

可描述横向电场中外周神经兴奋的电缆方程

王毅, 沈强, 于辉, 蒋大宗

(西安交通大学生物医学工程研究所, 陕西 西安 710049)

摘要: 传统的电缆方程只能用于描述纵向电场中外周神经的兴奋, 无法描述外周神经在横向电场作用下的兴奋。基于两阶段过程模型, 提出一种改进的电缆方程, 可以描述外周神经在横向电场中的兴奋, 其结果和 Struijk 的离体实验数据相吻合。此改进的电缆方程可用于描述任意电场中外周神经的兴奋。

关键词: 横向电场; 兴奋; 外周神经; 电缆方程

中图分类号: Q811.3 文献标识码: A 文章编号: 1000-673X(2002)01-0044-05

虽然外周神经可被沿神经径向的电场(横向电场, E_{\perp})兴奋的现象很早就已观察到^[1], 但没有引起足够的重视, 只是被认为是由于组织的非均匀和神经的弯曲引起的^[2]。1999年 Struijk 的离体实验(排除组织非均匀和神经弯曲的影响)充分证明^[3], 外周神经在横向电场中的兴奋不能被传统的电缆方程解释, 与神经被沿神经方向电场(纵向电场, E_{\parallel})的兴奋有不同的机理。根据电缆方程, 外周神经只能被纵向电场兴奋, 兴奋点位于 E_{\parallel} 沿神经方向(z 方向)一阶导数的负极大值处($-E_{\parallel}' = -\partial E_z / \partial z$)^[4], 因此, 当在外周神经位置仅存在横向电场, 而没有 E_{\parallel} 的情况下, 是不能引起神经兴奋的, 这些结果表明传统的电缆方程不能完全描述外周神经在外电场中的兴奋。本文提出一种改进的有髓神经电缆方程来描述外周神经在横向电场中的兴奋。

1 改进的电缆方程

1.1 膜的初始极化

两阶段过程被用于描述细胞在外电场的响应, 细胞的兴奋过程被分成两个阶段: 包括初始极化(第一阶段)和细胞的兴奋(第二阶段), 在第一阶段, 细胞膜在外场作用下极化并达到稳定态, 计算进入细胞的电流; 在第二阶段, 确定细胞的兴奋^[5]。本文用两阶段过程来描述有髓神经在横向电场中的兴奋, 在初始极化阶段, 膜在电场中产生极化, 其稳定解作为第二阶段的初始条件, 确定神经兴奋。

根据 McNeal 模型^[6], 有髓神经对横向电场的响应只发生在朗飞氏结(the nodes of Ranvier, NR), 所以初始极化阶段只需考虑朗飞氏结的极化情况。

如图 1 所示, 一个理想的半径为 R 的 NR 位于稳恒电场 E 中, 膜内外的电导率分别为 δ_i, δ_e , 单位面积膜电容为 c_m , 膜内外电势为 V_i, V_e , x 轴和 y 轴沿 NR 径向, z 轴沿 NR 轴向, 稳恒电场 E 和 x 轴平行, α 为极角。

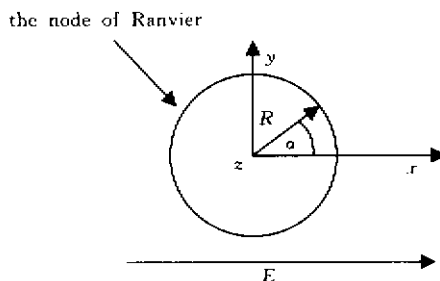


Fig.1 Idealized representation of a NR of radius R in a transverse steady uniform electric field

在外电场中, V_i, V_e 满足 Laplace 方程^[5],

$$\nabla^2 V_i = 0 \quad \text{膜内} \quad (1)$$

$$\nabla^2 V_e = 0 \quad \text{膜外} \quad (2)$$

根据膜上沿膜表面法线方向电流连续, 可以得到边界条件:

$$c_m \frac{dV_m}{dt} + i_{ionic} = n \cdot \{ -\delta_e \nabla V_e \} = n \cdot \{ -\delta_i \nabla V_i \} \quad (3)$$

$r = R$

方程(3)中, c_m 表示单位面积膜电容, i_{ionic} 表示单位面积离子电流, V_m 为跨膜电位, n 为膜表面外法线

收稿日期: 2001-04-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(39900037)

作者简介: 王毅, 1969年生, 博士生, 电话:(029)2668774,

E-mail: wy829@263.net

方向单位矢量。

$$V_m = V_i - V_e - V_r \quad (4)$$

方程(4)中 V_r 为静息电位,方程(1) - (4)描述了膜在横向电场中的初始极化情况,在这里取近似,认为沿 z 轴(轴向)膜是均匀极化的,即和 z 无关。在柱坐标系中,方程(1)、(2)的解为^[7]:

$$V_e = -Er \cos\alpha + \frac{B}{r} \cos\alpha \quad \text{膜外} \quad (5)$$

$$V_i = Ar \cos\alpha \quad \text{膜内} \quad (6)$$

方程(5)(6)中 A 、 B 为待定系数,由方程(3)确定。我们用 CRRSS 模型^[6]确定膜动态特性,该模型给出通过膜的离子电流密度为:

$$i_{ionic} = g_{Na}m^2h(V_m - V_{Na}) + g_l(V_m - V_l) \quad (7)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \quad (8)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \quad (9)$$

方程(3)、(7) - (9)中的参数见文献^[8]。求解方程(5) - (9)就可确定膜在横向电场中的初始极化,由于无法得到方程(5) - (9)的解析解,用 MATLAB 中的 SIMULINK 软件包进行仿真求解方程(5) - (9),结果如图 2 所示,“o”和“+”分别表示电场强度 E 为 500V/m 和 200V/m 时,跨膜电位随极角 α 的变化情况。

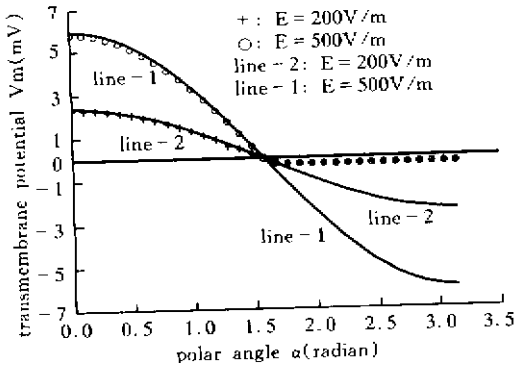


Fig.2 Steady transmembrane potential V_m during initial polarization as a function of α

膜电位相对于 x 轴(见图 1)对称分布,所以图 2 画出 $180^\circ \geq \alpha \geq 0^\circ$ 部分,由图 2 可以看出,膜极化是非均匀的,具有去极化区 ($V_m > 0$) 和超极化区 ($V_m < 0$), $\alpha = 90^\circ, 270^\circ$ 时, $V_m = 0$ 。细胞在外电场作用下产生超极化和去极化已被实验证实^[9]。

1.2 神经兴奋

横向电场作用下,在膜上产生去极化区和超极化区。在外电场的作用下,有电流流入或流出 NR,

其电流密度为:

$$i = -\delta_e \nabla V_e \quad (10)$$

这里取流出 NR 的方向为正,在去极化区有外向电流 ($-\delta_e \nabla V_e > 0$),在超极化区有内向电流 ($-\delta_e \nabla V_e < 0$)。

在膜的初始极化阶段,整个膜实际上是被分作许多膜片(membrane patch)来计算的,没有考虑内向电流在膜内的积累。在第二阶段,从整个膜来考虑由于膜内电荷积累所引起朗飞氏结的兴奋。首先,计算净内向电流密度 i_{net} 。

$$i_{net} = \frac{1}{S} \int \delta_e \nabla V ds \quad (11)$$

S 为膜表面积, s 为膜表面面积微元,对于数值解结果,式(11)离散化为:

$$i_{net} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n i_e^k \quad (12)$$

i_e^k 为极角 $\alpha = 2\pi k/n$ 所对应的膜片的电流密度,如果取 n 为 64,在 PC 上需要几分钟来计算 i_{net} ,所以给出一个拟合表达式如下(使用 Origin 6.0),

$$i_{net} = A + B_1 E + B_2 E^2 + B_3 E^3 + B_4 E^4 + B_5 E^5 + B_6 E^6 + B_7 E^7 + B_8 E^8 \quad (13)$$

A 和 $B_1 - B_8$ 是拟合系数,标准偏差 SD 为 $15.84 \mu A/cm^2$ 。

Table 1 Fitting coefficients

Coefficient	Value
A	11.0712
B_1	-6.9939
B_2	0.3783
B_3	3.4018E-3
B_4	1.7612E-5
B_5	-5.4459E-8
B_6	9.9395E-11
B_7	-9.8828E-14
B_8	4.1292E-17

现在,在传统的有髓神经电缆方程中引入 i_{net} ,即可得到改进的电缆方程。

$$c_m \frac{dV_m(n,t)}{dt} S + i_{ion}(n,t) S - G_a [V_m(n-1,t) - 2V_m(n,t) + V_m(n+1,t)] = i_{net}(n) S + G_a [V_e(n-1,t) - 2V_e(n,t) + V_e(n+1,t)] \quad (14)$$

上式中 $i_{net}(n)$ 是横向电场在第 n 个 NR 处产生的沿径向的电流密度, G_a 为轴向结间导纳, S 为 NR 的膜表面积, $S = 2\pi Rl$, l 为 NR 结宽度, R 为轴突

半径。等式右边第一项表示横向分量的作用，第二项表示纵向分量的作用。从方程(14)可以看出，一个足够大的纵向电场或者是一个足够大的横向电场都可使神经兴奋。

2 模型的验证

2.1 外周神经在脉冲磁场诱导的横向电场作用下的兴奋阈值

我们用 MATLAB 中的 SIMULINK 软件包进行仿真求解方程(13)和(14)，确定外周神经在脉冲磁场诱导的横向电场作用下的兴奋阈值，纤维直径取为 $20\mu\text{m}$ ，节点数取为 21，以消除边缘效应的影响^[1]。仍以 CRRSS 模型来描述膜的动态特性。以 CADWELL MES-10 刺激器为例，这是一种较常用的刺激器，线圈中电流的周期 T 为 $280\mu\text{s}$ ，而有效作用时间是 $T/4$ ，线圈半径取为 3cm，设神经和线圈平面的距离为 1cm，神经沿线圈的直径方向。由于 NR 的驰豫时间 $\tau = R(\delta_i + \delta_e)c_m / (\delta_i \delta_e)$ ^[5] 约为 $0.66\mu\text{s}$ ，远小于线圈中励磁电流周期，所以忽略电场的时变特性，由此可得电场强度阈值为 224V/m 。Ruohonen^[10] 在实验中给出磁刺激时电场强度阈值为 $200 - 300\text{V/m}$ ，和上面的结果基本吻合，说明本模型可用于描述外周神经在横向电场中的兴奋情况。

2.2 用 Struijk 的实验数据对改进的电缆方程验证

Krassowska^[5] 在忽略离子电流的情况下，讨论过圆柱细胞在横向电场中的兴奋，得到跨膜电势 $V_m = 2E_{\perp}R \cos\alpha$ ， R 为圆柱细胞半径。Ruohonen^[10] 根据 Krassowska 的结论，在连续电缆方程中引入 $\Delta V_m = 2E_{\perp}R$ 来描述横向电场的作用。

$$\lambda \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} - V_m = \tau \frac{\partial V_m}{\partial t} + 2R(\alpha E_{\parallel}' - E_{\perp}) \quad (15)$$

由于 $\Delta V_m = 2E_{\perp}R$ 仅仅是 α 等于 180 度时的超极化跨膜电势，因此在方程(15)中是用 α 等于 180 度时的超极化跨膜电势来表示整个膜在横向电场中的极化情况，用 α 等于 180 度处的内向电流密度来代替通过整个膜的电流密度。从图 2 可以看出，CRRSS 动态模型的仿真结果表明，在超极化区 ($270 \geq \alpha \geq 90$)，跨膜电势并不等于 $2RE_{\perp} \cos\alpha$ ，图 2 中曲线 1 和曲线 2 为 $V_m = 2RE_{\perp} \cos\alpha$ 随 α 的变化情况，在去极化区，两者吻合，在超极化区差异很大，因此讨论膜在横向电场中的极化时，忽略离子电流是不合适的。本文中的模型，是基于 CRRSS 动态模型，通过对膜表面积分取得内向电流。

1999 年 Struijk^[3] 用磁刺激兴奋离体哺乳动物的外周神经，在排除组织非均匀和神经弯曲的影响下充分证明，外周神经可被横向电场兴奋。下面用 Struijk 的实验结果对两种改进的电缆方程进行验证，在离体实验的情况下，可以比较精确的确定神经处的电场分布。在 Struijk 实验中，刺激器为 CADWELL 的 MES-10，所用圆线圈参数为：27 匝，内径 31mm，外径 43mm，电感 $39\mu\text{H}$ ，高 6mm，电阻 0.12Ω 。线圈和神经的相对位置的俯视图如图 3 所示，位置 1 表示神经被纵向电场兴奋，用传统的电缆方程描述，线圈和神经相切，位置 2 表示神经被横向电场兴奋，神经沿线圈的直径方向。线圈平面和神经的距离为 10mm。在神经不同拉伸情况下，测量两种

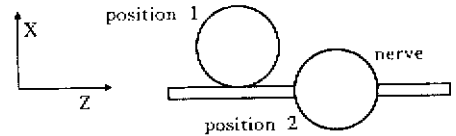


Fig.3 The top view of the position of coils and nerve 刺激的兴奋阈值。

由方程(14)可以看出，在两种刺激情况下，要神经产生同样强度的兴奋，则横向电场作用下的 $i_{net}(n)S$ 和纵向电场作用下的 $G_a[V_e(n-1, t) - 2V_e(n, t) + V_e(n+1, t)]$ 应相等。同样，方程(15)中 $\alpha E_{\parallel}'$ 和 E_{\perp} 应相等。上面四项分别定义为： $F_2 = i_{net}(n)S$ ， $F_3 = \alpha E_{\parallel}'$ ， $F_1 = G_a[V_e(n-1, t) - 2V_e(n, t) + V_e(n+1, t)]$ ， $F_4 = E_{\perp}$ 。

根据 reciprocity 模型计算神经处的电场分布，对于离体实验，可用无边界模型，电场 $\vec{E}(\vec{r})$ 和沿 z 轴方向的电场梯度 E_z' 为^[11]：

$$\vec{E}(\vec{r}) = \frac{dI(t)N}{dt} \frac{\mu_0}{4\pi} \int_{coil} d\vec{S}(\vec{r}') \times \frac{\vec{a}}{a^3} \quad (16)$$

$$E_z' = \frac{dI(t)N}{dt} \frac{\mu_0}{4\pi} \int_{coil} a_z \frac{a_x y - a_y x}{a^5} \cdot d\vec{S}(\vec{r}') \quad (17)$$

方程(16)λ(17)中 \vec{r} 表示场点矢量， \vec{r}' 表示源点矢量， μ_0 为真空磁导率， $\vec{a} = \vec{r} - \vec{r}'$ ， $a = |\vec{a}|$ ， \hat{x} 、 \hat{y} 和 \hat{z} 分别为直角坐标系中 x 、 y 、 z 轴的单位矢量， \vec{a} 的分量为 a_x 、 a_y 、 a_z ， N 为线圈匝数。线圈、神经和坐标系的位置如图 3 所示，神经沿 z 轴， $d\vec{S}(\vec{r}') = dS(\vec{r}')\hat{y}$ ，则横向电场强度 E_x 和纵向电场梯度 E_z' 为：

$$E_x = \frac{dI(t)N}{dt} \frac{\mu_0}{4\pi} \int_{coil} \frac{a_z}{a^3} dS \quad (18)$$

$$E_z' = \frac{3dI(t)N}{dt} \frac{\mu_0}{4\pi} \int_{coil} \frac{a_z a_x}{a^5} dS \quad (19)$$

Table 2 The comparison of the results of the two models

Stretch (%)	Model I			model II		
	F_1 (μA)	F_2 (μA)	relative error (%)	F_3 (V/m)	F_4 (V/m)	relative error (%)
0	1.21E - 3	1.06E - 3	12.4	1.4725E2	2.23E2	51.4
5	1.46E - 3	1.36E - 3	6.8	1.78E2	2.74E2	53.9
15	1.39E - 3	1.47E - 3	5.7	1.6875E2	2.95E2	74.8
20	1.87E - 3	1.57E - 3	16	2.275E2	3.12E2	37.1
25	1.91E - 3	1.75E - 3	8.4	2.325E2	3.43E2	47.5
average			9.9			53

则在纵向电场梯度最大值处和横向电场强度最大值处的 F_1 、 F_2 、 F_3 、 F_4 分别为：

$$F_1 = G_a [V_e(n-1, t) - 2V_e(n, t) + V_e(n+1, t)]$$

$$= \frac{\pi R^2}{\rho_a L} E_z' L^2 \quad (20)$$

$$F_2 = i_{net}(n, t) S = 2\pi R l i_{net}(n, t) \quad (21)$$

$$F_3 = \alpha E_z' \quad (22)$$

$$F_4 = E_x \quad (23)$$

方程(20)–(23)中, L 为结间距(100D), l 为 NR 结宽度(1 μm), R 为轴突半径(0.3D), ρ_a 为轴浆电阻率(110 $\Omega \cdot \text{cm}$), g_l 为单位面积膜电导(128 mS/cm^2), α 理论值为 0.025m, 纤维直径 D 取为 20 μm 。结果如表 2 所示, 模型 I 表示本文模型, 模型 II 表示 Ruohonen 模型。

从表 2 可以看出, 本文提出的模型和实验结果吻合得非常好, 平均相对误差为 9.9%, 而 Ruohonen 模型的平均相对误差为 53%。

3 结 论

由于传统的电缆方程可准确描述电刺激作用下外周神经的兴奋特性, 而电刺激时, 其横向分量的作用相对很弱, 所以横向电场的作用一直没引起重视。近几年, 随着神经磁刺激技术的发展, 由于磁刺激容易产生较强的横向电场, 横向电场的作用才逐渐显现出来。目前, 仅有 Ruohonen 用其模型描述过磁刺激人体正中神经中横向电场的作用^[10,11]。从表 2 可以看出, Ruohonen 模型并不适合于有髓神经, 首先, Ruohonen 模型用的是连续电缆方程, 而有髓神经是用离散电缆方程描述, 另外, 在确定膜的极化时, 忽略了膜离子电流。本文给出的改进的电缆方程和 Struijk 的离体实验数据吻合得非常好, 说明本模型可用于描述外周神经在横向电场中的兴奋。

从前面的结果可以看出, 纵向和横向电场都可以引起外周神经的兴奋, 而目前在磁刺激技术研究

中的线圈设计是基于传统的电缆方程, 只考虑电场的纵向分量。方程(14)的提出, 可以使线圈的特性得到改进。

参考文献:

- [1] McNeal DR. Analysis of a model for excitation of the myelinated nerves[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1976, 23:329 - 337.
- [2] Reilly JP. Peripheral nerve stimulation by induced electric current exposure to time-varying magnetic fields[J]. *Med Biol Eng Compu*, 1989, 27:101 - 110.
- [3] Struijk JJ. Magnetic peripheral nerve stimulation: axial versus transverse fields[A]. In Proceedings of the first joint BMES/EMBS conference[C]. Atlanta: American Institution of Medical and Biological Engineering, 1999:469.
- [4] Ratty F, Aberham M. Modeling axon membranes for function electrical stimulation[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1993, 40(12):1201 - 1209.
- [5] Krassowska W, Neu J. Response of a single cell to an external electric field[J]. *Biophys J*, 1994, 66:1768 - 1776.
- [6] McNeal DR. Analysis of a model for excitation of myelinated nerve[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1976, 23: 329 - 337.
- [7] 毛钧杰, 何建国. 电磁场理论[M]. 长沙:国防科技大学出版社, 1998. 309 - 312.
- [8] 沈强, 郇常峰, 蒋大宗. 哺乳动物神经纤维的双向脉冲选择性刺激研究[J]. *西安交通大学学报*, 2000, 34(2):52 - 57.
- [9] Tung L, Borderies JR. Analysis of electric field stimulation of cardiac muscle cells[J]. *Biophys J*, 1992, 63: 1 - 16.
- [10] Ruohonen J, Panizza M, Nilsson J, et al. Transverse field activation mechanism in magnetic stimulation of peripheral nerves[J]. *Electroencephalography and Neurophysiology*, 1996, 101(1-2):167 - 174.
- [11] Ruohonen J, Ravazzani P, Nilsson J, et al. A volume-conduction analysis of magnetic stimulation of peripheral nerves[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1996, 43(7): 669 - 677.

A MODIFYING CABLE FUNCTION FOR REPRESENTING THE EXCITATION OF PERIPHERAL NERVES BY TRANSVERSE FIELD

WANG Yi, SHEN Qiang, YU Hui, JIANG Da-zong

(Institute of Biomedical Engineering, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

Abstract: The classical cable equation has been only used to represent the response of peripheral nerve to external electrical field in the direction of the nerve, and can not describe the excitation of peripheral nerve to the transverse field induced by pulse magnetic field. In this paper, a modified cable equation is obtained to represent the response of peripheral nerve to a transverse field. The simulation results demonstrate that the excitation results from net inward current along radial direction. It is in agreement with the empirical results of Struijk of the magnetic stimulation of myelinated nerve in vitro. This modified cable equation can be used to represent the response of peripheral nerve to arbitrary electric field and to improve the stimulation coil in magnetic stimulation.

Key Words: Transverse field; Excitation; Peripheral nerve; Cable equation;
Magnetic stimulation