г. Екатеринбург).

Защита состоится «03» октября 2019 года в 17-00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.238.10 на базе Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина) (СПбГЭТУ «ЛЭТИ») по адресу: 197376, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)» и на сайте университета www.etu.ru в разделе «Подготовки кадров высшей квалификации» - «Объявление о защитах»

Отзывы на автореферат в двух экземплярах, заверенные печатью, просим направлять по адресу:
197376, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 5.

Автореферат разослан «05» июля 2019 года.
Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.238.10
кандидат технических наук, доцент



Е.В.Садыкова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По данным ВОЗ нарушения мозгового кровообращения и заболеваний, для лечения которых требуется нейрореабилитация, являются наиболее частыми причинами инвалидности и смертности среди населения. Цели и задачи нейрореабилитации для заболеваний, при которых имеется сформировавшийся неврологический дефект (как, например, инсульт, травмы головного и спинного мозга), и для прогрессирующих дегенеративных и наследственных заболеваний (болезнь Паркинсона, болезни двигательного нейрона и т.д.) различны. Однако независимо от нозологической формы заболевания в современных технологиях нейрореабилитации комплексно сочетают природные лечебные факторы, лекарственную, немедикаментозную терапию и другие методы, направленные на восстановление нарушенных функций (Черникова Л.А., 2005). Ключевым звеном в этих технологиях является использование способности мозга к значительной функциональной перестройке, которая при восстановлении и компенсации нарушенных функций запускает механизмы нейропластичности. Достижения современной нейробиологии и нейрофизиологии значительно расширили представление о нейропластичности и позволили выделить её различные виды и механизмы не только на функциональном, но и на тканевом и клеточном уровнях (Пирадов М.А., 2018). Однако эти знания практически не используются при разработке новых изделий медицинской техники для систем нейрореабилитации, что существенно снижает эффективность этих технологий. Решение этих проблем несомненно является актуальной задачей.

Наиболее распространенным подходом для нормализации и укрепления физиологической активности тканей головного мозга является нейротекторная терапия. При этой терапии преимущественно применяются лекарственные препараты, но могут использоваться и физиотерапевтические методы. Применение лекарственных препаратов не всегда исключает побочные действия. В меньшей степени это относится к физиотерапевтическим методам, особенно к методам, использующих для стимуляции электрический ток. Большой вклад в развитие теории и техники этого направления внесли Р. Bach-y-Rita, J. Delgado, A. Pascual-Leone, Т.Н. Gubson, А. Iwanovsky, С. Hamani, J.L. Corning, С. Loo, D. Martin, А.М. Lozano, Н.П. Бехтерева, В.П. Лебедев, А.Н. Разумов, Ю.П. Герасименко, Е.П. Попечителев, И.П. Бобровницкий, В.В. Корневский и другие. Перспективными для решения задач нейрореабилитации оказались технологии, в которых применяются многоэлектродные системы стимуляции. Это направление активно развивается в работах научных коллективов, возглавляемых У. Danilov и В.С. Кублановым: здесь для нейрореабилитации применяется пространственно распределенное поле монополярных низкочастотных импульсов тока, характеристики которых подобны эндогенным процессам в нейронных сетях. В известных технических реализациях таких аппаратов в качестве мишеней для стимуляции

используются или ветви черепно-мозговых нервов (Danilov Y., 2015) или шейные ганглии симпатической нервной системы (Кубланов В.С., 2014). Следует отметить ряд существенных ограничений в этих изделиях, основные из которых являются следствием использования ограниченного числа факторов, не обеспечивающих эффективность нейрореабилитации:

- для стимуляции применяются поля импульсов тока, структуру которых нельзя изменять;
- можно формировать стимуляцию только одной мишени;
- для оценки эффективности лечебного процесса, в основном, используются клинические методы, хотя известно, что мониторингирование инструментальными средствами функциональных изменений центральной и периферической нервных систем в режиме реального времени позволяет не только оценивать правильность выбранной стратегии лечения, но и прогнозировать результаты восстановления нарушенных функций;
- в аппаратах не используются современные возможности информационных технологий.

Устранение указанных ограничений открывает новые возможности для повышения эффективности нейрореабилитации, позволяет создавать новые подходы для разработки базовых технических и методических решений, реализуемых с помощью полифакторной электростимуляции с учетом требований персонализированной медицины, которая входит в список приоритетных направлений научно-технического развития Российской Федерации.

Цель диссертационной работы – создание системы для полифакторной нейроэлектростимуляции в нейрореабилитации.

Объектом исследования является система для полифакторной нейроэлектростимуляции.

Предмет исследования – компоненты информационного, методического, инструментального и программно-алгоритмического обеспечения системы для полифакторной электростимуляции.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Разработать математическую модель распространения возбуждения в тканях шеи при их стимуляции монополярными импульсами тока.
2. Исследовать глубину и объем активируемых нервных образований в зависимости от структуры поля импульсов тока, определяемой количеством и пространственным положением мишеней для стимуляции, параметрами электродной системы, амплитудой и длительностью импульсов тока.
3. Провести структурно-логическую оптимизацию архитектуры системы электростимуляции нервных образований шеи для обеспечения полифакторной нейроэлектростимуляции в задачах нейрореабилитации.
4. Разработать методику оценки эффективности реабилитации по данным variability сердечного ритма и алгоритм ее реализации.

5. Провести экспериментальные исследования и клиническую апробацию системы для полифакторной электростимуляции.

Методы исследования. При решении поставленных в работе задач применялись методы численного моделирования биологических систем, проектирования радиоэлектронных и цифровых систем, биофизики, радиоэлектроники и системотехники, а также современные методы анализа экспериментальных данных.

Новые научные результаты:

1. Математическая модель распространения возбуждения в тканях шеи при их стимуляции монополярными импульсами тока, позволяющая учитывать факторы, определяемые антропогенными характеристиками шеи, структуру и биотропные параметры поля импульсов тока.

В отличие от известных решений, модель позволяет оценивать глубину и объем активации нервных образований шеи в зависимости от факторов, определяемых количеством и пространственным положением мишеней стимуляции, параметрами электродной системы и амплитудно-частотными характеристиками импульсов тока.

2. Выявленные закономерности, отражающие глубину и объем активируемых нервных образований шеи в зависимости от структуры поля импульсов тока, положения мишеней для стимуляции, параметров электродной системы, амплитуды и длительности импульсов тока.

3. Концепция построения архитектуры полифакторного электростимулятора, которая отличается от известных решений разделением на три функционально законченных модуля:

- первый модуль формирует в области шеи пространственно распределенное поле низкочастотных монополярных прямоугольных импульсов тока;
- второй модуль является специализированным интерфейсом пациента и обеспечивает сбор информации о пациенте, его клинических данных и функциональных параметрах центральной и вегетативной нервных систем, а также данных видеоконтроля процесса нейрореабилитации;
- третий модуль является специализированным интерфейсом врача и обеспечивает ввод в первый модуль данных о структуре поля импульсов тока, значении биотропных параметров импульсов и мишени стимуляции, а также данные для управления лечебным процессом (включение/выключение первого модуля и параметры циклограммы процедуры стимуляции); предоставляет врачу возможность видеоконтроля за лечебным процессом и формирования комментариев о пациенте и ходе лечебного процесса.

Обмен информацией между модулями обеспечивается телеметрическими каналами связи или через глобальную сеть. Второй и третий модули реализованы в виде оригинального кроссплатформенного приложения для носимого компьютера на базе ОС Android, iOS.

Предложенная архитектура обеспечивает возможность сочетания электростимуляции различных нервных образований в области шеи с

функциональными нагрузками и возможность обеспечения лечебного процесса с дистанционным контролем врача.

4. Новый алгоритм контроля эффективности нейрореабилитации по данным variability сердечного ритма. Полученные решения позволяют оценивать изменения активности сегментарных и надсегментарных отделов вегетативной нервной системы, обеспечивать стимуляцию мишеней в зависимости от значения вегетативного баланса и ведущего патологического процесса центральной нервной системы, а также контролировать эффективность лечебного процесса на разных его этапах и корректировать при необходимости.

5. Результаты пилотных клинических исследований мобильной и компактной системы для полифакторной нейроэлектростимуляции, отвечающей современным требованиям персонализированной медицины и обеспечивающей ее эффективное применение при комплексной нейрореабилитации. В этих исследованиях апробированы новые алгоритмы медицинских методик, сочетающих нейроэлектростимуляцию нескольких мишеней в области шеи с другими технологиями реабилитации.

Теоретическая значимость работы состоит в развитии теоретических принципов организации систем нейроэлектростимуляции и методов контроля эффективности лечебного процесса нейрореабилитации, реализуемого с помощью этих систем. Эти методы позволяют по данным изменений параметров variability сердечного ритма анализировать запуск механизмов нейропластичности и корректировать лечебный процесс. Полученные результаты позволили создать мобильные и компактные изделия медицинской техники, которые ориентированы на решение целевых задач реабилитации.

Практическая значимость работы заключается в разработке метода и базовых технических решений системы для полифакторной нейроэлектростимуляции, реализуемой с помощью микроконтроллеров и электрорадиоизделий высокого уровня системной интеграции, которые обеспечивают требования, предъявляемые к персонализированным изделиям медицинской техники, цифровому здравоохранению и телемедицине.

Научные положения, выносимые на защиту:

1. Математическая модель распространения возбуждения в тканях шеи при их стимуляции монополярными импульсами тока, которая представлена в форме 3D воксельных матриц, содержащих данные об анатомическом строении шеи с учетом гендерных и возрастных характеристик, пространственного распределения поля импульсов тока, определяемого количеством и положением мишеней для стимуляции, параметрами электродной системы и амплитудно-частотными характеристиками импульсов тока, и результаты исследований глубины и объема активируемых нервных образований.

2. Концепция построения архитектуры мобильной системы для полифакторной нейроэлектростимуляции, которая отличается от известных решений разделением на три функционально законченных модуля, первый из

которых формирует в области шеи пространственно распределенное поле низкочастотных монополярных прямоугольных импульсов тока, второй и третий являются специализированными интерфейсами пациента и врача, соответственно, а обмен информацией между модулями обеспечивается телеметрическими каналами связи или через глобальную сеть.

3. Алгоритм управления лечебным процессом на базе системы для полифакторной нейроэлектростимуляции. Алгоритм на первом этапе лечебного процесса обеспечивает корректировку вегетативного баланса, а на втором в зависимости от патологии позволяет выбирать в области шеи одну или несколько мишеней для стимуляции (верхний и средний шейные ганглии симпатической нервной системы, симпатический ствол, сонное сплетение, спинномозговое сплетение, блуждающий нерв, добавочный нерв и ветви языкоглоточного нерва) для коррекции надсегментарных отделов вегетативной нервной системы.

Внедрение результатов работы.

Материалы диссертационной работы внедрены:

1. В Республиканском клиническом госпитале ветеранов войн Республики Марий Эл.
2. В государственном бюджетном учреждении здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая психиатрическая больница».
3. В учебный процесс Уральского федерального университета при реализации магистерской программы «Интеллектуальные информационные системы и технологии функциональной диагностики и нейрореабилитации» по направлению 09.04.02 «Информационные системы и технологии».
4. В научно-исследовательский проект № 451 «Развитие теории нейропластичности и разработка аппаратов для адекватной полифакторной нейроэлектростимуляции с ориентацией на персонифицированную медицину», который выполняется в Уральском федеральном университете по Программе повышения конкурентоспособности в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 16 марта 2013 г. № 211 «О мерах государственной поддержки ведущих университетов Российской Федерации в целях повышения их конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

Достоверность полученных результатов.

Полученные в работе результаты не противоречат известным теоретическим результатам и ранее полученным клиническим данным. Достоверность научных положений, результатов и выводов диссертации обуславливается корректным использованием методов исследования, применением современных компьютерных средств и программных комплексов, представлением основных научных результатов на научно-технических конференциях, опубликованием статей, содержащих результаты работы, в научных реферируемых журналах, в том числе международных, а также первичной апробацией результатов в клинической практике.

Апробация работы

Основные результаты работы докладывались и обсуждались на 12 международных семинарах и конференциях.

Личный вклад автора диссертация является итогом исследований автора. Все результаты исследований получены лично автором или при непосредственном его участии.

Публикации по теме диссертации опубликовано 15 работ, из них 3 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 8 – в изданиях из баз данных Scopus и Web of Science. Получено 2 патента на изобретение.

Структура и объем работы

Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения. Диссертация состоит из введения, четырех глав с выводами, основных выводов и списка литературы. Основное содержание работы изложено на 149 страницах, включая 7 таблиц и 55 рисунков. Список литературы включает 117 источников.

Содержание работы.

Во введении обсуждаются проблемы здоровья популяции, которые являются следствием увеличения продолжительности и повышения качества жизни человека в современном обществе на фоне роста заболеваний, сопровождающихся нарушениями мозгового кровообращения и прогрессирующими дегенеративными и наследственными заболеваниями. Анализируются методы нейрореабилитации, а также возможности современных систем неинвазивной электростимуляции для решения этих проблем. Сформулированы цели и задачи диссертационного исследования.

Первая глава посвящена аналитическому обзору современных технологий неинвазивной электростимуляции, из которых наиболее успешными являются транскраниальные (CES, TDCS), транскутанные (TENS), стимуляция блуждающего нерва (nVNS, t-VNS). В последнее время активно развиваются технологии, использующие при стимуляции многоканальные электродные системы. Рассмотрены причины, которые снижают эффективность нейрореабилитации при использовании таких систем.

Во второй главе приведены результаты математического моделирования активации нервных образований шеи при их стимуляции монополярными импульсами тока. Объектом для стимуляции выбрана шея, так как в ней на доступной для чрескожной стимуляции глубине располагаются сегментарные центры управления жизненно важными функциями (шейные симпатические ганглии) и проводящие пути надсегментарных центров регуляции гомеостаза (шейное сплетение спинномозговых нервов, языкоглоточный и блуждающий нервы и их ветви). Нервные образования в области шеи тесно связаны со стволом мозга, через который имеют двусторонние связи с мостом, средним мозгом, мозжечком, таламусом, гипоталамусом и корой большого мозга. При стимуляции этих образований можно оказывать влияние на различные функциональные процессы в тканях головного мозга, модулировать

вегетативные процессы, влиять на моторный контроль и когнитивные функции (Михайлов С.С., 2013).

Для выбора адекватных характеристик парциальных импульсов тока при нейроэлектростимуляции разработана математическая модель распространения возбуждения в тканях шеи при их стимуляции импульсами тока и проведены исследования зависимостей параметров активации этих тканей от факторов, определяемых антропогенными характеристиками шеи, структурой и биотропными параметрами поля импульсов тока, в том числе количеством и расположением мишеней для стимуляции, параметрами электродной системы, амплитудой и длительностью импульсов тока.

При моделировании процессов электростимуляции учитывались анатомические особенности, которые определялись по данным МРТ-изображений с учетом пола и возраста пациентов (Reichel M., 2002). Модель шеи представлялась в форме 3D воксельных матриц, причем каждый воксель имел размер (1x1x1) мм и содержал категориальные данные, определяющие его принадлежность к соответствующему типу биологической ткани; характеристики биологических тканей в зависимости от частоты (удельной проводимости и диэлектрической проницаемости). Для стимуляции применялась последовательность монополярных импульсов тока. Для формирования поля этих импульсов использовались парциальные электроды: электроды, выполняющие функции катодов, располагались на одной стороне шеи, а анодов – на другой. Имелась возможность изменения диаметра парциальных электродов и места их расположения на шее.

Так как при стимуляции нервных образований активации подвергаются только аксоны нервов, а не тело нейрона, то поэтому оценка активации нервных образований была сведена к оценке активации аксонов.

Процесс моделирования активации аксонов состоит из 3 этапов.

На первом этапе осуществляется расчет распределения напряжения в шее методом конечных элементов. Для этого проводится численное решение уравнения

$$-\nabla\sigma\nabla V - \nabla\varepsilon\nabla\frac{\partial V}{\partial t} = 0,$$

где ∇ – дифференциальный оператор набла, σ – удельная проводимость, ε – диэлектрическая проницаемость среды.

В качестве граничных условий модели использовались условия Дирихле и Неймана. Условия Дирихле формировались на границах модели, которым соответствуют зоны размещения электродной системы нейроэлектростимулятора. Условия Неймана применялись ко всем границам модели, не содержащим граничных условий Дирихле, что позволяет гарантировать отсутствие электрического тока между моделью и окружающей средой на всех поверхностях модели, не относящихся к электродной системе.

Моделирование проводится при помощи программного пакета Fenics, и скриптов, написанных на языке Python. Здесь используется информация о зависимости электрических потенциалов электродов от времени. В нашем

случае эти характеристики определяются последовательностью следующих друг за другом монополярных прямоугольных импульсов тока, а их значения соответствуют характеристикам импульсов, которые применяются для формирования в тканях шеи пространственно распределенного поля импульсов тока. В результате получаем информацию о распределении потенциала по объему биологической ткани от времени $V(x, y, z, t)$.

На втором этапе осуществляется расчет функций активации аксона биологической ткани V_{TR} и определение максимального значения $V_{TR\ MAX}$ в каждой точке объема. Для расчета V_{TR} используется кабельное уравнение

$$\tau_m \frac{\partial V_{TR}}{\partial t} - \lambda^2 \frac{\partial^2 V_{TR}}{\partial x^2} + V_{TR} = \lambda^2 \frac{\partial^2 V_e}{\partial x^2},$$

где V_{TR} – трансмембранный потенциал, V_e – внеклеточный потенциал, τ_m – постоянная времени мембраны, λ – пространственная постоянная мембраны.

Решение уравнения осуществляется с использованием интегратора `scipy.integrate.solve_ivp`. В результате выполнения третьего шага получаем распределение активации биологической ткани по объему, которое позволяет оценить максимальное значение трансмембранного потенциала в каждой точке объема ткани шеи $V_{TR\ MAX}(x, y, z)$.

На последнем этапе на основе распределения $V_{TR\ MAX}(x, y, z)$ осуществляется расчет глубины активации и объема активируемой ткани.

Основные результаты проведенных модельных исследований процесса активации аксонов показали, что:

1. изменение местоположения парциальных анодов и формирование их комбинаций позволяет активировать в области шеи мишени для стимуляции верхнего и среднего ганглиев симпатической нервной системы и симпатического ствола, сонного сплетения, спинномозгового сплетения, блуждающего нерва, добавочного нерва и ветвей языкоглоточного нерва;
2. глубина активируемой ткани под анодом значительно превышает глубину активации под парциальными катодами;
3. увеличение диаметра парциальных электродов при равном расстоянии между электродами ведет к значительному увеличению объема активации и не влияет на глубину активации;
4. увеличение амплитуды импульса приводит к увеличению глубины и объема активируемой ткани, а длительности – к увеличению этих параметров при длительности импульса до 25 мкс.

Для управления глубиной и объемом активации предпочтительнее использовать изменение амплитуды парциальных импульсов, так как изменение амплитуды позволяет регулировать объем и глубину активации в более широких пределах. Однако во многих случаях, в зависимости от патофизиологической модели заболевания, для этих целей целесообразно использовать изменение структуры поля – количество и расположение на шее парциальных катодов. Патофизиологическая модель заболевания определяет и выбор мишени стимуляции – количество и расположение на шее парциальных анодов.

Приведенные результаты модельных исследований показывают, что при разработке системы нейроэлектростимуляции можно реализовать возможности полифакторной стратегии формирования пространственно распределенного поля импульсов тока, при которой в зависимости от клинических особенностей диагноза пациента можно изменять:

- структуру поля импульсов тока, которая зависит от выбора количества и расположения на шее парциальных электродов, выполняющих функции анодов и катодов;
- мишени стимуляции, которые определяются расположением анодов в проекциях нескольких локальных зон шеи, проекции которых соответствуют симпатическому стволу, верхнему и среднему шейным ганглиям симпатической нервной системы, сонному сплетению, спинномозговому сплетению, блуждающему нерву, добавочному нерву и ветвям языкоглоточного нерва;
- амплитуду парциальных импульсов для управления глубиной и объемом активации нервных образований шеи.

Это позволяет предложить новые принципы формирования пространственно распределенного поля импульсов тока в системе для полифакторной электростимуляции.

В третьей главе приведены результаты исследований, которые определяют основные концепции разработки аппаратно-программной системы для полифакторной электростимуляции.

Анализ характеристик, которые реализуются в современных физиотерапевтических аппаратах для восстановительной медицины, показывает, что они направлены для выполнения следующих задач:

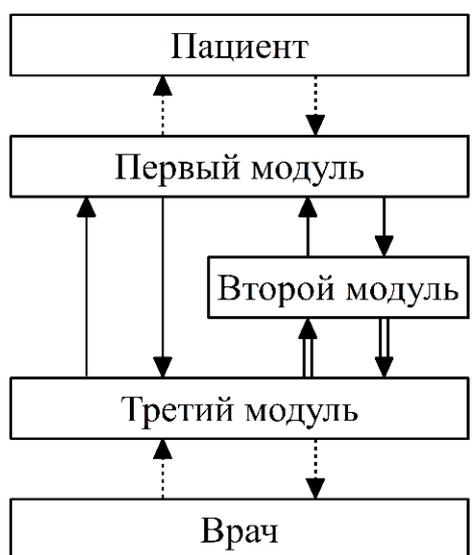
- формирование в проблемной области организма с помощью внешнего физического поля целевых физиологических изменений, направленных на восстановление трудоспособности и здоровья лиц с ограниченными физическими и психическими возможностями в результате перенесённых или врожденных заболеваний, а также в результате травм;
- регулирование структуры внешнего физического поля и его биотропных параметров, а также выбор мишеней для целевой стимуляции, которые формируют целевые физиологические изменения;
- измерение реакции пациента на целевую стимуляцию с помощью мониторинга функциональных изменений центральной и вегетативной нервных систем, а также психических и поведенческих функций.

Так как живой организм является сложным и состоит из многих взаимосвязанных систем, то его функциональное состояние определяется большим количеством биофизических переменных (факторов). Чем больше факторов можно использовать при реабилитации, тем вероятнее будет достижение требуемого лечебного эффекта. При этом каждый из методов, используемых при реабилитации, должен дополнять, а не дублировать другие, быть независим от них и не создавать дискомфорт из-за неудобства эксплуатации. Поэтому перспективная система для нейроэлектростимуляции

должна быть, с одной стороны, полифакторной, а с другой – компактной и мобильной, так как большие массо-габаритные характеристики системы могут быть причиной указанного выше дискомфорта.

Исходя из решаемых задач, аппаратно-программная система для полифакторной нейроэлектростимуляции может быть реализована из трех функционально законченных модулей:

- первый модуль обеспечивает формирование поля монополярных прямоугольных импульсов тока;
- второй модуль является специализированным интерфейсом пациента и обеспечивает решение двух задач:
 - изменяет структуру поля импульсов тока, задает значения биотропных параметров импульсов (амплитуду, длительность и частоту повторения последовательности следующих друг за другом импульсов) и выбор мишени стимуляции;
 - обеспечивает сбор информации о пациенте, его клинических данных и функциональных параметрах центральной и вегетативной нервных систем, а также данных контроля процесса нейрореабилитации;
- третий модуль является специализированным интерфейсом врача и обеспечивает:
 - ввод данных во второй модуль о структуре поля импульсов тока, значении биотропных параметров импульсов и мишени стимуляции;
 - выдает во второй модуль данные для управления лечебным процессом



-> Непосредственное взаимодействие
- > Связь при помощи телеметрического канала
- ==> Связь через глобальную сеть

Рисунок 1 – Блок-схема аппаратно-информационной системы.

(включение/выключение первого блока и параметры циклограммы процедуры стимуляции), а также комментарии о пациенте и ходе лечебного процесса.

Блок-схема мобильной аппаратно-программной системы для полифакторной нейроэлектростимуляции представлена на рис.1. Для обеспечения мобильности и компактности первого модуля при его реализации необходимо применять электрорадиоизделия высокого уровня системной интеграции и микроконтроллеры.

В его состав входят два многоэлементных электрода, между которыми формируется пространственно распределенное поле импульсов тока; многоканальный источник импульсного тока, функции которого реализуются, двумя мультиплексорами и управляемым источником тока; аккумулятор; приемопередатчик телеметрического канала связи; флэш-память, реализующая функции

постоянного запоминающего устройства; микроконтроллер. Флеш-память позволяет сохранять индивидуальные данные пациента, а также данные о структуре поля импульсов тока и характеристиках парциальных импульсов в каждой лечебной процедуре, по существу, является одним из основных носителей информации о лечебном процессе пациента, обеспечивает возможность использования ее системе персонализированной медицины и сохранять эти данные в сервисе, доступном для глобальных вычислительных сетей.

При формировании поля импульсов тока микроконтроллер первого модуля выполняет следующие шаги:

1. Выбор мишеней воздействия со второго или третьего модулей системы.
2. Установка биотропных параметров импульсов тока.
3. Изменение состояния импульсов тока в первом модуле системы для полифакторной нейроэлектростимуляции возможно только в определенные моменты времени, которые определяются формулой

$$t = \frac{a}{v} + n * \tau,$$

где $a \in \mathbb{N}$, $n \in \mathbb{N}$, $0 \leq n \leq K$, K – количество парциальных катодов, участвующих в процедуре нейроэлектростимуляции, τ – длительность парциального импульса, v – частота модулирования поля импульсов тока. Третьим шагом осуществляется расчёт данных временных точек.

4. В цикле для всех рассчитанных временных точек осуществляется отключение текущего подключенного катода и включение следующие подключенного катода в соответствии с программой формирования пространственно-распределенных импульсов тока. При необходимости изменения текущего подключенного анода происходит также изменение анода.
5. Если текущие значения амплитуды и длительности парциального импульса, а также период модуляции поля импульсов тока, определяемый суммарным временем переключения всех парциальных катодов, отличаются от целевых, установленных в соответствии с программной нейроэлектростимуляции, то происходит изменение текущих характеристик поля в соответствии со следующими уравнениями:

$$A_{i+1} = \begin{cases} A_{target}, & |A_i - A_{target}| < \Delta_A \\ A_i + \Delta_A, & A_i + \Delta_A < A_{target} \\ A_i - \Delta_A, & A_i - \Delta_A > A_{target} \end{cases}$$

$$T_{i+1} = \begin{cases} T_{target}, & |T_i - T_{target}| < \Delta_T \\ T_i + \Delta_T, & T_i + \Delta_T < T_{target} \\ T_i - \Delta_T, & T_i - \Delta_T > T_{target} \end{cases}$$

$$\tau_{i+1} = \begin{cases} \tau_{target}, & |\tau_i - \tau_{target}| < \Delta_\tau \\ \tau_i + \Delta_\tau, & \tau_i + \Delta_\tau < \tau_{target} \\ \tau_i - \Delta_\tau, & \tau_i - \Delta_\tau > \tau_{target} \end{cases}$$

где A – амплитуда импульсов тока, A_{target} – заданная амплитуда импульсов тока, T_{target} – заданный период модулирования поля импульсов тока, τ_{target} – заданная длительность парциального импульса.

Блок схема алгоритма программного формирования структуры поля импульсов тока в первом блоке приведена на рис. 2.

С помощью микроконтроллера можно реализовать несколько вариантов структуры поля импульсов тока при стимуляции различных мишеней в области шеи. Исходя из анатомической структуры шеи, для задач нейростимуляции перспективными являются 6 мишеней на поверхности шеи,

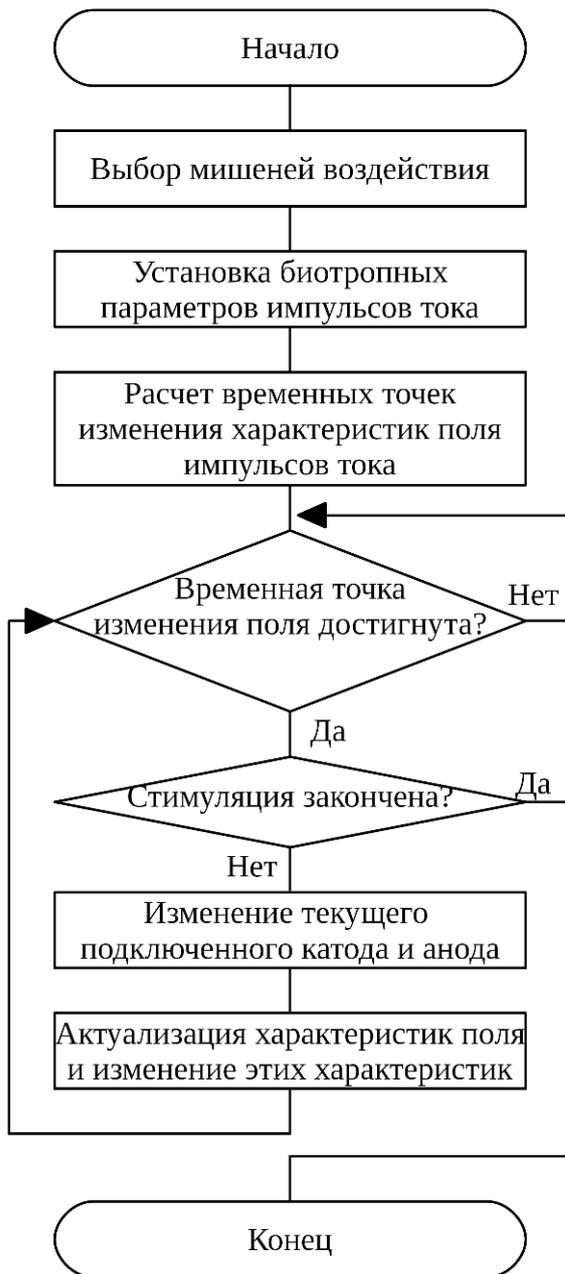
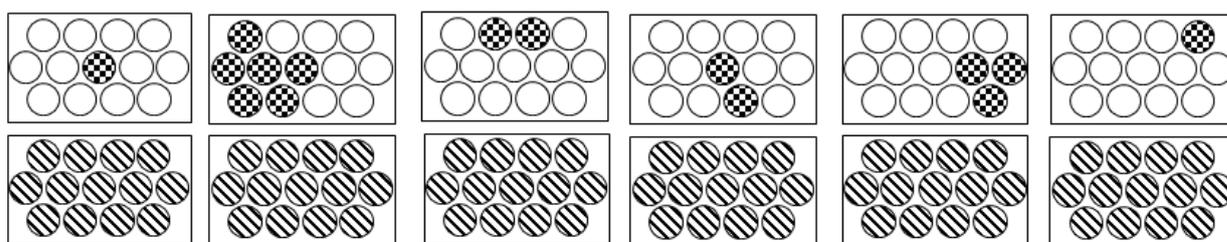


Рисунок 2 – Блок схема алгоритма программного формирования структуры поля импульсов тока.

проекции которых соответствуют расположению верхнему и среднему шейным ганглиям симпатической нервной системы (мишень 1), симпатического ствола (мишень 2), сонного сплетения (мишень 3), спинномозгового сплетения (мишень 4), блуждающего нерва (мишень 5), добавочного нерва и ветвей языкоглоточного нерва (мишень 6). Для стимуляции каждой мишени применяются определенные структуры поля импульсов тока, для формирования которых используются разные парциальные электроды многоэлементных электродов. На рис. 3 приведены схемы активации парциальных электродов для организации стимуляции указанных выше мишеней: здесь парциальные электроды, выполняющие функции анодов, изображены как \blacklozenge , а функции катодов – как \blacklozenge .

Техническая реализация первого модуля позволила обеспечить его компактность и мобильность: прототип изделия имеет массу не более 200 г, а габаритные размеры – 90x50x18 мм. Фотография первого блока представлена на рис. 4.

В качестве второго и третьего модулей могут использоваться мобильные носимые компьютеры, в том числе планшетный персональный



Мишень 1 Мишень 2 Мишень 3 Мишень 4 Мишень 5 Мишень 6

Рисунок 3 – Схемы активации парциальных электродов для организации стимуляции нервных образований шеи.

компьютер или смартфон. Обмен информацией между первым и вторым модулями обеспечивается телеметрическим каналом связи, а между вторым и третьим – через сеть Интернет.

С помощью носимых компьютеров можно организовать взаимодействие врача и пациента дистанционно с использованием технических средств телемедицины через сеть Интернет. Описанный выше подход позволяет реализовать систему для нейроэлектростимуляции с помощью мобильных и компактных устройств.

Если в качестве носимых компьютеров используется смартфон, то он реализуется в виде оригинального кроссплатформенного приложения для мобильных устройств на базе Android и iOS. В этом случае приложение конструктивно выполнено в виде двух активностей: поиска первого модуля и управления процессом стимуляции. Для организации работы телеметрического канала связи используется Android BLE API. При этом формируется виртуальный пульт управления лечебным процессом, позволяющий в реальном времени контролировать уровень заряда аккумулятора, исправность телеметрического канала связи, структуру поля импульсов тока, их биотропные параметры и положение мишеней стимуляции.

При реализации процесса нейрореабилитации большое значение имеет, какая из технологий будет применяться для контроля эффективности



Рисунок 4 – Фотография электродной системы с блоком стимуляции (первого модуля).

лечебного процесса. Так как «практически нет таких патологических форм, в развитии и течении которых не играла бы роль вегетативная нервная система (Вейн А.М., 1998), то для формирования управляющего контура при организации лечебного процесса предложено использовать спектральные характеристики variability сердечного ритма (ВСР), которые отражают состояние вегетативной нервной системы:

- показатель вегетативного баланса, определяемый отношением LF/HF, который отражает отношение активностей

симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы и является индикатором состояния сегментарной вегетативной регуляции (здесь LF – мощность низкочастотной составляющей спектра в диапазоне частот от 0,15 до 0,04 Гц, а HF – высокочастотной в диапазоне частот от 0,4 до 0,15 Гц,;

- показатель очень низкочастотной составляющей спектра VLF, который можно рассматривать как интегральный индикатор неблагоприятных изменений в вегетативной регуляции с подключением ее надсегментарных звеньев.

Эти особенности отражены в алгоритме функционирования управляющего контура системы, блок-схема которого представлена на рис. 5.

Особенностью этого алгоритма является то, что на первом этапе корректируется показатель вегетативного баланса LF/HF и для стимуляции выбирается мишень 1, а на втором – низкочастотная составляющая спектра VLF и мишенью является одна из мишеней (2, 3, 4, 5 или 6) или их сочетание в зависимости от ведущего патологического процесса центральной нервной системы.

В четвертой главе приведены результаты клинической апробации

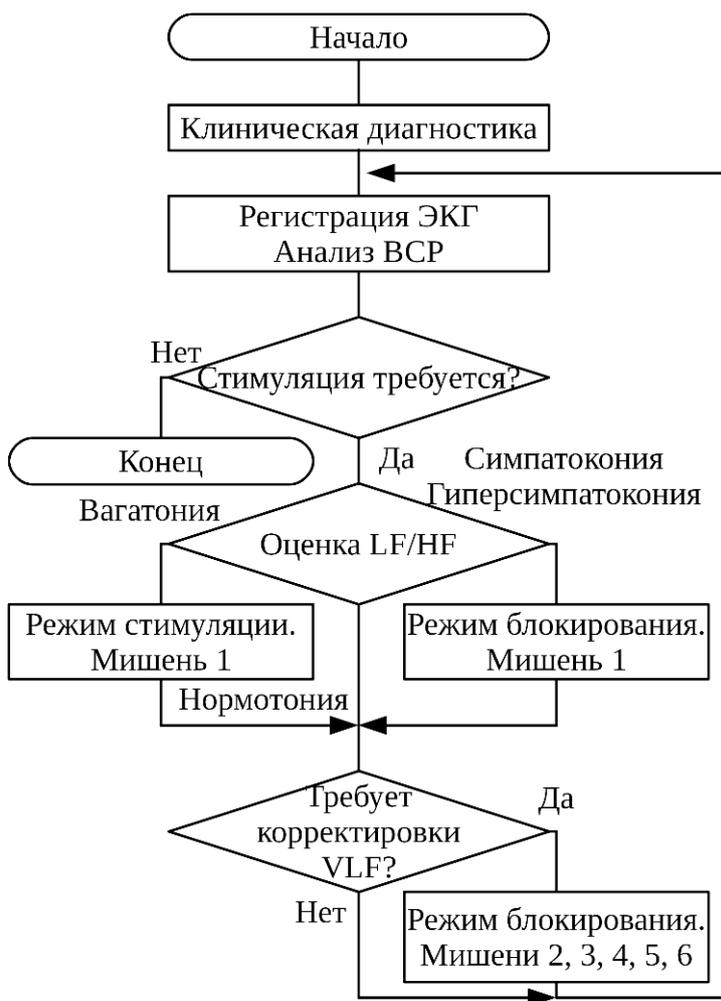


Рисунок 5 – Алгоритм управления лечебным процессом при нейрореабилитации.

системы управления лечебным процессом при комплексной нейрореабилитации, в которой реализуются полученные в настоящей работе результаты: в лечебном процессе применяется система для полифакторной нейроэлектростимуляции, а для управления лечебным процессом – алгоритм, приведенный на рис. 5. Эффективность системы подтверждена при лечении депрессивно-тревожных расстройств, детей с синдромом дефицита внимания, реабилитации больных после черепно-мозговых травм. Несмотря на разные нозологические формы клинических примеров, применение алгоритма управления лечебным процессом позволяет формировать изменения

параметров ВСР, направленные на изменение вегетативного баланса от симпатикотонии к нормотонии, а также увеличивать общую мощность ВСР и нормализовать VLF составляющую спектра ВСР, что свидетельствует о повышении активности регуляторных механизмов как вегетативной, так и центральной нервных систем.

В заключении приводятся основные результаты работы и формулируются выводы. Анализ результатов работы подтверждает, что решение ее задач направлено на создание аппаратно-программного и методического обеспечения мобильной системы для полифакторной электростимуляции в задачах нейрореабилитации. В ходе выполнения диссертационной работы цель исследования была достигнута, а поставленные задачи выполнены в полном объеме. Основные результаты диссертационной работы:

1. Разработана оригинальная математическая модель полифакторной нейроэлектростимуляции нервных образований шеи, учитывающая ее анатомическое строение, гендерные и возрастные характеристики, а также частотные зависимости проводимостей и диэлектрических проницаемости биологических сред.
2. Исследована зависимость глубины и объема активизируемых нервных образований в зависимости от структуры поля импульсов тока, определяемой количеством и пространственным положением мишеней для стимуляции, параметрами электродной системы, амплитудой и длительностью импульсов тока.
3. Решена задача структурно-логической оптимизации архитектуры системы нейроэлектростимуляции и предложена новая концепция построения мобильной и компактной системы для полифакторной нейроэлектростимуляции, отвечающей современным требованиям персонализированной медицины и обеспечивающей ее эффективное применение при комплексной нейрореабилитации.
4. Разработана методика оценки эффективности реабилитации при использовании системы для полифакторной нейроэлектростимуляции по данным variability сердечного ритма и алгоритм ее реализации
5. Проведена клиническая апробация системы для полифакторной нейроэлектростимуляции и подтверждена эффективность ее применения в задачах нейрореабилитации.

Основные публикации по теме исследования

Публикации в журналах из перечня, рекомендованного ВАК

1. Новые принципы организации нейрореабилитации / М.В. Бабич, В.С. Кубланов, Т.С. Петренко // Медицинская техника. – 2018. – №1. – С. 6-9.
2. Мобильная аппаратно-программная система для нейростимуляции / М.В. Бабич, В.С. Кубланов // Биотехносфера. – 2018. – № 3. – С. 2-9.
3. Разработка технологии изготовления электродов для нейроэлектростимуляции с использованием трековых мембран / М.В. Бабич [и

др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2016. – Т. 36, №1. – С. 55-58.

Основные публикации из баз данных SCOPUS и Web of Science

4. Development of the mobile application for control of the neuro-electrostimulator of type SYMPATHOCOR-01 using apache cordova / M. Babich [et al.] // Proceedings - 2018 USBEREIT, Pages 72-75.

5. Kublanov V.S. Mobile Hardware-Information System for Neuro-Electrostimulation / V.S. Kublanov, M.V. Babich, A.Y. Dolganov // Mobile Information Systems. – 2018. – Vol. 2018. – № 2168307.

6. Computational Study of Thermal Changes during the Non-invasive Neuro-electrostimulation of the Nerve Structures in the Human Neck - Modelling Using Finite Element Method / M. Babich [et al.] // Proceedings of the 10th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies – Vol. 4: NENT (BIOSTEC 2017) Special Session on Neuro-electrostimulation in Neurorehabilitation Tasks. – 2017. – P. 283-290.

7. Efficiency of dynamic correction of sympathetic nervous system activity in patients with panic disorder / M.V. Babich [et al.] // Proceedings - 2017 International Multi-Conference on Engineering, Computer and Information Sciences, SIBIRCON 2017. – Novosibirsk Akademgorodok, Russia, 2017. – P. 571-574.

8. Recovery of the Cognitive Function by the Non-Invasive Multichannel Neuro-Electrostimulation for Patients with Amnesic Syndrome / M. Babich [et al.] // 4th International Congress on Neurotechnology, Electronics and Informatics. – 2016. – P. 25-30.

9. Kublanov V.S. Multi-electrode neurostimulation system for treatment of cognitive impairments / V.S. Kublanov, T.S. Petrenko, M.V. Babich // Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2015 37th Annual International Conference of the IEEE. – IEEE, 2015. – P. 2091-2094.

10. Kublanov V.S. Principles of organization and control of multielectrode neuro-electrostimulation device / V.S. Kublanov, M.V. Babich // Biomedical Engineering and Computational Technologies (SIBIRCON), 2015 International Conference on. – IEEE, 2015. – P. 82-86.

Патенты

11. Патент №2653681 (RU). МПК А61 N 1/36. Устройство для нейроэлектростимуляции / В.С. Кубланов, М.В. Бабич, Т.С. Петренко - 2016140284/14; Заявл. 12.10.2016. Оpub. 12.04.2018. Бюл. № 11.

12. Патент №2580972 (RU). МПК А61 N 1/32. Способ нейроэлектростимуляции и устройство для его реализации / В.С. Кубланов, М.В. Бабич, К.С. Пуртов, Т.С. Петренко - 2014122622/14. Заявл. 03.06.2014. Оpub. 10.12.2015. Бюл. № 10.

А также ещё 3 публикации в трудах российских и международных конференций.