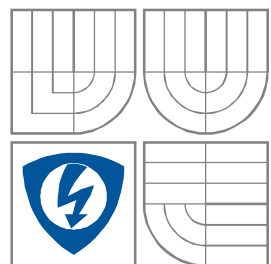


VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ  
BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH  
TECHNOLOGIÍ  
ÚSTAV RADIOELEKTRONIKY

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION  
DEPARTMENT OF RADIO ELECTRONICS

# EXTERNÍ GENERÁTOR PRO NEUROMODULACI

AN EXTERNAL PULSE GENERATOR FOR NEUROMODULATION

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE  
BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE  
AUTHOR

LUKÁŠ FLÍDR

VEDOUCÍ PRÁCE  
SUPERVISOR

doc. Ing. MILAN CHMELAŘ, CSc.

BRNO, 2009

**ORIGINÁL ZADÁNÍ !!!**

# LICENČNÍ SMLOUVA

## POSKYTOVANÁ K VÝKONU PRÁVA UŽÍT ŠKOLNÍ DÍLO

uzavřená mezi smluvními stranami:

### 1. Pan/paní

Jméno a příjmení: Lukáš Flidr  
Bytem: Dolní Újezd 248, 56961 Dolní Újezd  
Narozen/a (datum a místo): 2. května 1987 v Litomyšli

(dále jen „autor“)

a

### 2. Vysoké učení technické v Brně

Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií  
se sídlem Údolní 53, Brno, 602 00  
jejímž jménem jedná na základě písemného pověření děkanem fakulty:  
prof. Dr. Ing. Zbyněk Raida, předseda rady oboru Elektronika a sdělovací technika  
(dále jen „nabyvatel“)

## Čl. 1

### Specifikace školního díla

1. Předmětem této smlouvy je vysokoškolská kvalifikační práce (VŠKP):

- ☐ disertační práce
- ☐ diplomová práce
- ☒ bakalářská práce
- ☐ jiná práce, jejíž druh je specifikován jako .....  
(dále jen VŠKP nebo dílo)

Název VŠKP: Externí generátor pro neuromodulaci

Vedoucí/ školitel VŠKP: doc. Ing. Milan Chmelař, CSc.

Ústav: Ústav radioelektroniky

Datum obhajoby VŠKP: \_\_\_\_\_

VŠKP odevzdal autor nabyvateli\*:

- ☒ v tištěné formě – počet exemplářů: 2
- ☒ v elektronické formě – počet exemplářů: 2

2. Autor prohlašuje, že vytvořil samostatnou vlastní tvůrčí činností dílo shora popsané a specifikované. Autor dále prohlašuje, že při zpracovávání díla se sám nedostal do rozporu s autorským zákonem a předpisy souvisejícími a že je dílo dílem původním.

3. Dílo je chráněno jako dílo dle autorského zákona v platném znění.

4. Autor potvrzuje, že listinná a elektronická verze díla je identická.

---

\* hodící se zaškrtněte

## Článek 2

### Udělení licenčního oprávnění

1. Autor touto smlouvou poskytuje nabyvateli oprávnění (licenci) k výkonu práva uvedené dílo nevýdělečně užít, archivovat a zpřístupnit ke studijním, výukovým a výzkumným účelům včetně pořizování výpisů, opisů a rozmnoženin.
2. Licence je poskytována celosvětově, pro celou dobu trvání autorských a majetkových práv k dílu.
3. Autor souhlasí se zveřejněním díla v databázi přístupné v mezinárodní síti
  - ☒ ihned po uzavření této smlouvy
  - ☐ 1 rok po uzavření této smlouvy
  - ☐ 3 roky po uzavření této smlouvy
  - ☐ 5 let po uzavření této smlouvy
  - ☐ 10 let po uzavření této smlouvy  
(z důvodu utajení v něm obsažených informací)
4. Nevýdělečné zveřejňování díla nabyvatelem v souladu s ustanovením § 47b zákona č. 111/ 1998 Sb., v platném znění, nevyžaduje licenci a nabyvatel je k němu povinen a oprávněn ze zákona.

## Článek 3

### Závěrečná ustanovení

1. Smlouva je sepsána ve třech vyhotoveních s platností originálu, přičemž po jednom vyhotovení obdrží autor a nabyvatel, další vyhotovení je vloženo do VŠKP.
2. Vztahy mezi smluvními stranami vzniklé a neupravené touto smlouvou se řídí autorským zákonem, občanským zákoníkem, vysokoškolským zákonem, zákonem o archivnictví, v platném znění a popř. dalšími právními předpisy.
3. Licenční smlouva byla uzavřena na základě svobodné a pravé vůle smluvních stran, s plným porozuměním jejímu textu i důsledkům, nikoliv v tísní a za nápadně nevýhodných podmínek.
4. Licenční smlouva nabývá platnosti a účinnosti dnem jejího podpisu oběma smluvními stranami.

V Brně dne: 5. června 2009

.....  
Nabyvatel

.....  
Autor

## **ABSTRAKT**

Abstrakt práce v češtině

Hlavním cílem této práce je vysvětlit a seznámit se s neuromodulací, jejím použitím a možnostmi její aplikace v současné medicíně. Taktéž se zaměřuje na základní konfiguraci a blokový návrh externího generátoru, jsou zde popsány časové průběhy z daného generátoru. V první fázi je zde vysvětlena podstata neuromodulace, poté hlavní používání, provedení této techniky a možnosti její aplikace v moderní medicíně. V práci dále nalezneme přehled přístrojů používaných pro neuromodulaci. Další část je zaměřena na návrh externího generátoru využívající mikrokontrolér MOTOROLA řady HC08 Nitron, jeho konfiguraci a v neposlední řadě popsání časových průběhů (impulzů) z přístroje, které se pro neuromodulaci používají.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Klíčová slova v češtině

Neuromodulace, bolest, stimulace, trial, elektrody, generátor, programátor

## **ABSTRACT**

Abstrakt in English

The main objective of this work is to explain and familiarize with neuromodulation, its use and possibilities of its application in current medicine. It will also focus on the basic configuration and the block concept of an external generator and the time courses of the generator are described. In the first phase the base of neuromodulation is explained, then the main application, the implementation of this technology and the possibility of its application in modern medicine. Further to the work we will find an overview of equipment used for neuromodulation. The other part is focused on a design of an external generator using a MOTOROLA Nitron HC08 series microcontroller, its configuration and finally description of the time courses (impulses) from the device, that are used for neuromodulation.

## **KEYWORDS**

Keywords in English

Neuromodulation, pain, stimulation, trial, electrodes, generator, programmer

FLÍDR, L. *Externí generátor pro neuromodulaci*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2009. 52 s., 3 s. příloh. Vedoucí bakalářské práce doc. Ing. Milan Chmelař, CSc.

## Prohlášení

Prohlašuji, že moji bakalářskou práci na téma Externí generátor pro neuromodulaci jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího semestrálního projektu a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením tohoto projektu jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujícího autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení § 152 trestního zákona č. 140/1961 Sb.

V Brně dne 5. června 2009

.....  
podpis autora

## Poděkování

Děkuji vedoucímu bakalářské práce doc. Ing. Milanu Chmelařovi, Csc. za účinnou metodickou, pedagogickou a odbornou pomoc a další cenné rady při zpracování mé bakalářské práce.

V Brně dne 5. června 2009

.....  
podpis autora

## Obsah:

|                                                          |           |
|----------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Seznam obrázků.....</b>                               | <b>9</b>  |
| <b>1 Úvod .....</b>                                      | <b>10</b> |
| <b>2 Počátky neuromodulace .....</b>                     | <b>10</b> |
| <b>3 Úvod do problematiky .....</b>                      | <b>11</b> |
| 3.1 Vznik a vedení bolesti .....                         | 11        |
| 3.2 Dělení bolesti podle jejího vzniku a trvání .....    | 13        |
| 3.2.1 Nociceptivní bolest .....                          | 13        |
| 3.2.2 Neuropatická bolest .....                          | 13        |
| 3.3 Podstata neuromodulace .....                         | 14        |
| <b>4 Použití neuromodulace .....</b>                     | <b>16</b> |
| 4.1 Neuromodulace v současné medicíně .....              | 16        |
| 4.2 Míšní stimulace SCS .....                            | 16        |
| 4.2.1 „Failed back surgery syndrome“ FBSS .....          | 17        |
| 4.2.2 Komplexní regionální bolestivý syndrom KRBS .....  | 18        |
| 4.2.3 Ischemická bolest typu anginy pectoris .....       | 19        |
| 4.2.4 Periferní ischemické bolesti .....                 | 20        |
| 4.3 Stimulace motorické mozkové kůry .....               | 21        |
| 4.4 Hlubková mozková stimulace .....                     | 22        |
| 4.5 Periferní nervová stimulace .....                    | 23        |
| <b>5 Možnosti aplikace neuromodulace .....</b>           | <b>24</b> |
| <b>6 Přístroje pro neuromodulaci .....</b>               | <b>24</b> |
| 6.1 Generátory .....                                     | 24        |
| 6.2 Elektrody .....                                      | 26        |
| 6.3 Programátory .....                                   | 28        |
| <b>7 Základní konfigurace externího generátoru .....</b> | <b>29</b> |
| <b>8 Blokový návrh externího generátoru .....</b>        | <b>30</b> |
| 8.1 Napájení .....                                       | 30        |
| 8.1.1 Baterie .....                                      | 30        |
| 8.1.2 Zvyšující měnič .....                              | 31        |
| 8.2 Doplnující bloky k napájení .....                    | 33        |
| 8.3 Řídící jednotka .....                                | 35        |
| 8.4 Komunikace s PC .....                                | 36        |
| 8.4.1 Rozhraní RS232 .....                               | 36        |
| 8.4.2 Generátor hodin .....                              | 37        |
| 8.4.3 „Monitor mode“ .....                               | 37        |
| 8.5 Volba a indikace programu .....                      | 38        |
| 8.6 D/A převodník .....                                  | 39        |
| 8.7 Koncový stupeň .....                                 | 40        |
| <b>9 Časové průběhy z generátoru .....</b>               | <b>42</b> |
| 9.1 Proudové používané pro neuromodulaci .....           | 42        |
| 9.2 Průběhy generované z našeho generátoru .....         | 43        |
| <b>10 Závěr .....</b>                                    | <b>45</b> |
| <b>Literatura .....</b>                                  | <b>46</b> |
| <b>Seznam symbolů, veličin a zkratk .....</b>            | <b>49</b> |
| <b>Seznam příloh .....</b>                               | <b>49</b> |

## Seznam obrázků

|                                                                                                                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Obr. 1 Ukázka vedení různých vláken (C, A) do míchy a rozdělení zón v míše [1] .....                                                                                                  | 12 |
| Obr. 2 Vyznačené dráhy bolesti vedoucí z míchy do mozku [1] .....                                                                                                                     | 14 |
| Obr. 3 Ukázka kožních okrsků (dermatomy) na lidském těle [1] .....                                                                                                                    | 15 |
| Obr. 4 Ukázka epidurálního a subarachnoidálního prostoru (2 – epidurální prostor, 3 –<br>kořeny míšních nervů, 4 – tvrdá plena, 5 – subarachnoidální prostor, 6 – mícha)<br>[1] ..... | 16 |
| Obr. 5 Implantabilní generátor, spojovací kabel, elektrody a jejich umístění v těle pacienta<br>[1], [19] .....                                                                       | 17 |
| Obr. 6 Snímek RTG dvou perkutánně zavedených elektrod do epidurálního prostoru [1] ..                                                                                                 | 18 |
| Obr. 7 Zavedená perkutánní elektroda v krční oblasti (viz. šipka) [11] .....                                                                                                          | 19 |
| Obr. 8 Ukázka zavedené elektrody mírně vlevo pro léčbu AP [1] .....                                                                                                                   | 20 |
| Obr. 9 Místo a princip stimulace, zaměření daného místa (viz. bílá šipka) pomocí navigace<br>[1], [3] .....                                                                           | 21 |
| Obr. 10 Ukázka stereotaktického rámu používaného k zavedení elektrod, ukázka<br>zavedených elektrod v mozku (viz. šipka) [17] .....                                                   | 22 |
| Obr. 11 Ukázka umístění periferní elektrody (viz. šipka) a umístění generátoru<br>v podklíčkové oblasti [1] .....                                                                     | 23 |
| Obr. 12 Ukázka dvou IPG neurostimulátorů (generátorů), RestoreULTRA je pro 1<br>elektrodu, KINETRA pro 2 elektrody [2] .....                                                          | 25 |
| Obr. 13 Ukázka perkutánní elektrody [1] .....                                                                                                                                         | 26 |
| Obr. 14 Ukázka chirurgické implantabilní elektrody [1] .....                                                                                                                          | 27 |
| Obr. 15 Ukázka chirurgické implantabilní elektrody s osmi kontakty (tzv. oktalové)[1] ....                                                                                            | 27 |
| Obr. 16 Ukázka různých druhů perkutánních a chirurgických elektrod [1] .....                                                                                                          | 27 |
| Obr. 17 Ukázka propojovacího kabelu pro propojení IPG s elektrodou [1] .....                                                                                                          | 28 |
| Obr. 18 Ukázka lékařského programátoru [1], [18] .....                                                                                                                                | 28 |
| Obr. 19 Ukázka různých patientských programátorů, jeden je s displejem, další bez<br>displeje pro nastavování dvou elektrod a poslední pro nastavování jedné elektrody<br>[2] .....   | 29 |
| Obr. 20 Ukázka používaných akumulátorů a jejich zapojení .....                                                                                                                        | 31 |
| Obr. 21 Vybíjecí charakteristika akumulátoru Panasonic [22] .....                                                                                                                     | 31 |
| Obr. 22 Ukázka používaného obvodu MAX761 [21] .....                                                                                                                                   | 32 |
| Obr. 23 Schéma zapojení obvodu MAX761 jako DC/DC měnič [21] .....                                                                                                                     | 32 |
| Obr. 24 Zapojení k výpočtu rezistorů a nastavení $U_1$ a $U_2$ .....                                                                                                                  | 34 |
| Obr. 25 Výsledné schéma napájení a indikace .....                                                                                                                                     | 35 |
| Obr. 26 Ukázka pouzdra mikrokontroléru .....                                                                                                                                          | 35 |
| Obr. 27 Rozhraní RS232, spojení mikrokontroléru s PC [23] .....                                                                                                                       | 36 |
| Obr. 28 Kryystalový oscilátor, generátor hodin [23] .....                                                                                                                             | 37 |
| Obr. 29 Schéma zapojení volby a indikace programu [24] .....                                                                                                                          | 38 |
| Obr. 30 Ukázka pouzdra D/A převodníku AD7528 [25] .....                                                                                                                               | 39 |
| Obr. 31 Zapojení D/A převodníku s mikrokontrolérem .....                                                                                                                              | 40 |
| Obr. 32 Zapojení koncového stupně k D/A převodníku .....                                                                                                                              | 41 |
| Obr. 33 Výsledné blokové schéma externího generátoru pro neuromodulaci .....                                                                                                          | 42 |
| Obr. 34 Bifázický průběh proudu [1] .....                                                                                                                                             | 43 |
| Obr. 35 Nábojově vyvážený průběh proudu [1] .....                                                                                                                                     | 43 |
| Obr. 36 Průběh napětí z našeho generátoru .....                                                                                                                                       | 44 |

# 1 Úvod

Úkolem projektu je prostudovat a seznámit se s principem neuromodulace. Hlavně si musíme uvědomit, co tato neuromodulace znamená, a jaká je její podstata působení. Jsou zde popsány základní druhy působení a použití této metody v současné medicíně. V současné době se neuromodulace používá v mnoha medicínských oborech (kardiologie, neurologie, urologie,...), a proto je nedílnou součástí medicíny.

Neuromodulace se aplikuje dvěma různými způsoby. V tomto projektu se zabýváme především elektrickou stimulací (aplikace elektrických impulsů), která je prováděna externím nebo implantovaným generátorem. Tato aplikace je nejčastějším neuromodulačním výkonem. Druhým způsobem je potom neuromodulace implantabilní infuzní pumpou (aplikace léků).

Dalším úkolem je zpracovat přehled používaných přístrojů k neuromodulaci. Jsou zde uvedeny přístroje pro elektrickou stimulaci. Z jednotlivých přístrojů pak vzniká neurostimulační (neuromodulační) systém, který je aplikován do těla u daného pacienta. Hlavními požadavky těchto přístrojů jsou jejich parametry a vlastnosti. Proč tomu tak je, je popsáno dále v tomto projektu.

V další části se potom zabýváme samotným návrhem externího generátoru pro neuromodulaci. Je zde popsána základní konfigurace takového generátoru, dále je zde návrh jednotlivých bloků, ze kterých se generátor skládá. Nakonec jsou zde popsány průběhy proudů používané pro neuromodulaci a generovaný průběh napětí (impulzy) z našeho externího generátoru.

Neuromodulační systémy a neuromodulace jako taková se rozšiřují a zlepšují až v posledních letech. Tyto metody mají vcelku velké zastoupení v dnešní medicíně. Dá se říci, že jejich opodstatnění při léčbě různých chorob se bude do budoucna stále zvyšovat. Jejich hlavními úkoly je zlepšit pacientův fyzický, ale zvláště také psychický stav. Díky těmto metodám se pacient dokáže i vrátit zpět do běžného aktivního života.

## 2 Počátky neuromodulace

Minulost používání elektřiny v medicíně je velmi dlouhá. Elektřina se používala například už ve starověku, kdy k jejímu získání se používala všelijaká zvířata. V této době to byly především ryby (Torpedo mamorata, Malopretus electricus, atd.), kdy jejich krátkodobé výboje dokázaly vytvořit impulzy 40 až 220 V. Právě tyto impulzy používali k léčbě bolesti hlavy, léčbě dny a revmatických potíží. Později kolem 11. století se používaly ryby k léčení epileptických stavů, dále k léčení migrény, melancholie a dalších potíží.

V 18. století se začaly objevovat první vynálezy (kondenzátor, pokusné generátory, atd.) na výrobu a uchování elektřiny, tudíž se začala elektřina získávat jiným způsobem než pomocí ryb. Takto získávaná elektřina se začala používat k různým pokusům nejprve na zvířatech a rostlinách, později se přešlo k použití v medicíně. Díky těmto pokrokům se začaly psát první knihy, kde bylo popisováno použití elektřiny právě v medicíně. Poté se použití statické elektřiny začalo rozšiřovat a používat k léčbě nejrůznějších nemocí, jako jsou bolesti srdce, epilepsie, bolesti zad, ledvinové kameny a další.

V 19. století se staly významnými pokusy s žabími stehýnkami, kde Luigi Galvani v těchto stehýnkách objevil známky elektřiny. Tyto důkazy se staly velmi důležitými pro další objevy, jako je vznik elektrochemické baterie (Voltův článek). Tento zdroj elektrické energie byl jako první, který nebyl závislý na okolním prostředí (počasí, atd.).

Elektřina se používala i při použití akupunktury, která se roznesla z Asie. Při této metodě byl elektrický proud aplikován pomocí jehel. To mělo za následek snížení a útlum různých bolestí. V první polovině 19. století nastal útlum používání elektřiny v lékařství.

Bylo to způsobeno nedokonalostí přístrojů a nedostatečnými znalostmi tehdejších lékařů. Největší zlom v elektroterapii nastal objevením elektromagnetické indukce. To vedlo k sestavení generátoru, který se používal pro stimulaci tkání (stimulace faradickým proudem). Poté se zjistilo, že používání tohoto proudu vede k přerušení nervového vedení a tudíž ke snížení bolesti. Bylo zjištěno, že tento efekt vzniká při změně elektrického proudu (impulsy). Dále se začaly používat elektrody, kterými se docilovalo působení elektrického proudu v různých částech v těle. Další pokrok používání elektřiny nastal ve druhé polovině 19. století. Začaly se vyrábět nové zařízení pro medicínu, jako jsou baterie, indukční cívky, atd. Používání elektrod (elektroterapie) mělo v této době velký význam. Zejména v USA se elektrický proud používal ke snížení bolesti zubů, stimulaci periferních nervů a menších operací. V tomto století se začal používat vysokofrekvenční proud. Byly zjištěny jeho účinky a výhody narozdíl od nízkofrekvenčního proudu. Zjistilo se, že použití vysokofrekvenčního proudu, má velmi dobrý protibolestivý účinek.

Ve 20. století se zkoušela přímá stimulace periferního nervu. Asi velkou událostí byl rok 1967, kdy neurochirurg Norman Shealy provedl stimulaci míchy. Provedl to zavedením elektrod do subdurálního prostoru míchy. Měl dvě elektrody, kdy jedna byla jako katoda a druhá jako anoda. Stimulace byla úspěšná až do chvíle, kdy pacient na následky nádoru zemřel. Poté se začaly vyrábět další neurostimulační systémy. Další výzkumy a operace ukázaly umístování elektrod do subdurálního prostoru jako nevyhovující. Proto se začalo používat epidurálního prostoru. Neurostimulace se v 70. letech 20. století stala velkým pomocníkem léčby proti bolesti. V 80. letech díky nekvalitnímu technickému vybavení došlo k útlumu těchto praktik.

V 90. letech 20. století se opět podařilo způsobit důvěru v tuto techniku a opět se začala používat při léčbě neztížitelné chronické bolesti. Začaly se používat jiné druhy elektrod (ploché). Později byla neurostimulace použita při léčbě ischemických bolestí dolních končetin. Díky velkému pokroku ve výběru materiálu, zvýšení energie (větší životnost) se tyto systémy staly plně respektovanými. Nejprve se používaly vnější systémy (radiofrekvenční), ale později se přecházelo na plně implantované. Dnes se tyto metody používají normálně a bez větších problémů. Mají minimální vedlejší účinky a jsou dokonce levnější než používání protibolestivých léčiv. V dnešní době i do budoucna se tyto metody budou pořád vyvíjet a zlepšovat [1] [4].

### 3 Úvod do problematiky

#### 3.1 Vznik a vedení bolesti

Bolest je nepříjemný pocit a vjem, který patří k základním a důležitým příznakům onemocnění. Jeho biologickým smyslem je upozornit na vznikající chorobu, poškození či ohrožení, popřípadě omezit pohyb určité části těla [6].

Bolest je všeobecně velký problém celého lidstva. Citlivost a chápání bolesti nám umožňují nervy v lidském těle. Největším nervem je mícha, která je uložena ve středu páteře a zároveň je touto páteří chráněna proti poškození. Z této míchy nám pak vedou další nervy, který svým rozvětvením tvoří nervovou síť (nervovou soustavu) po celém těle. Samotná mícha pak vede do mozku, jejímž úkolem je přívod informací do centra myšlení a chápání. Bolest vzniká různým drážděním, poškozením právě těchto nervů (senzitivizace nocicepčních vláken a receptorů), což má za následek snížení prahu bolestivého vnímání.

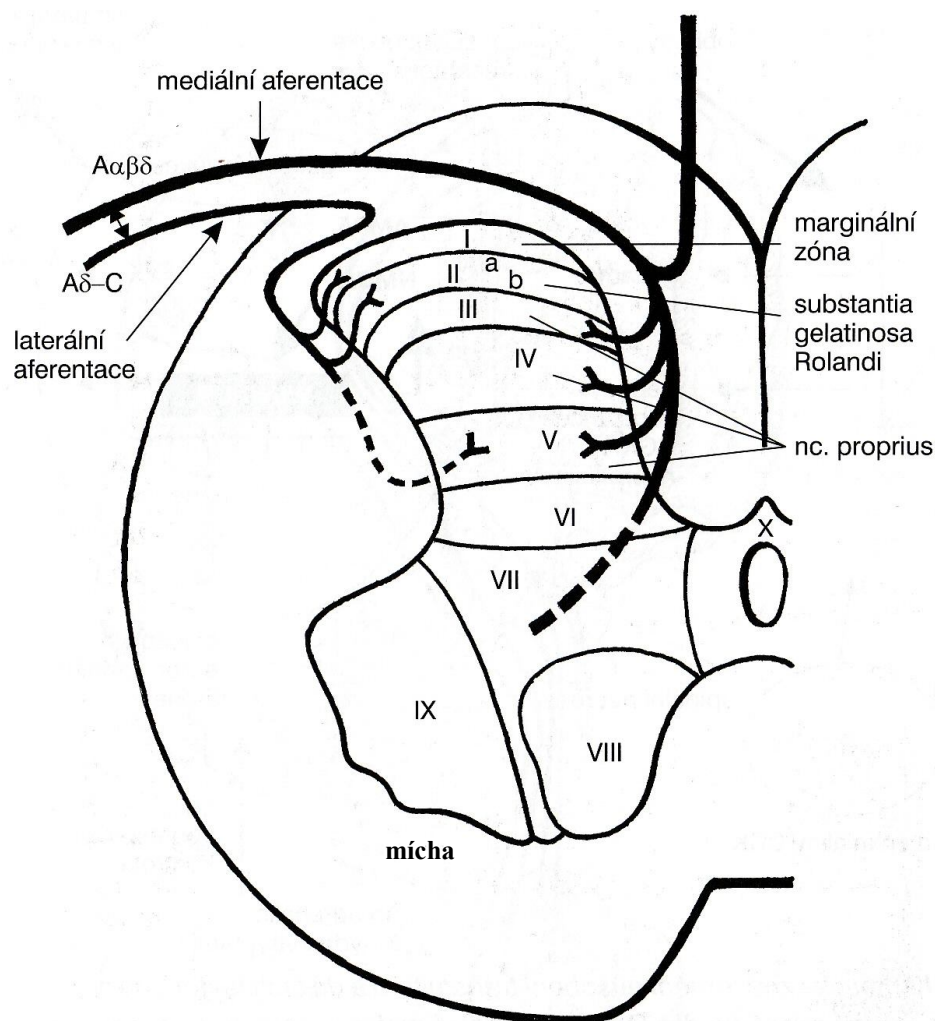
V současné době je bolest vnímána různými typy receptorů. Jsou to především **volná nervová zakončení**, **vysokoprahové mechanoreceptory** a **polymodální receptory**.

**Volná nervová zakončení** jsou, jak už napovídá název, koncečky primárních aferentních vláken C (Obr.1). Za normálních okolností jsou tyto koncečky v klidu (nevnímáme bolest), aktivují se pouze bolestivým drážděním.

**Vysokoprahové mechanoreceptory** jsou druhými receptory, kterými vnímáme bolest. Tyto receptory vnímají nadprahové mechanické dráždění a tímto je způsobena bolest. Tyto informace jsou vedeny C, A $\delta$  a A $\alpha$  vlákny (Obr.1).

**Polymodální receptory** reagují na snižování nebo naopak zvyšování teploty nad určitý bolestivý práh a tím se bolest vytváří nebo mění.

Ovšem na tyto receptory působí několik dalších vlivů (mechanizmů), které bolest zvyšují nebo zmenšují. Jsou to různé ionty různých látek (draslík), potom to jsou vazodilatační látky (bradikinin, histamin, prostaglandiny), různé zánětlivé mechanismy a senzitivace nociceptorů (snižování prahu bolesti). Vlákná, která vedou do zadních rohů míšních, mají různou rychlost vedení bolestí. Bolest se vede především pomalými nemyelinizovanými vlákny C a málo myelinizovanými vlákny A $\delta$ . Bolest přenášená A $\delta$  vlákny má charakter jasné bolesti, zatímco vlákna C přenáší tupé a nejasné bolesti. Tyto vlákna vedou do již zmiňovaných zadních rohů míšních, jinak nazývaný Rexedovy zóny (označovány I,II,...X) (Obr.1). Aby se signály dostaly do vyšších nervových center, musí projít přes tyto zóny (brány). V této části dochází k jisté modulaci signalizace bolesti, a to buď ke zvýšení (snižování prahu bolesti) nebo snížení (zvýšení prahu bolesti) [1][10].



**Obr. 1** Ukázka vedení různých vláken (C, A) do míchy a rozdělení zón v míše [1]

V samotné míše je bolest přenášena glutamátovými receptory, ty jsou označovány jako NMDA (N-methyl-D-aspartátové) a AMPA (kyseliny aminopropionové). Při jejich podráždění dochází k senzitivizaci (zcitlivění). V míše vede několik drah, které vedou bolest přímo do mozku. První dvě dráhy vedou senzoricko-diskriminační bolest, jedná se o spinotalamickou (tractus spinothalamicus) a spinoretikulotalamickou (tractus spinoreticulothalamicus) dráhu (Obr.2). Afektivně-emoční bolest vedou dráhy nazývané tractus spinoparabrachialis amigralis a tractus spinoparabrachialis hypothalamici (Obr.2). Obě tyto dráhy vedou přes jádro mozkového kmene, ale každá z nich vede někam jinam. První končí už v amygdale a druhá vede až do hypothalamusu (Obr.2) [1],[10].

### **3.2 Dělení bolesti podle jejího vzniku a trvání**

Bolest můžeme rozdělit z patofyziologického pohledu na dva druhy. Jedná se o neuropatickou bolest a nociceptivní bolest. Neurostimulace (použití elektrického proudu) se používá spíše při léčení neuropatické bolesti, neuromodulace pomocí aplikovaných léčiv je vhodnější u chronické bolesti nociceptivního původu [4].

#### **3.2.1 Nociceptivní bolest**

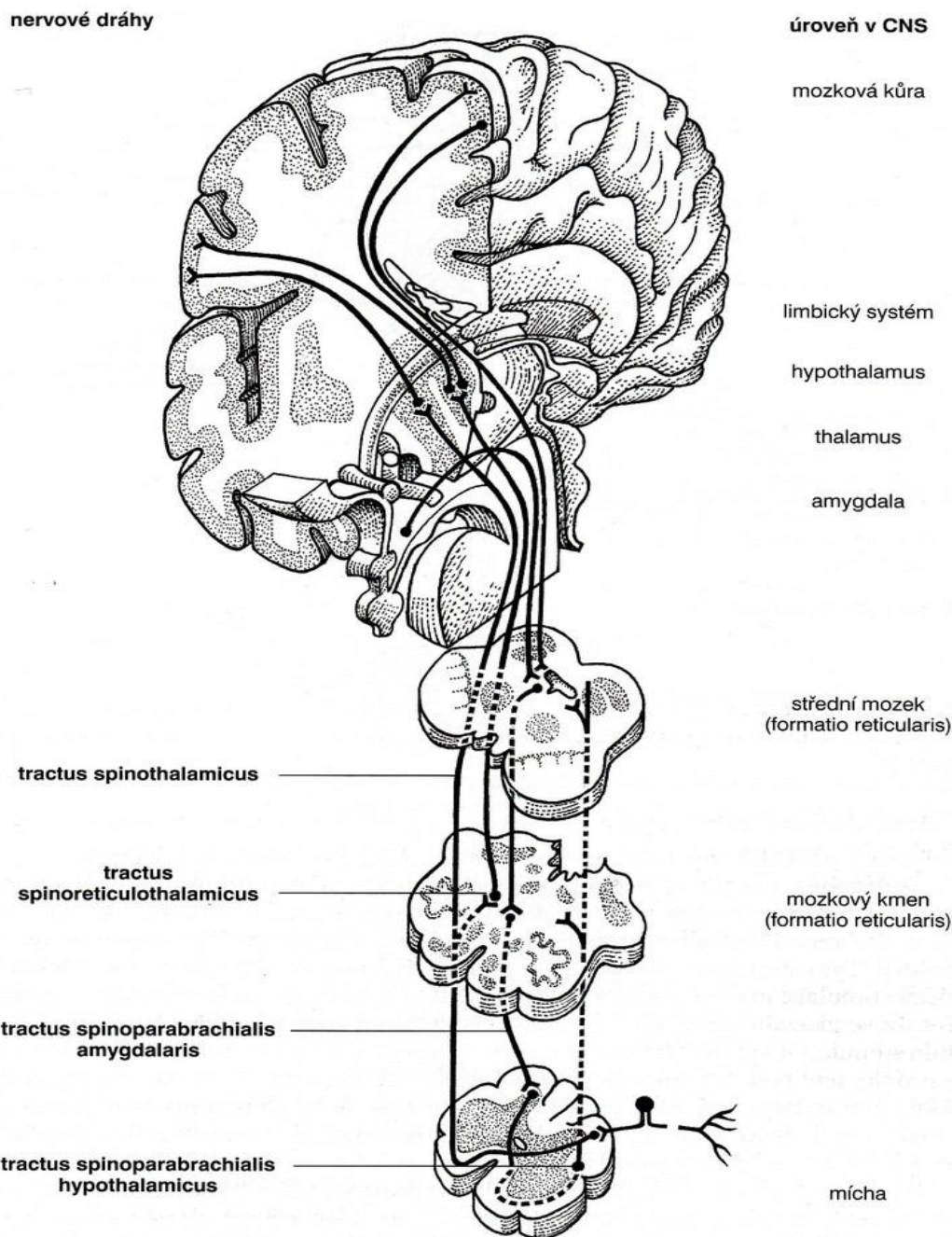
Tato bolest vzniká při aktivaci nociceptorů různými podměty, jako jsou různá zranění, neprokrvení, atd. Vyléčení a odstranění této bolesti zajistíme odstraněním bolestivého podnětu na daném místě. U této bolesti je výhodou, že většinou víme polohu a příčinu vzniku narozdíl od neuropatické bolesti. Úkolem této bolesti je, aby nám dávala najevo, že je něco v nepořádku. Působí jako alarm upozorňující na hrozící nebo probíhající poškození tkáně [9,10].

Tuto bolest můžeme rozdělit na viscerální a somatickou. **Viscerální bolest** vzniká v břiše, na hrudníku při roztažení dutých orgánů, nedostatečné prokrvení svaloviny nebo srdce a při různých zánětech. Projevují se jako tupé, tlakové, pálivé bolesti. **Somatická bolest** se ukazuje jako bolest kůže, svalů, kostí, šlach a fascií [10].

#### **3.2.2 Neuropatická bolest**

Na rozdíl od předešlé bolesti tato bolest vzniká bez zjevného bolestivého podnětu. Je důsledkem strukturální nebo funkční adaptace nervového systému na prodělané poškození (operaci, nádor, ...). Toto poškození může být lokalizováno periferně, tak i centrálně. Tato bolest pro nás už nemá žádný význam, protože nemá obranou biologickou úlohu, není symptomem, ale jde o patologický stav.

Neuropatická bolest může vzniknout v důsledku určitého poškození našeho nervového systému, a to jakýmkoliv mechanismem a na kterékoliv místě. Tím se myslí, že může vzniknout v nervech, nervových kořenech, míše a dokonce i v mozku. Typickým charakteristickým prvkem je bodavá, pálivá, řezavá, vystřelující a ostrá bolest. Bohužel tato bolest vzniká bez nějaké zjevné příčiny a typicky se vyskytuje v noci a v klidu. Další negativní vlastnost je, že může trvat neomezeně dlouho a postupem času se může stupňovat [9].



**Obr. 2** Vyznačené dráhy bolesti vedoucí z míchy do mozku [1]

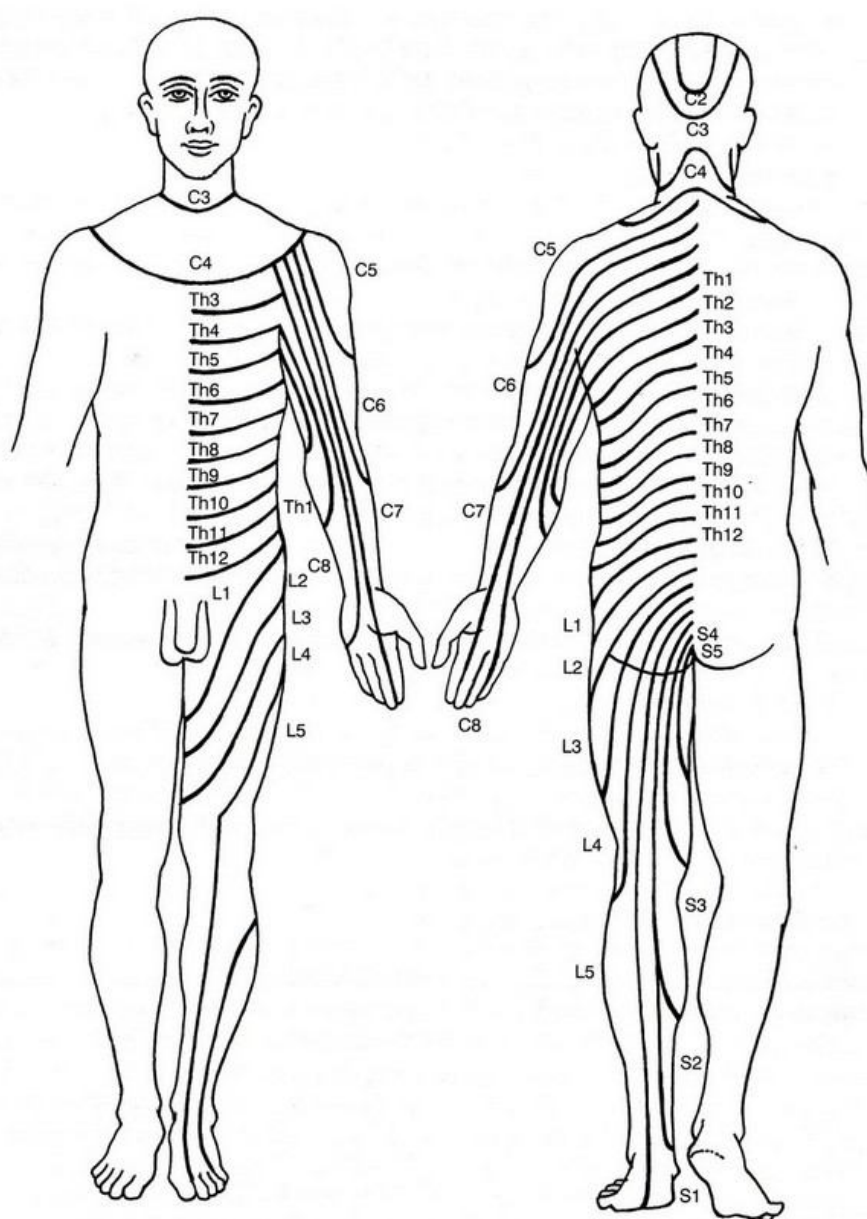
### 3.3 Podstata neuromodulace

Neuromodulace je jeden z obecných termínů, kterými označujeme invazivní chirurgické postupy. Všechny tyto postupy mají společné to, že pomocí implantovaného zařízení dochází farmakologickou (aplikace látek) nebo fyzikální (neurostimulace elektrickým proudem) cestou k ovlivnění centrálního nebo periferního nervového systému. Takto používaná metoda zajišťuje nedestruktivní a reverzibilní léčbu jinak neléčitelné chronické bolesti [5].

Při stimulaci centrálního nervového systému je asi nejčastěji používaná míšní stimulace. Při stimulaci se stimulují míšní dráhy vedoucí do talamu. Již zmiňovaná dráha

se nazývá spinotalamická. Obecně můžeme říci, že elektrická stimulace působí na principu blokování bolestivých impulsů, které vedou do mozku. Jedná se o stimulaci elektrickým proudem, kdy přivádíme impulzy s různou úrovní a různým kmitočtem. Navíc při této stimulaci se uvolňují různé látky, které obsazují receptory bolesti, a tím danou bolest mírní také. Jedná se o opioidní látky, jako jsou například endorfiny a enkefaliny [3]. Opioidní látky jsou pak používány při neuromodulaci pomocí léčiv (morfium, dolsin,...). Při stimulaci je důležité vědět, jakou část těla (kde se nachází bolest) chceme stimulovat. Potom stačí zavést stimulační elektrodu (nebo léky) do určitého místa. K tomu nám slouží takzvané kožní okrsky (dermatomy, viz. Obr.3), které jsou inervovány z jednotlivých míšních nervů [1].

Vyznačené dermatomy (viz. Obr.3) pokrývají určitou část lidského těla. To znamená, že pokud budeme chtít stimulovat například dolní končetinu, musíme zavést například elektrodu na úroveň L2-L4, pokud horní končetinu (C5-Th12) [1].



**Obr. 3** Ukázka kožních okrsků (dermatomy) na lidském těle [1]

## 4 Použití neuromodulace

### 4.1 Neuromodulace v současné medicíně

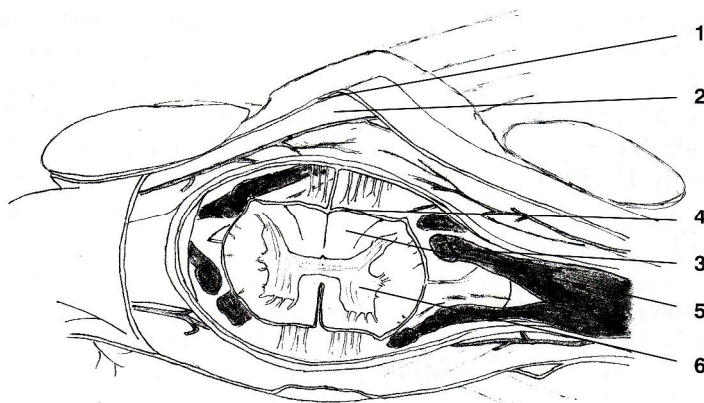
V dnešní době má neuromodulace velmi široké zastoupení v medicíně. Používá se v mnoha lékařských oborech, kde by to bez ní v podstatě ani nešlo. Například použití kardiostimulátorů, defibrilátorů v kardiologii. Dalším oborem je například neurologie. Zde se používá při léčbě Parkinsonovy choroby, migrény, epilepsie a dalších nemocí. V urologii se neuromodulace používá zejména pro léčení močové inkontinence (únik moči), močové retence a dokonce nově i u poruchy erekce. Chirurgie je taky jeden z oborů, kde se neuromodulace používá, zde je použití při inkontinenci stolice. Dokonce i ušní lékařství tuto metodu používá při ztrátě sluchu. Použití neuromodulace asi nezná své konce, v důsledku zlepšování a snižování cen se do budoucna budou dostávat i do dalších oborů [1].

### 4.2 Míšní stimulace SCS

Míšní stimulace SCS je jedna z nejpoužívanějších neuromodulačních metod pro léčení neztížitelných chronických bolestí.

Nejprve byla použita vrátková teorie, která využívala teoretický předpoklad. Pokud budeme dráždit (např. stimulovat elektrickým proudem) silná myelinizovaná vlákna A $\beta$ , můžeme zabránit přenosu bolestivých podmětů vedenými slabými nemyelinizovanými vlákny A $\delta$ , C. Tehdy se této metodě říkalo DSC (Dorsal Column Stimulation – stimulace zadních provazců míšních). Později se prokázalo, že účinek této stimulace se neomezuje jen na zadní provazce míšní, ale k utlumení bolesti můžeme dosáhnout stimulací i jiných míšních struktur. Stimulují se míšní dráhy vedoucí do talamu, jako je spinotalamická nebo též anterolaterální [7], [10].

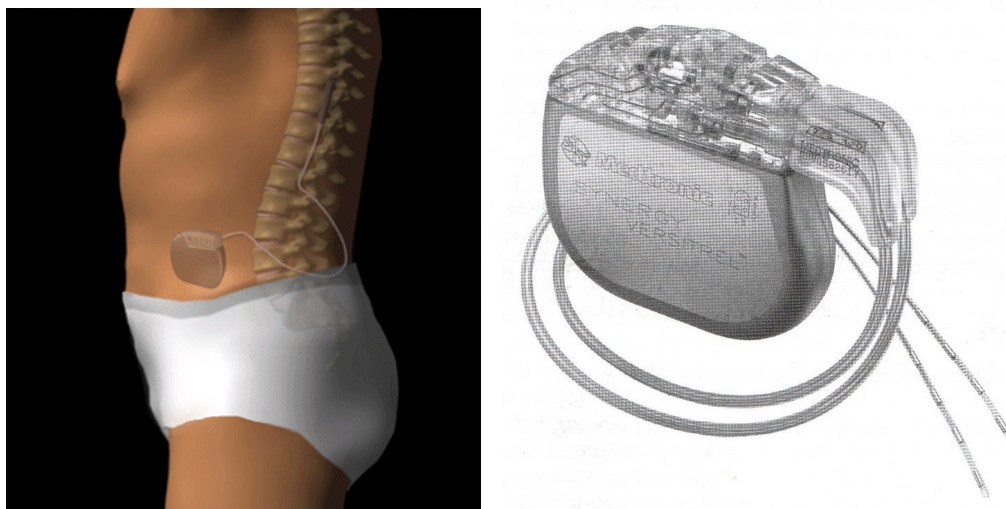
Celý princip této metody spočívá v tom, že zavedeme elektrodu (elektrody) do epidurálního míšního prostoru (Obr.4) do požadované úrovně a polohy (záleží jakou část těla chceme stimulovat – kožní okrsky viz. Obr3). Poté pomocí generátoru přivádíme signál o určité amplitudě, frekvenci přímo do elektrod, které stimulují požadované místo [1].



**Obr. 4** Ukázka epidurálního a subarachnoidálního prostoru (2 – epidurální prostor, 3 – kořeny míšních nervů, 4 – tvrdá plena, 5 – subarachnoidální prostor, 6 – mícha) [1]

Samotná implantace neuromodulačního systému je rozdělena na dvě části. Nejprve musíme zavést elektrody do epidurálního prostoru a vyzkoušet jejich správnou funkci. Konečné umístění a elektroda je posuzována tak dlouho, až impulsy pokryjí celou bolestivou oblast. To vše se provádí jen v místní anestezii (z necitlivění), protože sám pacient musí dávat informaci, zda dochází k útlumu bolesti. Poté následuje testovací období, které trvá několik týdnů. Důležitou součástí je nastavení nejvhodnějšího programu před samotnou implantací neurostimulátoru. Pro tyto účely slouží tzv. trial systém. Jedná se o programovatelný externí stimulátor (generátor). Má jednoduché ovládání s možností nastavení libovolného signálu. Můžeme nastavovat různé hodnoty daného signálu, jedná se o nastavení amplitudy, šířky a periody. Jeli zkušební období úspěšné, což znamená pokrytí bolesti minimálně o padesát procent, můžeme přejít k úplné implantaci daného neurostimulátoru (implantabilní generátor IPG, viz Obr.5) [1], [7].

Elektroda, umístěná v epidurálním prostoru, je s implantabilním generátorem spojena spojovacím kabelem (Obr.5). Samotný generátor se umísťuje do malé podkožní kapsy. Ten může pacient ovládat patientským programátorem, který má jenom základní funkce nastavení (vypnout, zapnout, nastavení amplitudy, frekvence). Generátor vysílá malé elektrické impulzy o napětí 0,1 – 10V, šíří 60 – 450  $\mu$ s a frekvenci 2 – 150Hz. Tyto impulzy vedou ke snížení bolesti, pacient je vnímá jako příjemné brnění v bolestivé oblasti [7]. Ukázka umístění neurostimulačního systému je na Obr.5



**Obr. 5** Implantabilní generátor, spojovací kabel, elektrody a jejich umístění v těle pacienta [1], [19]

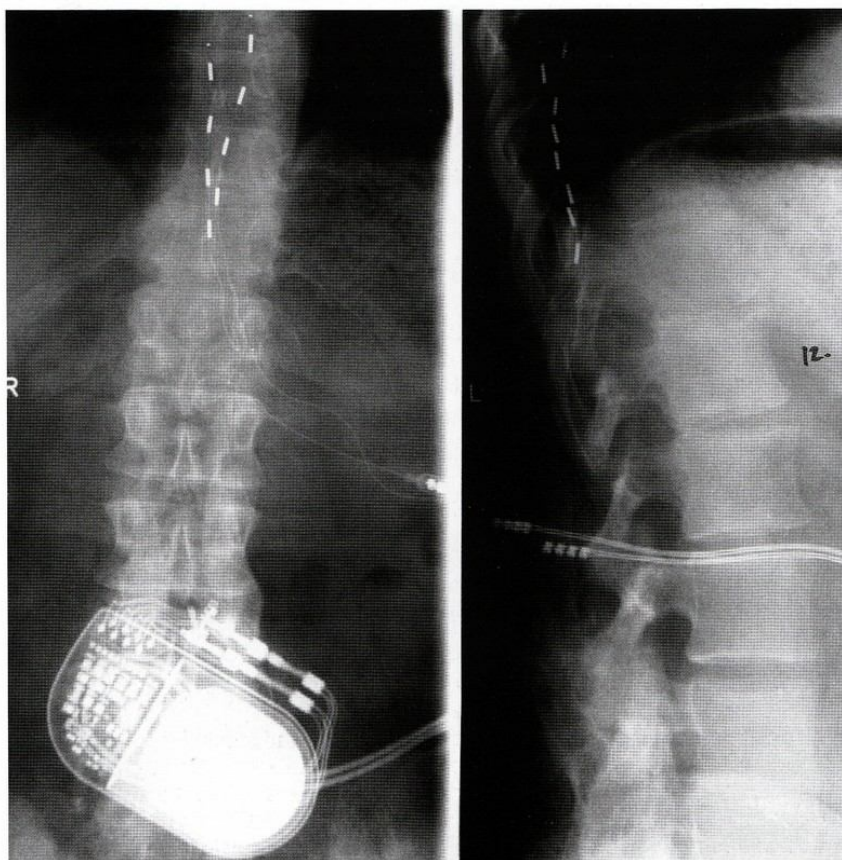
Pomocí SCS můžeme ovlivnit řadu bolestivých syndromů. Míšní stimulace je nevhodnější pro chronickou bolest s neuropatickou etiologií. Je vhodná i k léčení smíšené bolesti jako je bolest se složkou neuropatickou i nociceptorovou. Klasická indikace pro použití SCS je FBSS, KRBS, ischemická bolest typu anginy pectoris a periferní ischemické bolesti [7].

#### **4.2.1 „Failed back surgery syndrome“ FBSS**

Tento termín se používá pro skupinu lidí, kteří trpí bolestmi zad a dolních končetin. Příčina vzniká po různé operaci bederní páteře, která může být i úspěšná. V dnešní době je bolest dolních zad a kříže jedna z nejrozšířenějších. U této nemoci je léčba velmi obtížná a po vyčerpání léčebných metod nastupuje neuromodulace. U této bolesti vznikají dvě složky

bolesti (neuropatická, nociceptivní). U neuropatické bolesti je lepší použít neurostimulační metody, naopak u nociceptivní metody je lepší použít intraspinální aplikaci léčiv. Proto je velmi důležitý výběr metody po zkušebním období.

Opět se zavádějí elektrody do epidurálního prostoru. K tomuto účelu se používají perkutánní elektrody. Méně často se používají chirurgické elektrody, je u nich složitější chirurgické zavádění. Velmi důležitá je fixace elektrody, aby nedošlo ke změně polohy v epidurálním prostoru. Pokud budeme chtít stimulovat oblast zad, musíme elektrodu (elektrody) zavést do polohy Th9-Th10, pokud chceme stimulovat oblast nohou, pak do polohy Th11-Th12. Nejlepší umístění elektrod je v oblasti zadních míšních kořenů, kde se připojují k míše. Je zde oblast, kde se stýká vysoký odpor (mozkomíšní mok) s malým odporem (mícha) [1]. Umístění dvou elektrod v epidurálním prostoru je ukázán na obrázku Obr.6. Vidíme zde i umístěný implantovaný neurostimulátor IPG.



**Obr. 6** Snímek RTG dvou perkutánně zavedených elektrod do epidurálního prostoru [1]

U stimulace FBSS se hodnoty nastavují v určitém rozmezí. Amplituda je nejčastěji nastavena kolem 0,5 – 5V, frekvence 60 – 85 Hz a šíře vlny kolem 210 – 300  $\mu$ s. Životnost implantovaného systému je asi 4 – 6 let. Závisí to na četnosti používání systému a na nastavení dílčích parametrů (amplitudy, frekvence, šíře impulsů) daného neurostimulátoru [1].

#### **4.2.2 Komplexní regionální bolestivý syndrom KRBS**

Jedná se o skupinové označení pro chronické bolestivé stavy, které postihují převážně končetiny (většinou horní končetiny). KRBS většinou vzniká po různém zranění či nějaké operaci. Nadcházející stavy mohou vyústit do výrazné poruchy pohybových funkcí,

oslabení svalové síly, snadná unavitelnost a jeví různou progresi v čase. Proto pro správnou a účinnou léčbu je důležité, aby se včas rozpoznala diagnóza nemoci KRBS a nasadila se možná léčba (neuromodulace).

Tuto nemoc můžeme rozdělit do dvou různých skupin, jejichž odlišným kritériem pro toto rozdělení je poranění nervu. První skupina je tzv. KRBS I. a druhá je KRBS II. U typu KRBS I. není přítomno přímé poškození nervu, na rozdíl KRBS II. vzniká po parciálním, zřídka komplexním poškozením nervu. U KRBS bolest vyniká jako hluboká, spontánní, difúzní a palčivá, která se zhoršuje při určité zátěži.

Provedení neurostimulace se provádí zavedením elektrody (viz. Obr.7) do krční oblasti (C7-Th1 nebo Th1-Th2). Používají se perkutánní i chirurgické elektrody. Výběr elektrod u této metody je velmi důležitý. Obecně jsou doporučovány duální systémy (2 elektrody), kdy velikost jednotlivých pólů na elektrodě je 3mm, vzdálenost mezi póly 4mm. Velkou nevýhodou perkutánních elektrod je jejich možná dislokace v krční oblasti, ovšem jejich zavádění je mnohem jednodušší než u chirurgických. Po aplikaci elektrody nastává opět zkušební období, kdy se zkouší optimální nastavení hodnot neurostimulátoru. Po úspěšném testování nastává samotná implantace IPG a spojení elektrod spojovacími kabely.

Používané stimulační hodnoty se liší podle každého pacienta. Obecně můžeme říci, že používaná amplituda je 1-3,5V (nízká intenzita), frekvence může přesahovat i 250Hz [1], [11], [12].



**Obr. 7** Zavedená perkutánní elektroda v krční oblasti (viz. šipka) [11]

#### **4.2.3 Ischemická bolest typu anginy pectoris**

Ischemická bolest je jednou z chronických bolestí. Víme, že neurostimulace účinkuje spíše u neuropatických bolestí, ačkoli ischemická bolest je typu nociceptivních. Nicméně stimulace účinkuje na ischemickou bolest typu anginy pectoris velmi dobře.

Dá se říci, že působením SCS na ischemické bolesti typu anginy pectoris vzniká několik složek. Modulací autonomního, zejména sympatického nervového systému, vzniká antiischemický efekt. Dochází ke zvýšení prahu anginózních bolestí kvůli redistribuci krevního průtoku v srdci. Zároveň dochází k uvolňování opioidních látek (endorfiny,

epinerfin, atd.). Angina pectoris (AP) vzniká bolestí, jejíž vznikem je nedostatečné prokrvení srdeční svaloviny, při nedostatečném okysličování a zvýšené spotřeby kyslíku. U AP jsou typické bolesti pálivého nebo svíravého charakteru, které mohou pronikat až do paže nebo čelisti. Většinou jsou vyprovokovány námahou, chladem nebo různými emocemi [1].

Léčba takovéto ischemické bolesti pomocí neurostimulace se provádí aplikací elektrody do epidurálního prostoru. Optimální poloha pro elektrodu je na úrovni C7-Th1 a musí být umístěná více vlevo (blíže k srdci). Pokud z nějakých důvodů nelze zavést perkutánní elektrodu, můžeme použít chirurgické elektrody. Následuje stimulační testování pomocí zevního stimulátoru (spolupráce pacienta). Při správném uložení elektrody je pokryta celá oblast bolesti příjemným brněním (paresteziemi). Při dostatečném pokrytí paresteziemi (aspoň 80%) se elektroda spojí pomocí spojovacího kabelu s implantovaným generátorem IPG (obvykle v oblasti břicha).

V poslední fázi se naprogramuje daný stimulátor na základní stimulační hodnoty. U této stimulace se používá základní nastavení – amplituda 1-3 V, frekvence 40-60 Hz a šíře daného signálu (impulsu) 200-300  $\mu$ s [1], [13].



**Obr. 8** Ukázka zavedené elektrody mírně vlevo pro léčbu AP [1]

#### **4.2.4 Periferní ischemické bolesti**

Tento typ bolesti vzniká při periferním cévním onemocnění. Většinou se jedná o dolní končetiny. Toto onemocnění vzniká díky příjmu potravin s vysokým obsahem cholesterolu a cukru. Samozřejmě k dalším faktorům patří nadváha, kouření, nedostatek pohybu, vysoký krevní tlak a diabetes (cukrovka). Všechny tyto faktory mají za následek, že nedochází k dostatečnému prokrvení končetiny. Tím není dostatečně zásobována kyslíkem a se spojením diabetesu (cukrovky) mohou vznikat velmi bolestivé vředy. Nakonec může dojít i k amputaci prstu či celé končetiny. Míšní stimulace při léčbě ischemické choroby dolních končetin se nazývá ICHDK. Cílem neurostimulace u ICHDK je právě zlepšení mikrocirkulace a prokrvení, hojení vředů, snížení bolesti a prevence amputace.

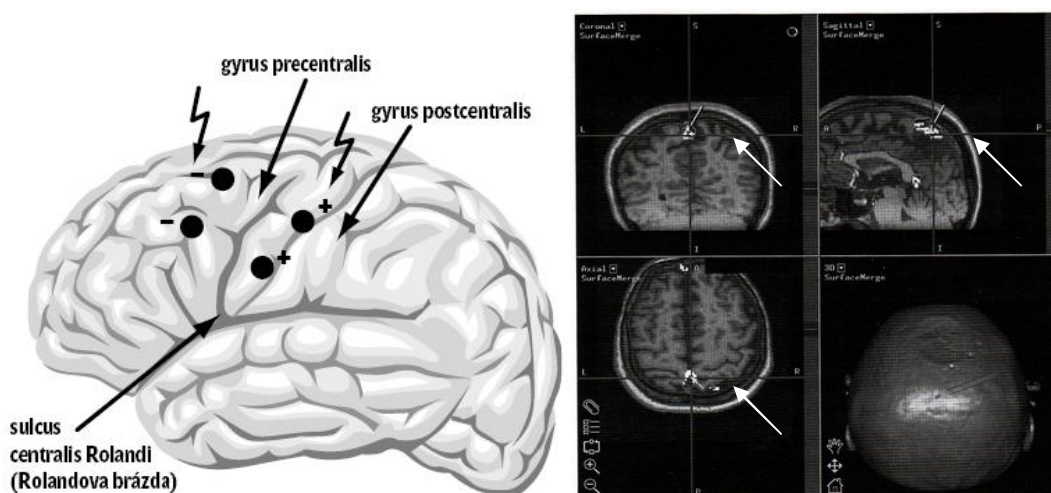
Neurostimulace se provádí zavedením elektrody (elektrod) do epidurálního prostoru v oblasti Th10-Th12, nejlépe do dolní oblasti míchy. Poté nastává zkušební období, kdy jsou elektrody napojeny na zevní (externí) neurostimulátor. U tohoto generátoru jsou hodnoty nastavovány v rozmezí – amplituda 1-3V, frekvence 5-100Hz a šíře impulsu se pohybuje kolem 210 $\mu$ s. Po úspěšném testování nastává implantace IPG do podkožní kapsy, který se pomocí propojovacích kabelů spojí s elektrodou. Pacient dostane svůj patientský programátor, díky kterému si volí základní hodnoty jaké mu vyhovují (nejlepší pokrytí bolesti pro pacienta) [1].

### 4.3 Stimulace motorické mozkové kůry

Jedna z dalších metod, používaná při léčení bolesti, se nazývá korová stimulace. Je to jedna z nejmodernějších metod, která se začala používat v roce 1991.

Podstata metody stimulace motorické mozkové kůry spočívá ve stimulaci v oblasti mozkové kůry. Zde začíná motorická dráha - gyrus precentralis. Zajímavé je, že to není dráha senzitivní, ale motorická. Díky stimulaci mozkové kůry se ovlivňují také podkorová motorická centra talamu. Z tohoto místa se šíří tlumivý proces do dalších částí mozku, zvláště pak do limbického systému. Můžeme říci, že vzniká několik mechanismů. Pokud stimulujeme oblast talamu, uvolňuje se velké množství gama-aminomáselné kyseliny (GABA). GABA je hlavní tlumivý neurotransmitter, který se šíří do limbických částí mozku a zde mírní bolest. Další mechanismus spočívá v tom, že existuje spojení mezi senzitivním (ten který vnímá bolest) a motorickým talamem. Právě ze senzitivního talamu pak vede signál do centra vnímání bolesti [3]. Tuto stimulaci používáme v léčbě bolesti, pokud vyčerpáme všechny možnosti léčby, a to i po nedostačující stimulaci SCS.

Pro vyhledání místa, které chceme stimulovat existuje několik metod. První se nazývá navigace (viz. Obr.9), která je prováděna laserovou čtečkou bodů nebo pomocí magnetické rezonance. Další metoda je založena na principu zvratu fáze [1].



**Obr. 9** Místo a princip stimulace, zaměření daného místa (viz. bílá šipka) pomocí navigace [1], [3]

Po vyhledání správného místa zavedeme elektrodu, kterou umístíme přímo na mozkovou kůru. Poté začíná zkušební období, kdy elektroda je připojená na zevní stimulátor. Pacient je s nastavováním stimulátoru seznámen, aby si mohl nastavovat sám základní parametry (vypnout, zapnout, amplituda, frekvence, šíře impulsu). Můžeme říci, že změna frekvence má za následek změnu charakteru vnímaného pocitu, změna šíře vlny

představuje změnu rozsahu snímané oblasti a změna amplitudy intenzity. Po úspěšném testovacím období je implantován samotný IPG (neurostimulátor), který je vkládán do oblasti pod klíčkem. Poté je neurostimulátor spojen s elektrodou pomocí spojovacích kabelů. Parametry používané pro tuto stimulaci jsou – amplituda kolem 1,5V, frekvence 40Hz a šířka impulsu (signálu) 80μs [1], [3].

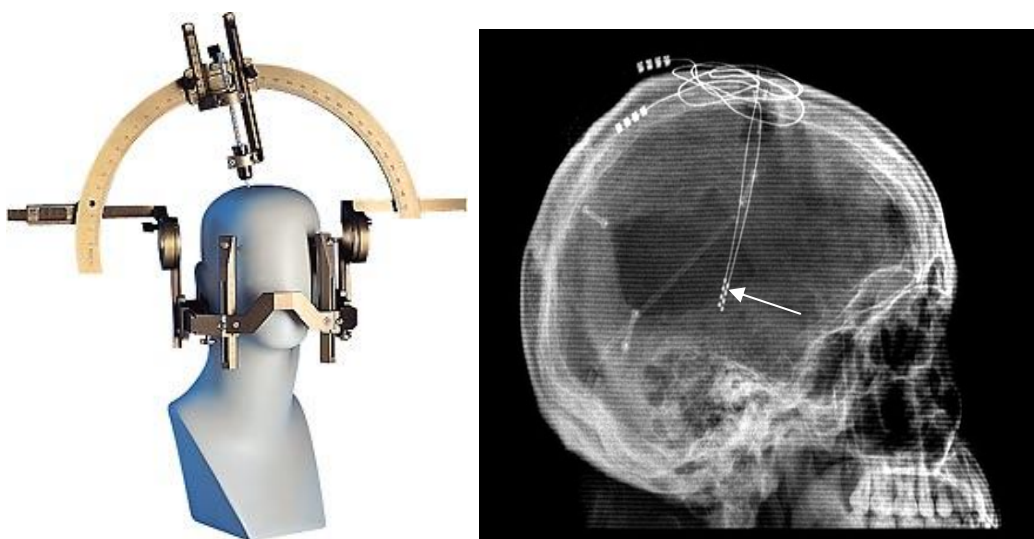
#### **4.4 Hlubková mozková stimulace**

Další metoda, která využívá funkce elektrické stimulace, je právě hlubková mozková stimulace DBS (deep brain stimulation). Používá se pro léčbu neztížitelných bolestí a převážně pro poruchy hybnosti. Právě tuto poruchu má na starosti vznik Parkinsonovy choroby, jako je třes, svalová ztuhlost, zpomalení hybnosti a různé potíže při chůzi.

Tato stimulace přivádí určité elektrické signály (impulzy) z neurostimulátoru do hlubokých struktur daného mozku, kde jsou blokovány rušivé signály. Tyto signály právě způsobují dané projevy nemoci, jako je porucha hybnosti, třes, atd.

Před vlastním zavedením elektrod do hlubokých struktur mozku, musíme nejprve vyhledat dané místo pro stimulaci. V podstatě se musí vyhledat místo, kde nám vznikají rušivé signály. K tomu nám slouží počítačová tomografie CT nebo dnes již více používaná magnetická rezonance MR. Poté následuje zavedení velmi úzkých elektrod pro mikroregistraci, které se zavádí pomocí stereo-taktické chirurgické metody (viz. obr 10). Pomocí těchto elektrod se zaznamenává signál z procházených částí mozku a následně je určena poloha cílových jader. Následně jsou zavedeny stimulační elektrody do hlubokých oblastí v mozku (viz. Obr.10), nejčastěji se jedná o Thalamus, Subthalamické jádro nebo Globus pallidus interna.

Poté následuje opět zkušební období, kdy jsou elektrody připojeny na externí generátor. Zde se testuje pokrytí a účinek stimulace. Po úspěšném testování je externí generátor odpojen a následuje implantace samotného neurostimulátoru IPG. Ten se zavádí do malé podkožní kapsy pod klíčovou kostí a je pomocí přívodního vedení spojen s elektrodami. Parametry neurostimulátoru jsou pak nastavovány pomocí bezdrátového programátoru. Na něm může pacient nastavovat a měnit základní parametry (amplituda, frekvence, šířka impulsu) [1,14].

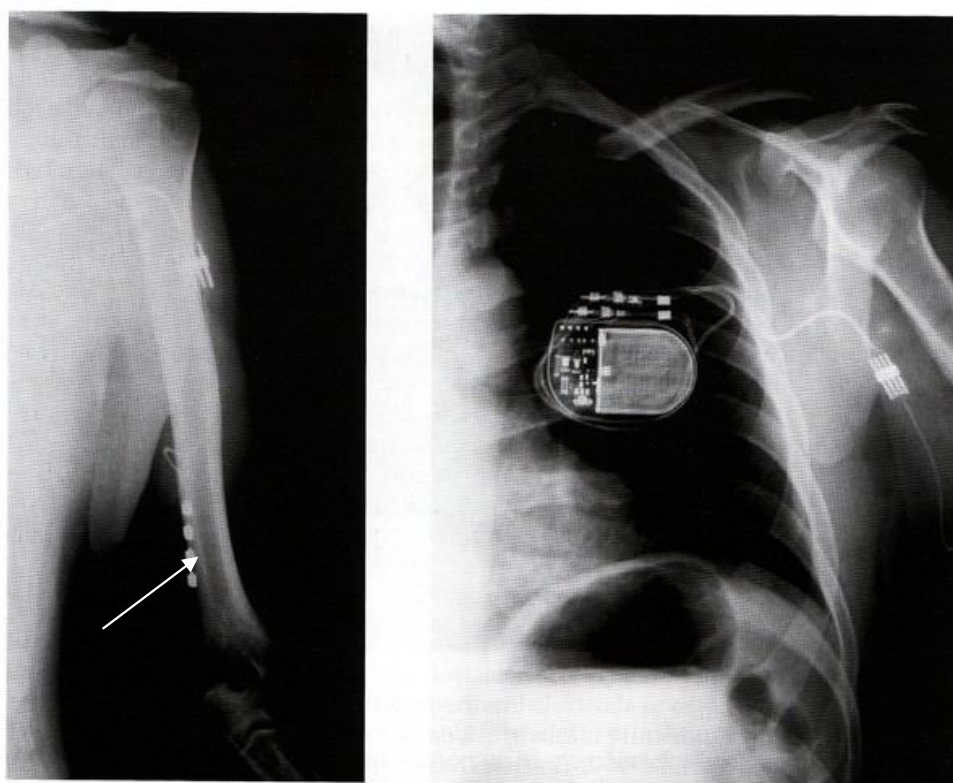


**Obr. 10** Ukázka stereotaktického rámu používaného k zavedení elektrod, ukázka zavedených elektrod v mozku (viz. šipka) [17]

#### 4.5 Periferní nervová stimulace

Další neuromodulační metodou je periferní nervová stimulace PNS. Používá se k léčbě některých chronických bolestivých syndromů. Asi k nejčastějším indikacím patří regionální bolestivý syndrom KRBS (KRBS typu I a II), fantomové bolesti, operační a nervová traumata a úžinové syndromy. Efekt PNS je pravděpodobně zprostředkován periferním a centrálním mechanismem. Tato metoda PNS se používá při vyčerpání veškerých metod pro léčení chronické neuropatické bolesti.

Samotná periferní elektroda se chirurgicky zavádí (implantuje) přímo k postiženému nervu, který vede bolest z dané inervované oblasti do mozku. Celá tato implantace probíhá pod celkovou anestezii (uspání pacienta). Poté je elektroda spojena s externím generátorem. Následuje zkušební období, kdy se zjišťují účinky stimulace. Po úspěšném zkušebním období (úleva od bolesti 50%, zlepšení funkčnosti a kvalita života, snížení analgetické medikace) se implantuje generátor (stimulátor) do podkožní kapsy (např. podklíčková oblast, oblast středního stehna, atd.). Ten se propojí s periferní elektrodou pomocí propojovacího kabelu. Nastavení stimulačních hodnot se nastavuje velmi individuálně – amplituda je velmi nízká pod 1V, frekvence 50-90Hz, šíře impulsu 120-200 $\mu$ s [1],[15].



**Obr. 11** Ukázka umístění periferní elektrody (viz. šipka) a umístění generátoru v podklíčkové oblasti [1]

## 5 Možnosti aplikace neuromodulace

Neuromodulaci můžeme provádět dvojím způsobem. Jednak se provádí aplikací elektrického proudu pomocí elektrod nebo intraspinální aplikací léčiv v tekutém stavu. V této práci se zabýváme elektrickou stimulací, ale je zde uvedena malá zmínka o této aplikaci.

**Neuromodulace (neurostimulace) pomocí elektrického proudu** je nejpoužívanější neuromodulační technika. Vytvářené elektrické impulzy pomocí IPG přivádíme pomocí přírodních kabelů do elektrod. Elektrody jsou přiloženy na požadované stimulované místo, ty pak stimulují danou část a přináší nám úlevu od bolesti či jiných problémů.

**Neuromodulace pomocí léčiv** se provádí přívodem dané látky (např. opioidy) na požadované místo (epidurální a subarachnoidální prostor, venózní systém nebo mozkový komorový systém). Ty pak obsazují receptory bolesti a tím tlumí bolest. Aplikace do požadovaného místa probíhá tzv. katétrem (malá trubička). Dávkování a přívod látky nám pak zajišťují implantabilní infúzní pumpy (pumpa s konstantní rychlostí, programovatelná infúzní pumpa). Výhodou této aplikace je malé množství používaných léčiv narozdíl od ústní aplikace.

## 6 Přístroje pro neuromodulaci

Celý neuromodulační (neurostimulační) systém se skládá z různých přístrojů, jako jsou generátory, elektrody, spojovací (prodlužovací) kabely, programátory. Jsou zde popsány jejich základní vlastnosti, parametry a konstrukce.

### 6.1 Generátory

Generátory jsou jedny z nejdůležitějších přístrojů pro neurostimulaci. Jedná se o přístroje, které vytvářejí různé pravidelné elektrické signály (impulzy), ty jsou pak využívány pro stimulaci postižené oblasti. Generátory můžeme rozdělit na externí nebo implantabilní. Externí generátory mohou být využívány pro testování (trial systém) nebo jako externí s bezdrátovým přenosem signálu k implantovaným elektrodám (dnes již nevyužívaný). Implantabilní generátory jsou dobíjecí zvenčí nebo implantabilní, které nelze dobíjet.

**Externí generátory s bezdrátovým přenosem** (vysokofrekvenční stimulace) se v dnešní době v podstatě nepoužívají. Jedná se o systém, který se skládá ze dvou částí. První část je tvořena implantovanými elektrodami, propojovacími vodiči a přijímačem. Druhá část je tvořena právě externím generátorem, který obsahuje vysílač. Generované impulzy z externího generátoru jsou namodulovány na určitý nosný kmitočet, který se pomocí malé anténky (cívka) vysílá do implantovaného vysílače. Velmi důležité je, aby vysílací anténa byla umístěna na povrchu kůže, kde se pod tímto místem nachází implantovaný přijímač. Případná změna polohy vysílače může způsobit ztrátu signálu a tím nefunkčnost systému. Kvůli těmto problémům a různým omezením pacienta se od tohoto způsobu odešlo. Výhodou však je, že baterie je umístěná ve vysílači a po vybití se dá lehce dobít nebo vyměnit za novou [1],[16].

**Externí generátory pro testování** jsou používány jako trial systém (zkušební otestování zavedených elektrod). Jedná se o generátory, které používáme ve zkušebním období pro otestování zavedených (implantovaných) elektrod. Protože se jedná o externí generátory (vně pacienta), není tak důležitá výdrž baterie (mohou se kdykoli nabít či vyměnit), rozměry ani biokompatibilita. Důležitý je rozsah nastavovaných parametrů (amplituda, frekvence, šířka impulsů, atd.) generovaného signálu. V dnešní době se vyrábějí programovatelné externí generátory, které mají jednoduché ovládání a nastavení parametrů (amplitudy, frekvence, šířka impulsu). Změnou parametrů a kombinací buzení elektrod lze

do generátoru naprogramovat několik stimulačních programů, které můžeme během zkušebního období lehce přepínat. Nejvhodnější program je pacientovi naprogramován do implantabilního generátoru [16].

**Implantabilní generátory IPG** (viz. Obr.12) se aplikují přímo do těla. Je zde mnoho vlastností, které musí generátor splňovat, aby mohl být implantován do těla pacienta. Velmi důležitá je biokompabilita. Tímto pojmem rozumíme schopnost organismu přijmout implantát z určitého materiálu, kde zároveň nesmí být ohrožován daný implantát ani organismus. V těle pacienta je velmi agresivní prostředí, které je tvořeno některými tekutinami, které se vykazují jako elektrolyty. Podstatou elektrolytu je, že je to kapalina, ve které jsou rozpuštěny látky, které v roztoku disociují na kladné a záporné ionty, které se pak podílí na přenosu proudu. Proto je důležité vybírat velmi odolné materiály pro IPG, zvláště pro jeho obal (pouzdro). Pro tyto účely se používají kovy jako je titan a dvě jeho slitiny s tantalem a niobem. Pouzdro musí být velmi dobře utěsněné, aby chránilo příslušnou elektroniku a baterii před vlivy tělních tekutin. Důležitý je i vytvořený vývod pro spojovací kabely s elektrodami, které musí být také velmi dobře utěsněný. Zde se používají například polymery (plasty), které jsou použity pro konektory, kde dochází spojení s propojovacím kabelem. Dalším důležitým technickým aspektem je tvar, velikost a hmotnost daného generátoru. Daný tvar je velmi důležitý, aby nevznikaly otlačení a otoky tkáně. Velikost a hmotnost generátoru je s postupem času menší a menší. Zmenšení celkových rozměrů implantabilního generátoru pro neuromodulaci neovlivnil jen vývoj mikroelektroniky, ale velmi významně se na tom podílí i vývoj v oblasti elektrochemických zdrojů. Dnešní implantabilní generátory váží několik desítek gramů a jejich rozměry se pohybují v jednotkách centimetrů (např. RestoreULTRA měří – 5,4 x 5,4 x 0,9cm). Největší část implantabilního generátoru zabírá baterie (přibližně 70%), další část tvoří elektronika (asi 30%). Dnešní životnost IPG je kolem 2 – 6 let, což je dáno životností dané baterie. Po vybití baterie musí být implantovaný generátor vyměněn za nový. V dnešní době už existují generátory, které se dají dobíjet přes lidskou tkáň a nemusí se vyměňovat operativním zákrokem za nové. Parametry dnešních generátorů se pohybují v rozsahu – amplituda 0 – 12V, frekvence 3 – 1500Hz, šíře impulzů 10 - 450 $\mu$ s a můžou aktivovat až 16 pólů na elektrodě [1],[2],[16].

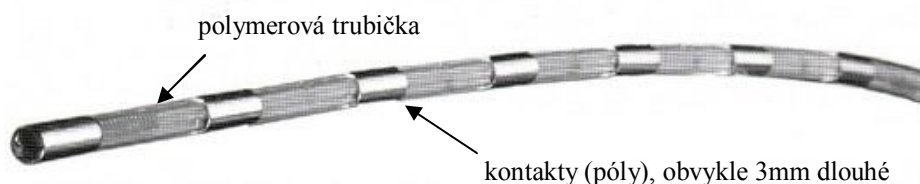


**Obr. 12** Ukázka dvou IPG neurostimulátorů (generátorů), RestoreULTRA je pro 1 elektrodu, KINETRA pro 2 elektrody [2]

## 6.2 Elektrody

Další důležitou součástí neurostimulačního systému jsou elektrody. Jsou zavedeny na místo, které chceme stimulovat. Slouží k přenosu elektrických impulsů z generátoru do požadované nervové soustavy. Mezi místem styku elektroda-tkáň dochází ke změně elektrické vodivosti (volné elektrony) na iontovou (kladné a záporné ionty). Je to způsobeno lidským prostředím, které obsahuje různé tekutiny, tzv. elektrolyty. Velmi důležité vlastnosti patří biokompatibilita, mechanická odolnost a pevnost. Proto je důležité vybírat materiály, které tyto všechny vlastnosti zahrnují. Mezi ně patří kovy, jako je titan a dvě jeho slitiny s tantalem a niobem. Z nich se vytváří kontaktní plocha, která přiléhá na tkáň, a přívodní kabely, které tyto elektrody spojují s generátorem. Dalším materiálem, který se používá jsou polymery (pro nás známější plasty). Vyrábějí se z nich různé držáky pro elektrody a izolace pro přívodní kabely. Zde je zapotřebí velmi velká odolnost proti poškození při manipulaci s nimi. Existují dva druhy elektrod – perkutánní a plošné elektrody.

**Perkutánní elektrody** mají válcovitý tvar, jejichž délka je 28 – 56 cm. Celá elektroda je tvořena z polymerové trubičky a až osmi kovových kroužků (zde je kontakt s tkání). Každý kontakt je 3 mm dlouhý a mezi sebou jsou jednotlivě vzdáleny 6 mm. Jednotlivé kontakty jsou označovány 0-1-2-3 směrem od hrotu. Každý kontakt je připojen k ohebnému izolovanému vodiči uvnitř trubičky. Průměr takovéto válcovité elektrody je přibližně 1,3 mm. Konfigurace 4-pólové elektrody může být kvadrupolární (aktivní 4 elektrody, minimálně jedna pozitivní a jedna negativní), bipolární (aktivní 2 elektrody, jedna aktivní, jedna negativní) a unipolární (jedna elektroda negativní, pozitivní pouzdro). Výhoda těchto elektrod je snadné zavádění na požadované místo, není zapotřebí chirurgický zákrok. Nevýhoda je možné posunutí elektrody při pohybech pacienta a horší energetická účinnost (při přenosu proudu) s porovnáním s chirurgickými elektrodami [1].



**Obr. 13** Ukázka perkutánní elektrody [1]

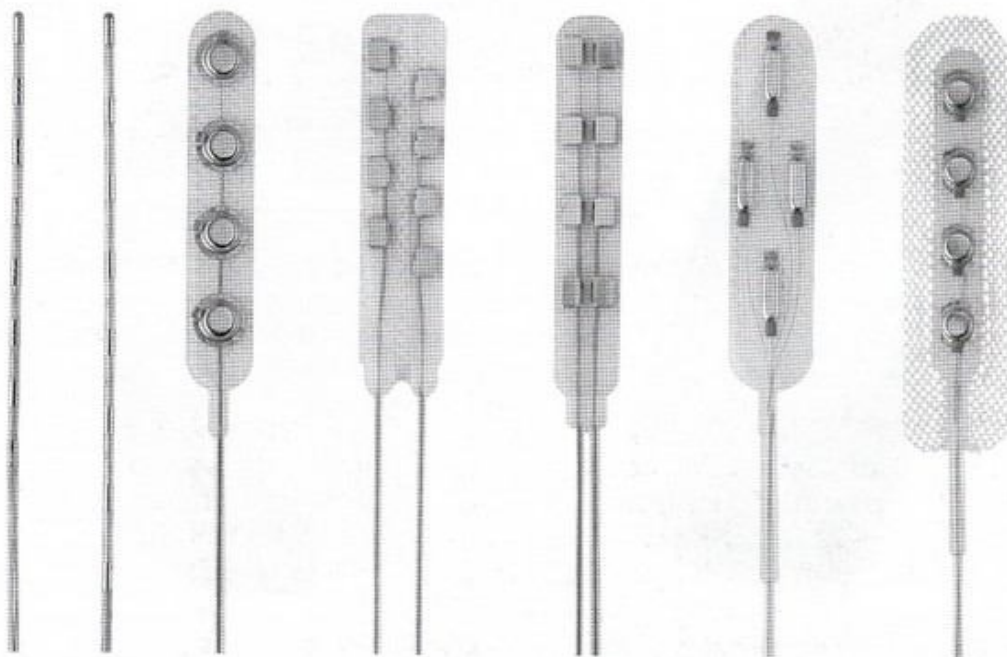
**Plošné elektrody, nazývané chirurgické,** jsou dalším typem používaných elektrod pro neuromodulaci. Jsou tvořené z polymerového pásku, ve kterém jsou uloženy (na jedné straně) kovové kontakty. Dnes se spíše používají kontakty s pravoúhlým tvarem o velikosti 8 x 40 mm. Tyto elektrody mají 4 nebo 8 kontaktů v jedné řadě nebo 2 x 4, 2 x 8 kontaktů ve dvou řadách. Nevýhodou je nutné chirurgické zavádění elektrody na požadované místo, výhodou je větší energetická účinnost než u předchozího typu elektrody a menší šance dislokace (posunutí) elektrody [1].



**Obr. 14** Ukázka chirurgické implantabilní elektrody [1]



**Obr. 15** Ukázka chirurgické implantabilní elektrody s osmi kontakty (tzv. oktalové)[1]



**Obr. 16** Ukázka různých druhů perkutánních a chirurgických elektrod [1]

Samotné spojení elektrody s generátorem (IPG) se provádí pomocí **propojovacího kabelu**. Musí být velmi odolný proti mechanickému poškození a musí splňovat biokompabilitu. Vyrábí se v různých délkách (10, 25, 40, 51, 66cm), které se volí podle potřeby [1].



**Obr. 17** Ukázka propojovacího kabelu pro propojení IPG s elektrodou [1]

### 6.3 Programátory

Dalším důležitým zařízením pro neuromodulaci jsou tzv. programátory. Pomocí těchto programátorů se programují generátory pro neuromodulaci, kde se nastavují parametry používané při stimulaci. Přenos dat do IPG probíhá bezdrátovou cestou. Proto je důležité implantovat IPG do hloubky 1,5 – 2 cm pod povrch kůže, aby byla dobrá telemetrická komunikace mezi těmito přístroji. Existují dva druhy – lékařský programátor a patientský programátor.

**Lékařský programátor** má lékař, který naprogramuje parametry stimulace a určí nejvhodnější stimulační program. Tento programátor obsahuje spoustu funkcí narozdíl od patientského programátoru. Má grafický displej, zpracované menu a jednotlivé záložky, pod kterými se ukrývají různé programovatelné funkce. Jsou zde uvedeny informace o pacientovi, jednotlivých kontaktů u elektrody a také základní parametry – amplituda, frekvence a šířka impulsu. Může zde volit, kolik elektrod bude použito při stimulaci, nastavuje zde polarizaci impulsu. V podstatě povoluje pacientovi možnosti, které pak bude moci používat na jeho patientském programátoru [1], [2].



**Obr. 18** Ukázka lékařského programátoru [1], [18]

**Pacientský programátor** obdrží pacient. Ten obsahuje základní tlačítka, některé obsahují i malý displej pro základní zobrazení informací daných parametrů. Tento programátor potom používá pacient k nastavování parametrů podle své potřeby. Záleží

pouze na lékaři, jaké možnosti pacientovi dovolí. Obvykle zde pacient může nastavovat amplitudu, frekvenci, šíři impulsu a v neposlední řadě vypnutí a zapnutí přístroje. Bývá napájen běžnou 9V baterií, která se po vybití může vyměnit [1],[2].



**Obr. 19** Ukázka různých patientských programátorů, jeden je s displejem, další bez displeje pro nastavování dvou elektrod a poslední pro nastavování jedné elektrody [2]

## 7 Základní konfigurace externího generátoru

Jak už bylo naznačeno v předešlém odstavci 6.1, externí generátor pro neuromodulaci se používá jako trial systém (odzkoušení zavedených elektrod). Při zkušebním období si pacient nastavuje a zkouší nejvhodnější program (parametry), který má nejlepší účinky při tlumení bolesti. Protože tento generátor (programovatelný) používá pro určení nejlepšího programu (nejlepších parametrů – amplituda, frekvence, šíře impulsů) sám pacient, musí splňovat určitá kritéria.

Pacient nemusí rozumět technice, proto ovládání takového přístroje musí být jednoduché (přehledné) – musí zde být nějaká světelná signalizace (indikace) vybraného programu. Druhou věc, kterou pacient bude moci dělat je to, že bude přístroj vypínat a zapínat. Protože daný externí generátor bude mít bateriové napájení (pacient má generátor u sebe), musí mít indikaci o stavu nízkého napětí při určitém vybití akumulátoru pod určitou úroveň. Dalším kritériem je bezpečnost daného generátoru. Protože generátor je připojen pomocí kabelu a elektrody k tělu pacienta (galvanické spojení), nesmí dojít k průniku nebezpečného napětí. Generátor musí mít obal (kryt) takový, aby daného pacienta před případným nebezpečím ochránil. Aby do generátoru šlo ukládat jiné a nové stimulační programy, musí mít rozhraní k připojení počítače (PC).

Z předešlého odstavce tedy můžeme říci, že externí generátor musí splňovat tato kritéria:

- Jednoduchost ovládání přístroje (indikace vybraného programu)
- Na přístroji bude vypínač pro vypnutí/zapnutí přístroje (odpojení od baterie)
- Přístroj bude mít bateriové napájení
- Indikace (informovanost) o nízkém stavu napětí baterie
- Připojení k počítači (PC)
- Bezpečnost přístroje

Jak už víme, každému pacientovi vyhovují jiné parametry impulzů (šíře impulzu, perioda impulzu, velikost amplitudy) při tlumení bolesti, proto generátor musí splňovat určitý rozsah nastavovaných parametrů (šíře a perioda impulzu). Generátor bude generovat pravoúhlé impulzy s možností nastavování jejich hodnot (amplituda, šíře impulzů, frekvence) s určitým krokem. U míšní stimulace (nejpoužívanější) se používají hodnoty napětí 0 – 10V, šíře impulzů 60 – 450  $\mu$ s a frekvence 2 – 150Hz.

Pro náš generátor použijeme rozsah šíře impulzů (60 – 450  $\mu$ s) i rozsah frekvence (2 – 150Hz) jako je u míšní stimulace. Velikost amplitudy musíme volit podle zatížitelnosti D/A převodníku, závisí na napájecím a referenčním napětí D/A převodníku. V našem případě referenční napětí bude 2,5V, tudíž maximální výstupní napětí bude také 2,5V. Samozřejmě výstupní napětí se dá volit podle potřeby volbou jiného napájecího a referenčního napětí. Předpokládaná hodnota zátěže, kam budou posílány impulzy o určité amplitudě, je přibližně 1000 $\Omega$ .

Hodnoty používané pro stimulaci externím generátorem:

- Šíře impulzů nastavitelná v rozmezí 60 - 450 $\mu$ s
- Opakování impulzů s nastavitelným rozmezí 2 - 150Hz
- Amplituda impulzu v rozmezí 0 – 2,5V
- Odhadovaná hodnota zátěže je 1000 $\Omega$

## 8 Blokový návrh externího generátoru

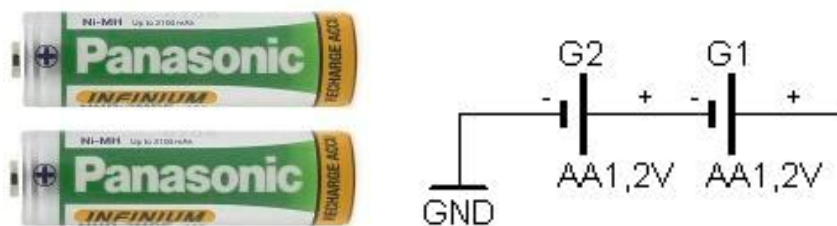
Nyní máme popsany externí generátor, jak by měl vypadat a jaké hodnoty bude generovat. Následovně si popíšeme z jakých částí (bloků) se daný generátor bude skládat (viz Obr.33). Jednou z nejdůležitějších částí bude mikrokontrolér, který bude vše řídit. Převod z digitálního signálu na analogový bude obstarán D/A převodníkem, za kterým bude zapojen koncový stupeň. To vše bude napájeno z bateriového zdroje, který bude hlídán indikací nízkého napětí. Nahrávání nových programů do mikrokontrolérů z počítače bude obstaráno komunikací RS232.

### 8.1 Napájení

#### 8.1.1 Baterie

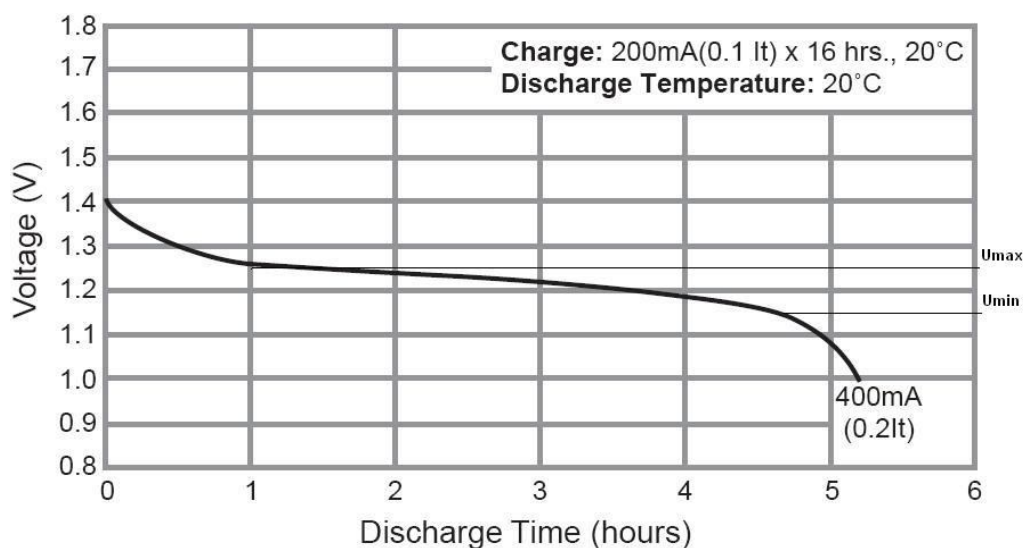
Protože náš externí generátor bude mít bateriové napájení, použijeme jako zdroj napájení (elektrická energie) dva akumulátory typu AA značky Panasonic Infinium (viz. Obr.20).

Jedná se o akumulátory typu NiMH, které jsou běžně dostupné. Velkou výhodou je to, že si udržují stálou energetickou kapacitu a mají velmi nízké samovolné vybíjení, tj. nedochází k velkým ztrátám náboje. Tyto akumulátory se na rozdíl od běžných NiMh akumulátorů dodávají v nabitém stavu. Disponují zajímavou vlastností, jako je spolehlivost a stabilita po celou dobu své dlouhé životnosti. Jejich svorkové napětí se pohybuje okolo 1,2V a kapacita je 2100mAh. Tento typ akumulátorů na jedno nabití při spotřebě našeho generátorů vydrží přibližně 120 hodin (5 dnů).



**Obr. 20** Ukázka používaných akumulátorů a jejich zapojení

Po odpojení akumulátorů z nabíječky disponují napětím až 1,4V, potom napětí rychle klesne na 1,25V. Následně pomalu klesá na 1,15V a poté prudce padá dolů (viz. Obr.21). Pro správnou funkčnost budeme využívat napětí od  $U_{\max}=1,25V$  do  $U_{\min}=1,15V$  (viz. Obr.21). Tyto akumulátory se zapojí do sériového zapojení, tudíž získáme napětí v rozmezí 2,3 – 2,5V.

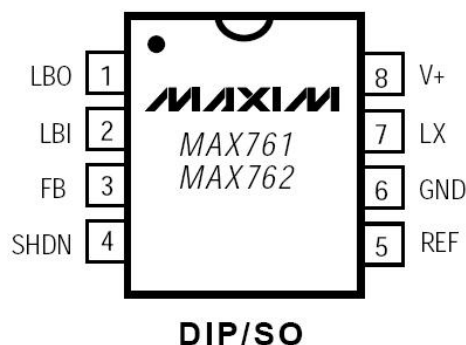


**Obr. 21** Vybíjecí charakteristika akumulátoru Panasonic [22]

### 8.1.2 Zvyšující měnič

Pro napájení komponentů, jako je mikrokontrolér, D/A převodník a jiné prvky, je zapotřebí 5V. To zajistíme zvyšujícím DC/DC měničem (Step-Up DC-DC Converter) MAXIM 761 (Obr.22). Velkou výhodou tohoto obvodu je účinnost, která se pohybuje kolem 86%. Pro nás je velmi výhodné jeho jednoduchost zapojení. Tento obvod poskytuje vysokou účinnost v širokém rozsahu dodávaných proudů, poskytuje proud až 150mA a to díky používání systému, který v sobě obsahuje pulzně frekvenční modulaci (PFM – pulse-frequency modulation) a pulzně šířkovou modulaci (PWM – pulse-width modulation).

Výstupní napětí obvodu MAX761 je přednastaveno na 12V. Vstupní napětí se nastavuje v rozsahu 2 – 16,5V [21]. V našem případě jsou použity dva externí rezistory ( $R_1$ ,  $R_2$ ) pro nastavení výstupního napětí  $U_{\text{out}} = 5V$ , kde vstupní napětí  $U_{\text{in}}$  bude z akumulátorů 2,3 až 2,5V.



**Obr. 22** Ukázka používaného obvodu MAX761 [21]

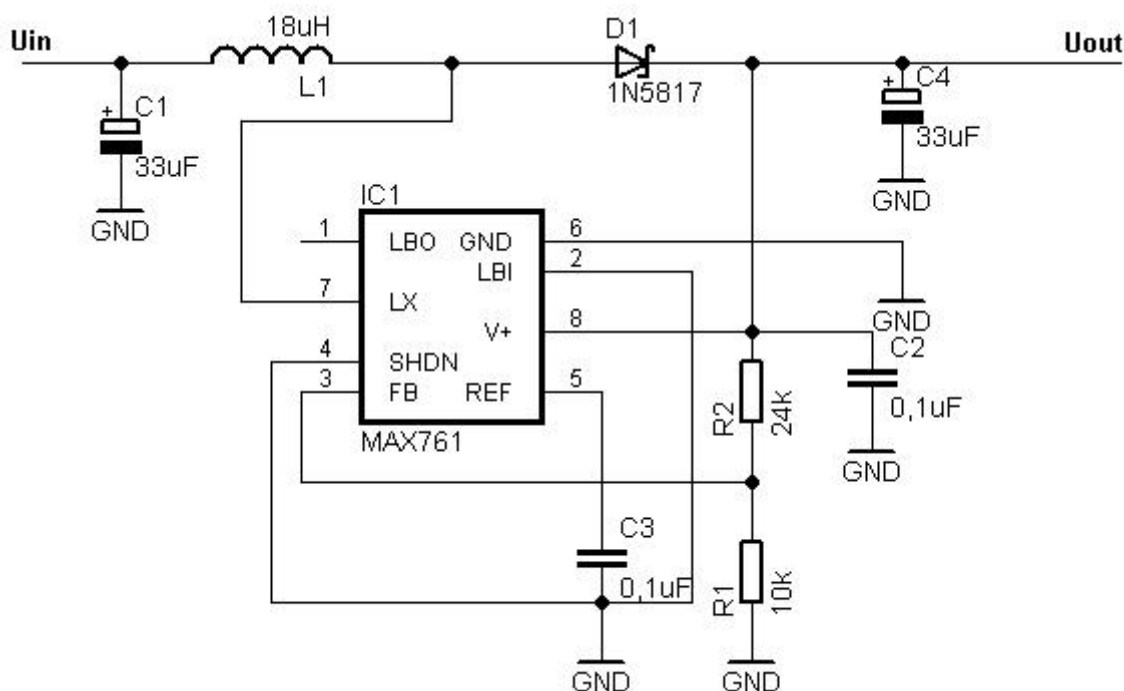
### Výpočet R1 a R2 – nastavení výstupního napětí na 5V:

Nastavení výstupního napětí 5V se provede odpory R1 a R2. Odpor R1 je zvolen  $10\text{k}\Omega$  z rozmezí  $10 - 250\text{k}\Omega$  (čím větší R, tím menší proud). Poté podle vztahu 1 vypočteme R2 [21]:

$$R_2 = R_1 \cdot \left( \frac{U_{out}}{U_{ref}} - 1 \right) = 10\text{k} \cdot \left( \frac{5}{1,5} - 1 \right) = 23,3\text{k}\Omega \text{ (zvolíme } 24\text{k}\Omega), \quad (1)$$

kde  $U_{out}$  je naše požadované výstupní napětí,  $U_{ref}$  je referenční napětí uvnitř obvodu, který má hodnotu 1,5V.

Ostatní prvky (součástky) v daném zapojení s tímto obvodem jsou pevně dány výrobcem v katalogu [21]. Schéma zapojení s použitým obvodem MAX761 je uveden na Obr.23.



**Obr. 23** Schéma zapojení obvodu MAX761 jako DC/DC měnič [21]

Protože z měniče vychází signál, který v sobě nese rušení a mohlo by to vadit digitálním obvodům jako je mikrokontrolér, připojíme na výstup napájení odrušovací filtr, který tento rušivý signál odfiltruje. Odrušovací filtr LC je tvořen tlumivkou L2 (cívkou) a kondenzátorem C13 (viz. Obr. 25). Hodnoty těchto součástek by se měly volit podle odzkoušení, protože záleží na provedení desky plošného spoje a jiných faktorech rušení (prostředí, kryt přístroje, atd.). Ke vstupu napájení jednotlivých integrovaných obvodů můžeme zapojit ještě blokovací kondenzátory. Hodnoty kondenzátoru se volí okolo 100nF.

## 8.2 Doplnující bloky k napájení

Pro vypnutí a zapnutí přístroje slouží vypínač. Zároveň nám slouží pro vypnutí stimulačního programu. Dalším prvkem bude indikace zapnutí nebo vypnutí přístroje. Použijeme k tomu led diodu LED2 (HLMP-K150).

Kvůli funkčnosti a informovanosti zde bude zabudována indikace o stavu nízkého napětí akumulátoru. Minimální napětí, které můžeme přivést na DC/DC měnič je 2 V. V našem případě nastavíme prahovou hodnotu napětí na  $U_{TH} = 2,3V$ . Při nižším napětí než 2,3V se nám rozsvítí indikace o nízkém stavu napětí. Díky tomu nedojde k úplnému vybití baterie a budeme včas upozorněni na včasné dobíjení či výměnu baterie. Provedeme to použitím operačního zesilovače (zapojení jako komparátor) LM393N [27], kde na jeho výstup je připojena led dioda LED1 (HLMP-K150). Na invertující vstup je připojen trimr P1, kterým se nastaví požadované napětí, při kterém se nám indikace aktivuje. K neinvertujícímu vstupu bude připojen zdroj referenčního napětí LM336–2,5V (dodává napětí 2,5) [26] (IC6), který pomocí odporového děliče upravíme na 0,8V. Zapojení daného obvodu je na Obr.25.

Daný operační zesilovač nám bude sloužit jako komparátor (viz. Obr.24). Na neinvertující vstup budeme mít připojeno po úpravě referenčního napětí  $U_2 = 0,8V$ . Na invertující vstup OZ je přivedeno napětí  $U_1 = 0,8V$  při  $U_{min} = 2,3V$ . Při  $U_1 \geq 0,8V$  bude komparátor uzavřen, LED1 bude zhasnuta. Při  $U_1 < 0,8V$  (čili  $U_1 < U_2$ ) se komparátor otevře a LED1 se rozsvítí (indikace nízkého napětí).

### Výpočet R4, R18, R19 – zvolení $U_2$ na komparátoru (Obr.24):

Napětí na LM336 je  $U_d = 2,5V$ ,  $I_d = 0,05mA$ , proud  $I = 1mA$ . Napětí  $U_2 = U_{R19}$  je nastaveno pomocí odporového děliče na 0,8V. Potom  $U_{R18} = 1,7V$  a  $U_{R4} = 2,5V$ . Potom vypočítáme R podle vztahu:

$$R_4 = \frac{U - U_d}{I} = \frac{5 - 2,5}{0,001} = 2,5k\Omega \text{ (zvolíme 2,4k}\Omega\text{)} \quad (2)$$

$$R_{18} = \frac{U_{R18}}{I_d} = \frac{1,7}{0,05 \cdot 10^{-3}} = 34k\Omega \text{ (zvolíme 33k}\Omega\text{)} \quad (3)$$

$$R_{19} = \frac{U_{R19}}{I_d} = \frac{0,8}{0,05 \cdot 10^{-3}} = 16k\Omega \quad (4)$$

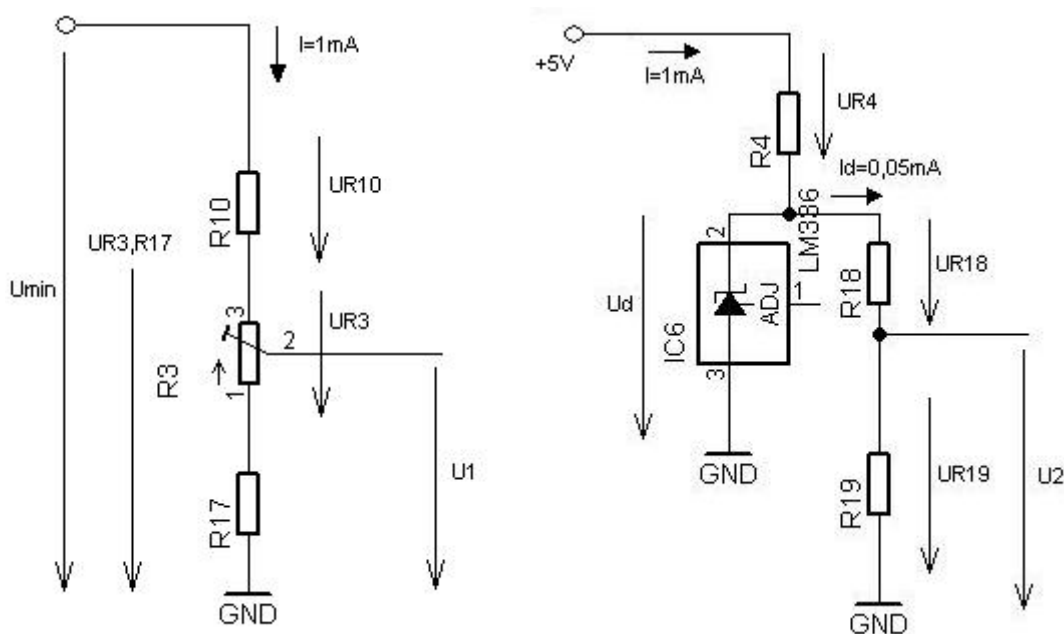
### Výpočet R3, R10, R17 – zvolení $U_1$ na komparátoru (Obr.24):

Proud jsme si zvolili  $I = 1mA$ . Protože je zapotřebí napětí  $U_1 = 0,8V$  při  $U_{min} = 2,3V$ , je zvoleno napětí  $U_{R10} = 1,4V$ ,  $U_{R3} = 0,2V$  a  $U_{R17} = 0,7V$ . To znamená, že trimrem  $R_3$  se bude ladit napětí  $U_{R3}$  v rozmezí 0,2V. Tím máme zaručenou dostatečnou přesnost ladění  $U_1$  v rozmezí 0,7 až 0,9V. Odporů R vypočteme podle vztahu :

$$R_{10} = \frac{U_{R10}}{I} = \frac{1,4}{0,001} = 1,4k\Omega \quad (5)$$

$$R_3 = \frac{U_{R3}}{I} = \frac{0,2}{0,001} = 200\Omega \quad (6)$$

$$R_{17} = \frac{U_{R17}}{I} = \frac{0,7}{0,001} = 700\Omega \text{ (zvolíme } 680\Omega) \quad (7)$$



**Obr. 24** Zapojení k výpočtu rezistorů a nastavení  $U_1$  a  $U_2$

### Výpočet R5, R6 :

Napětí v propustném směru LED diody je  $U_d = 1,6V$ , proud diodou v propustném směru  $I=1mA$ . LED1 je spínaná obvodem LM393 [27], jehož výstup je tvořen kolektorem tranzistoru. Na něm je napětí  $U_{TR}=0,8V$ . U výpočtu  $R_6$  můžeme toto napětí zanedbat. Potom rezistory vypočteme následujícím způsobem:

$$R_5 = \frac{U_{cc} - U_d - U_{TR}}{I} = \frac{5 - 1,6 - 0,08}{1 \cdot 10^{-3}} = 3,32k\Omega \text{ (zvolíme } 3,3k\Omega) \quad (8)$$

$$R_6 = \frac{U_{cc} - U_d}{I} = \frac{5 - 1,6}{1 \cdot 10^{-3}} = 3,4k\Omega \text{ (zvolíme } 3,3k\Omega) \quad (9)$$

**Výsledné schéma zapojení napájení a indikace (Obr.25):**



až pod  $\Delta f_{\text{osc}} < 5\%$ . Tato nepřesnost nám není na škodu. Mikrokontrolér bude sloužit pouze pro generování impulsů, tudíž vyřadíme (pomocí registrů) přerušení. [16], [20]. Další vlastnosti mikrokontroléru [20]:

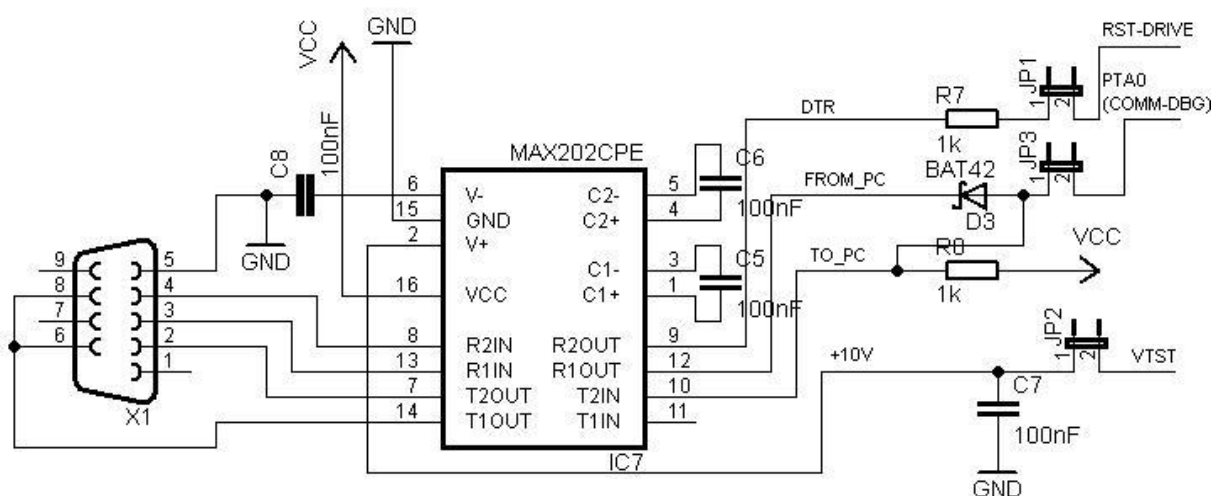
- Obsahuje FLASH paměť 4kB
- 128B paměti RAM
- Dvoukanálový IC/OC/PWM čítač/časovač
- 8 bitový A/D převodník
- 6 vstupů přerušení od klávesnice
- Kontrola správné funkce programu, detekce nízkého napětí, detekce neplatné instrukce, detekce neplatné adresy
- Velmi malý příkon, plně statická funkce (pracuje od 0 Hz hodinového taktu), několik úsporných módů

Mikrokontrolér bude na jeho 8 bitové výstupní bráně generovat binární kódy. Ty nám budou reprezentovat parametry požadovaného stimulačního programu (šířka a perioda impulsu), který si navolíme. Takto binární kódy se pošlou do D/A převodníku, kde dojde ke konverzi na analogové napětí s požadovanými parametry (frekvence, šířka impulsu, amplituda). Díky tomu máme zaručeno nastavování impulsů (frekvence, šířka impulsu, amplitudy) elektronicky (digitálně). Vyhneme se tak možným závadám, které by mohlo vést používáním mechanických prvků

## 8.4 Komunikace s PC

### 8.4.1 Rozhraní RS232

Abychom mohli do mikrokontroléru nahrávat nové programy, musíme použít rozhraní, které nám to umožní. Pro komunikaci s mikrokontrolérem je použito sériové rozhraní RS232. Vyjdeme ze standardního zapojení výrobce využívající obvod MAX202 (IC7, viz. Obr. 27), který nám převádí standardní sériovou linku na poloduplexní signál pro mikrokontrolér. [23,24] .



**Obr. 27** Rozhraní RS232, spojení mikrokontroléru s PC [23]

Pro připojení kabelu z počítače je použit sériový konektor X1 (viz. Obr.27). Použité kapacity C5, C6, C7, C8 slouží pro napěťový měnič. Sériový signál (datový) FROM\_PC je veden do obvodu drátového AND (tvořený D3, R8), kde se vytvoří poloduplexní sériový signál COMM\_GBG. Ten je přiváděn na mikrokontrolér (PTA0) a zároveň je pomocí vysílače T1 obvodu IC7 veden zpět do PC. Díky tomuto zapojení máme obsazen pouze jediný vývod MCU.

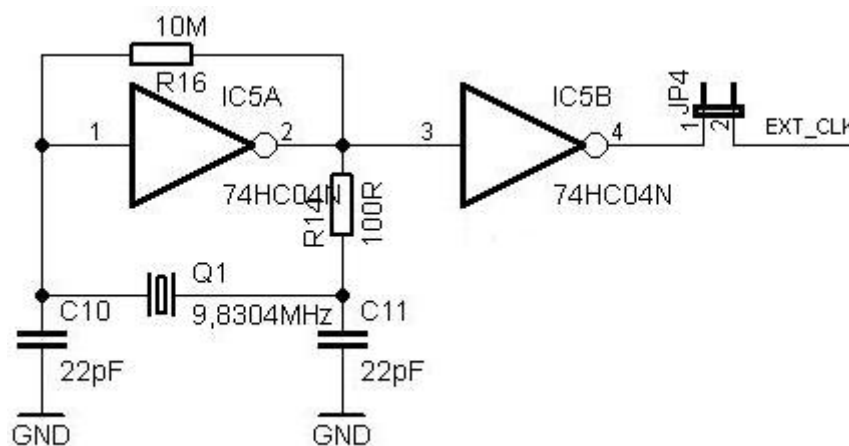
Dále se využívá signál DTR, který nám umožní resetování mikrokontroléru přímo z PC. Pokud se aktivuje DTR, RESET mikrokontroléru se uvolňuje, deaktivací DTR se mikrokontrolér resetuje. Tento signál je veden přes R7 a T1 (tvoří invertor s otevřeným kolektorem) na RST mikrokontroléru.

Obvod MAX202 se využívá i jako generátor napětí 10V. Z tohoto napětí se vytváří pomocí R15 signál VTST. VTST slouží pro přepnutí MCU do MONITOR MODE (vytváření a ukládání programů) pomocí JP2 (pokud je spojen) [23, 24].

### 8.4.2 Generátor hodin

Použití MCU je vybaven vnitřním generátorem hodin 12,8MHz, ale pro běh v MONITOR MODE je zapotřebí externí generátor hodin (Obr.28). Použijeme proto jednoduchý, výrobcem doporučený, krystalový oscilátor, který nám bude generovat signál s kmitočtem 9,8304MHz [23, 24].

Kvůli ceně je to řešeno krystalovým oscilátorem Q1 zapojeným s obvodem 74HC04 v klasickém zapojení s invertorem IC5A (spolu s Q1, R14, R16, C10, C11). Signál z oscilátoru je veden na druhý invertor IC5B, kde se dotvaruje. Po dotvarování vede signál EXT\_CLK přes propojku JP4 na odpovídající vstup MCU (PTA5). Touto propojkou můžeme v případě potřeby oscilátor od MCU odpojit. Všechny hodnoty součástek jsou voleny podle doporučení výrobce [23, 24].



Obr. 28 Krystalový oscilátor, generátor hodin [23]

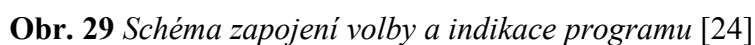
### 8.4.3 „Monitor mode”

Mikrokontroléry HC08 Nitron obsahují funkci pro programování přímo v aplikaci (ICD – in circuit development). Díky tomu můžeme programovat, vyvíjet software přímo v aplikaci a nemusíme daný MCU programovat zvlášť. Jediné co musíme udělat je to, že přepneme MCU do monitor mode.

Navolení **MONITOR MODE**: Pokud budeme chtít naprogramovat (nahrát do paměti flash) nový program, musíme propojit JP1 – na PTA3 je přiveden signál DTR ze sériového

Navolení **USER MODE**: Pokud budeme mít naprogramováno, přepneme MCU do user mode a náš externí generátor bude připraven k použití. Provedeme to rozpojením JP2 (navolení user mode) a JP1. Ostatní propojky (JP3, JP4) můžeme nechat stejně jako v monitor mode, popřípadě odpojit. Nakonec náš MCU zresetujeme propojením JP5 (spojení 2 a 3) a následné vrácení (spojení 1 a 2). Poté již můžeme generátor využívat. [20, 24].

Protože externí generátor má být jednoduchý a přehledný pro uživatele, použijeme pro volbu stimulačního programu tlačítko. V mikrokontroléru budou nahrány (naprogramovány) stimulační programy (v našem případě 2, můžeme zvolit větší počet), který si budeme volit stlačením příslušného tlačítka. Protože si nemusíme pamatovat jaký stimulační program máme právě navolený, bude zde indikace led-diodou (LED3, LED4) příslušného programu.



38

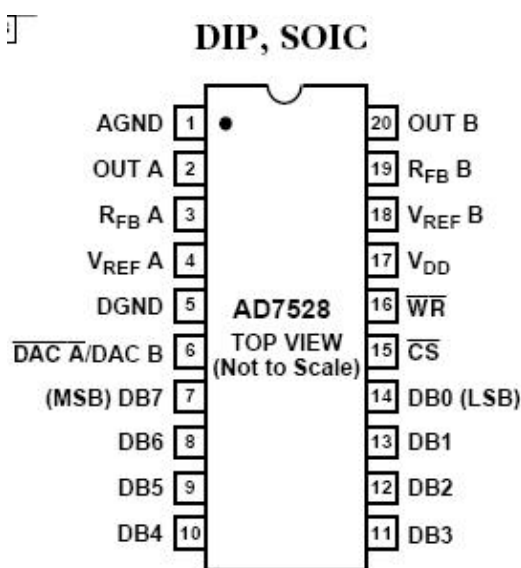
Indikace příslušného programu je provedena led diodami, které jsou připojeny k MCU. LED jsou zapojeny se společnou anodou (anoda připojena na Vcc) a jsou buzeny log. 0 z mikrokontroléru. LED3 je zapojena na PTA1 a LED4 na PTA3. Led diody zvolíme jako nízko výkonové. Ostatní hodnoty součástek (R9, R11, R12, R13) jsou voleny podle výrobce [23, 24].

## 8.6 D/A převodník

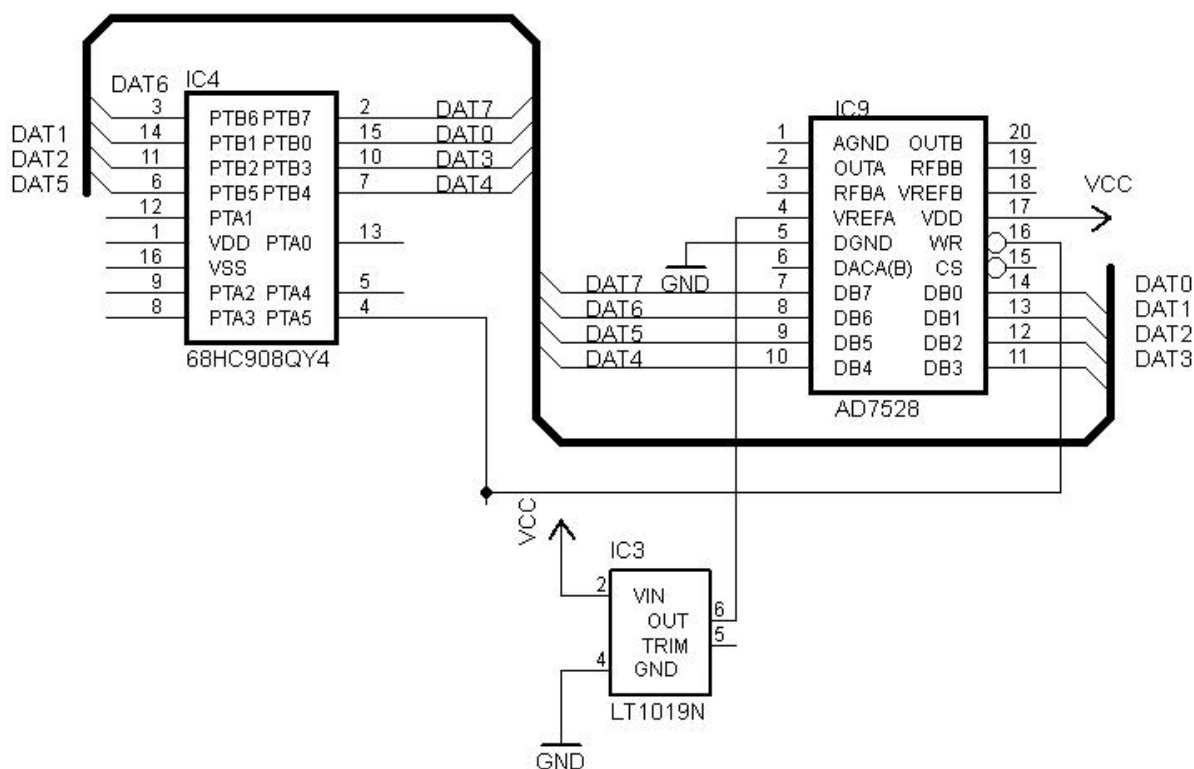
Pro převod 8 bitového kódu (reprezentuje náš stimulační program) na analogové napětí je použit 8 bitový CMOS duální převodník AD7528 od firmy Analog Devices (viz. Obr.30). Díky použití D/A převodníku bude úprava amplitudy řešena elektronicky a nemusí se nastavovat mechanicky (například potenciometrem), kde by toto řešení vedlo ke zbytečné složitosti a snadnější závadě.

U tohoto převodníku vstupují data (8 bitový kód na DB0-DB7) do vyrovnávací paměti (Input Buffer). Data se dále přenáší do jedné ze dvou datových záchytek (Latch) přes společný 8-bit TTL/CMOS kompatibilní vstupní port. Ovládací vstup DACA/DACB určuje, do kterého DAC se data načtou (na výběr DAC A a DAC B). Nám bude stačit pouze jeden výstup z DAC A. Signál WR nám řídí zápis dat. Jestliže na WR bude nízká úroveň, výstup reaguje na přivedený data DB0-DB7 na vstupu (write mode). Jestliže na WR bude vysoká úroveň, Latch zachová údaje, které byly přítomny na DB0-DB7 těsně před vysokou úrovní a ta se objeví na výstupu (hold mode). Samotný DAC obsahuje síť R-2R odporů, které nám převedou paralelně přivedený binární kód na klasické analogové napětí [25].

Tento převodník může být napájen 5 nebo 15V a referenční napětí můžeme volit do 10V. V našem případě použijeme napájecí napětí 5V a referenční napětí zvolíme podle toho, jakou chceme velikost výstupního napětí. Jako zdroj referenčního napětí je použit integrovaný obvod LT1019CN8 [29] (viz. Obr.31) od firmy Linear Technology. Tento obvod nám bude dodávat stabilizované napětí  $U_{REFA} = 2,5V$ . Výsledné zapojení D/A převodníku a mikrokontroléru je uvedeno na Obr.31.



Obr. 30 Ukázka pouzdra D/A převodníku AD7528 [25]



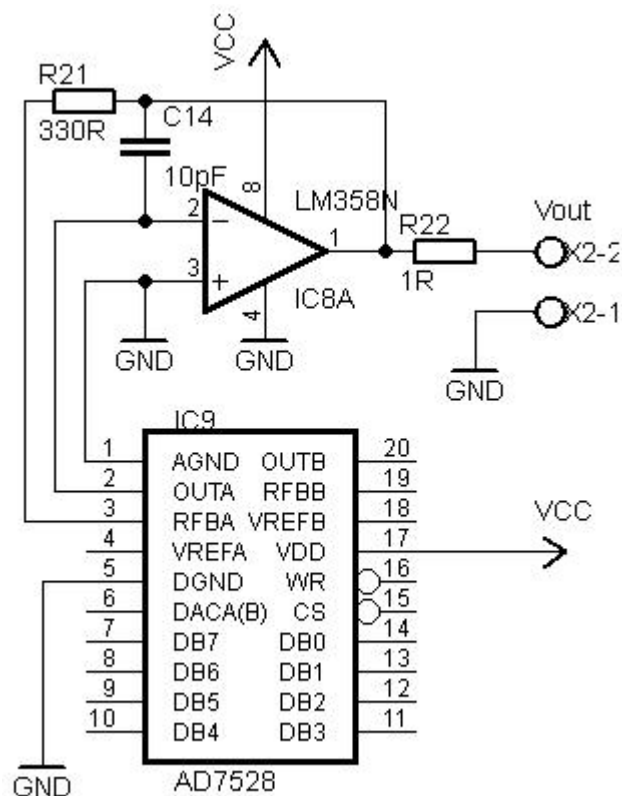
Obr. 31 Zapojení D/A převodníku s mikrokontrolérem

## 8.7 Koncový stupeň

Výstup z D/A převodníku je vyveden přímo z DAC, který je tvořen systémem R-2R. Tento výstup není nijak opatřen proti zkratu a navíc proudem, který bude odebírán, nemůžeme tento výstup zatížit. Předpokládaná zátěž je přibližně  $Z=1000\Omega$ , tudíž při výstupním napětí  $U_{AMP} 2,5V$  by byl odebírán proud  $I_{AMP}=2,5mA$ .

Proto na výstup D/A převodníku je zapojen koncový stupeň, který nám vytvoří ochranu proti zkratu a zároveň bude moci být odebírán příslušný proud. Provedeme to zapojením zesilovačem LM358 [28], který je zapojen jako napěťový sledovač.

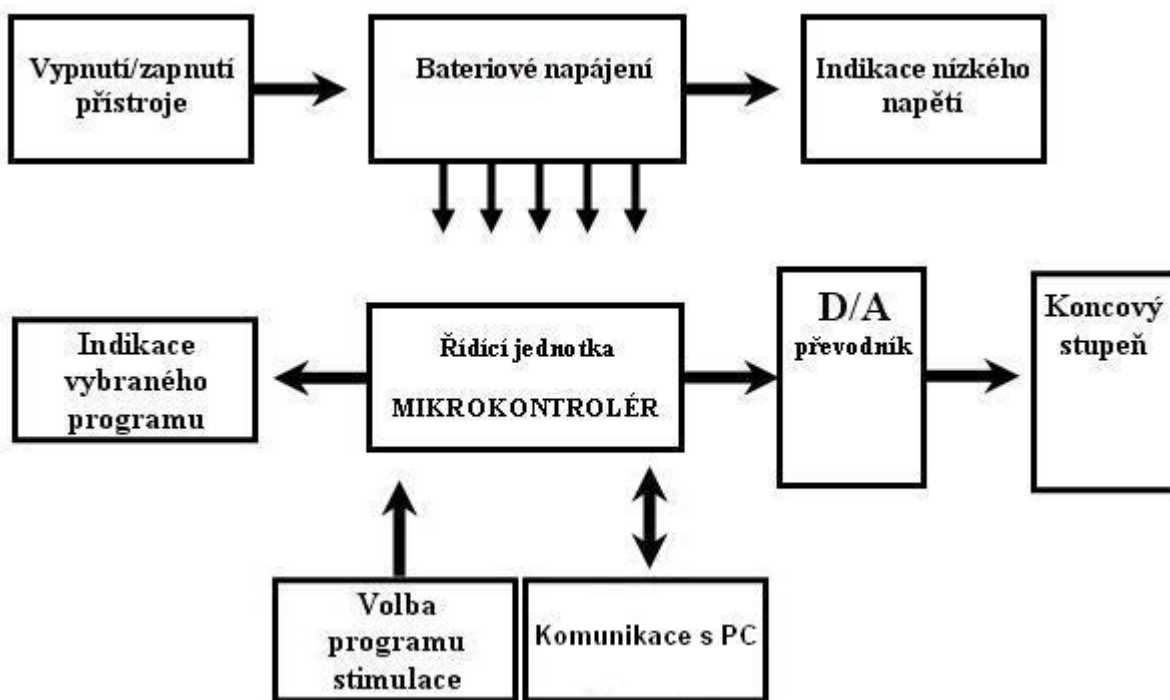
Podle katalogu D/A převodníku AD7528 [25] zapojíme do zpětné vazby R21 a C14. Hodnoty jsou voleny podle katalogového doporučení [25]. Na výstup obvodu LM358 je zapojen R22, který tvoří napěťový výstup proti zkratu. Výsledné zapojení koncového stupně je na Obr.32.



**Obr. 32** Zapojení koncového stupně k D/A převodníku

Z takto zapojeného koncového stupně mohou být využívány požadované impulzy (náš samotný naprogramovaný program), které jsou posílány pomocí elektrod na požadované stimulované místo.

Nyní jsme popsaly a navrhli jednotlivé bloky, ze kterých se náš programovatelný externí generátor bude skládat. Výsledné blokové schéma můžeme vidět na Obr.33 a konečné schéma zapojení takového generátoru je v příloze A.



Obr. 33 Výsledné blokové schéma externího generátoru pro neuromodulaci

## 9 Časové průběhy z generátoru

### 9.1 Proudové průběhy používané pro neuromodulaci

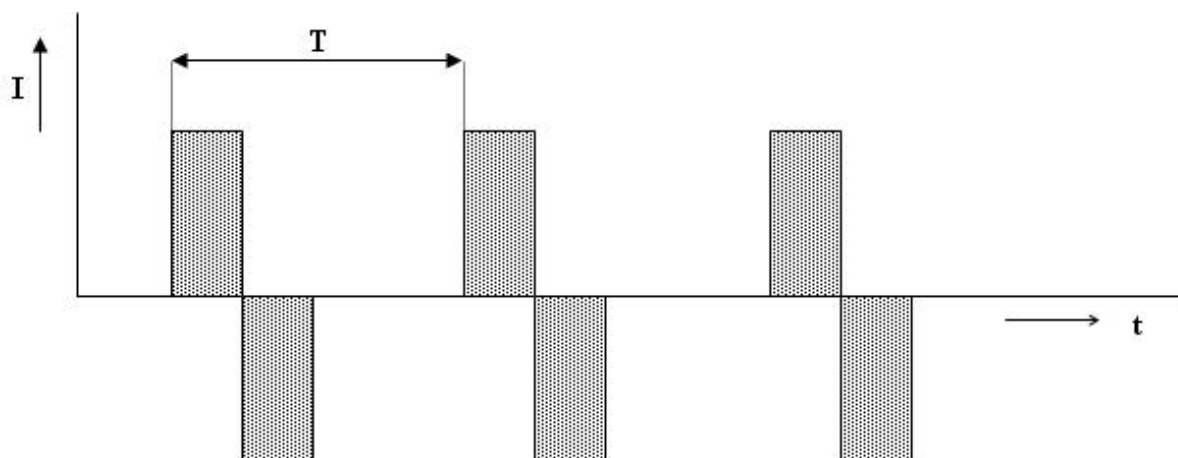
Pokud budeme působit stejnosměrným nebo střídavým proudem se stejnosměrnou složkou na lidskou tkáň, dochází k přemísťování iontů a nastává elektrolyza tkáň. Díky tomuto jevu může docházet po dlouhodobém působení k jejímu poškození. Toto poškození je závislé na velikosti a kmitočtu daného proudu.

K neuromodulaci se používají tvary a velikosti proudu takové, které nemohou způsobit žádné poškození a ani nezpůsobují elektrolyzu. Používané průběhy a hodnoty nám způsobují dráždivé účinky, které naopak pomáhají při neurostimulaci. V medicíně se například u elektrolyzy stejnosměrná složka v průbězích vyskytuje velmi často, ale musíme si uvědomit, že používaný signál se používá krátký čas, proto nezpůsobuje poškození tkáň.

U neuromodulace se používá signál i velmi dlouhou dobu, tudíž používáme průběhy proudů označované bifázické a nábojově vyvážené. Jedná se o průběhy, které mají stejný náboj (plochu) kladného i záporného impulsu v jedné periodě. Pokud tato podmínka bude splněna, účinky elektrolyzy se neprojeví [1].

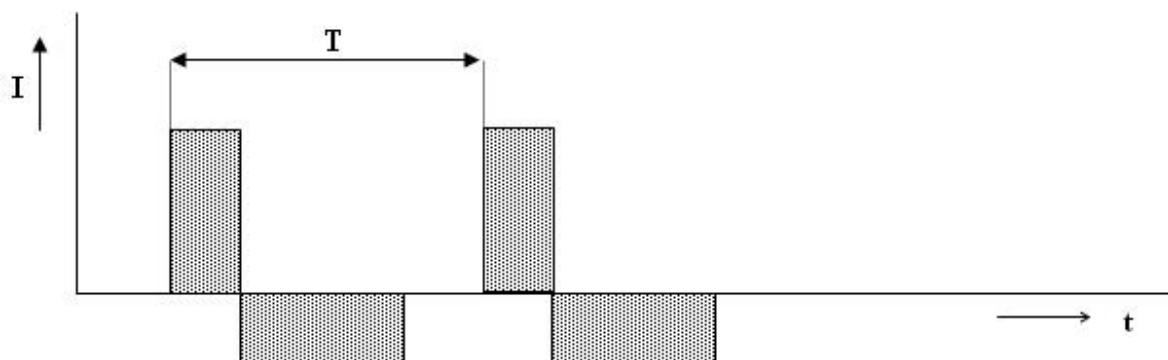
Základní výhodou bifázického průběhu je, že nemá stejnosměrnou složku a proto při dlouhodobém užívání nedochází k poškození tkáň vlivem elektrolyzy. Totéž platí pro nábojově vyvážený průběh.

Jestliže bude amplituda a šířka kladného i záporného impulsu stejná, říkáme tomu **bifázický průběh proudu**. Ukázku takového průběhu vidíme na obr. 34.



**Obr. 34** Bifázický průběh proudu [1]

Pokud bude amplituda kladného a záporného pulzu odlišná, ale plocha kladného a záporného impulzu v jedné periodě stejná, říkáme tomu **nábojově vyvážený průběh proudu** [1]. Ukázku takového průběhu vidíme na obr. 35.



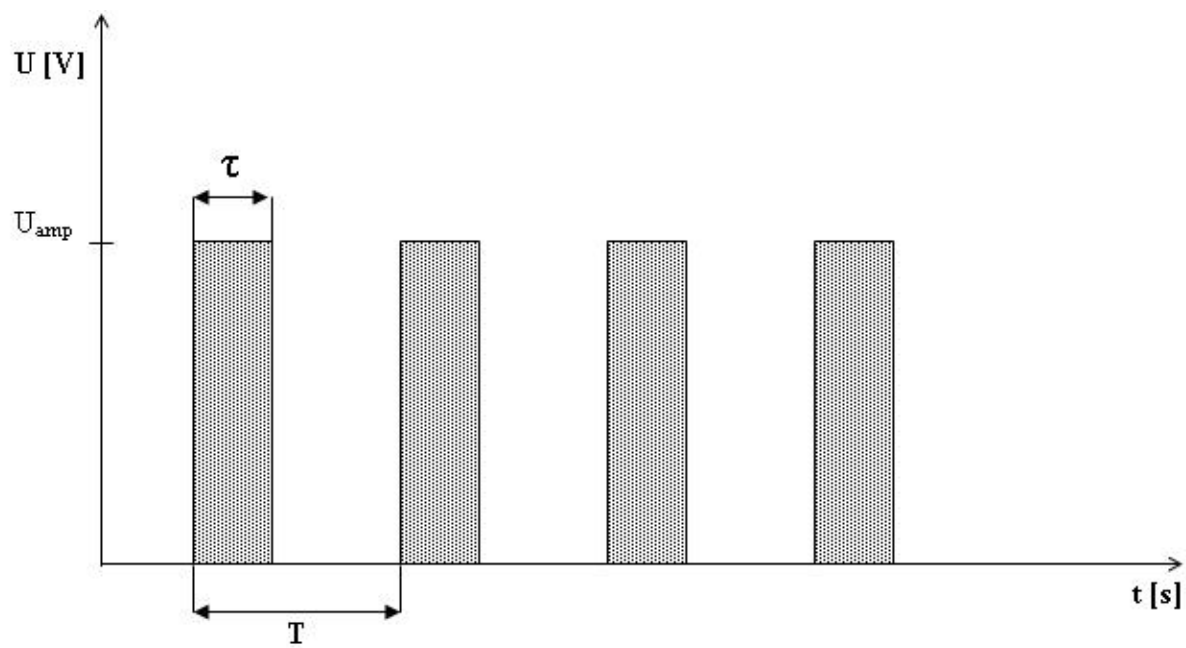
**Obr. 35** Nábojově vyvážený průběh proudu [1]

## 9.2 Průběhy generované z našeho generátoru

Generátor, který jsme nyní navrhli, bude generovat impulzy s určitými parametry. Protože se pro neuromodulaci používají většinou pravoúhlé impulzy, bude tento generátor generovat signál s tímto tvarem. Pro generování používáme mikrokontrolér, ve kterém jsou naprogramované dané programy s určitými parametry (šířka impulzu, perioda impulzu).

Jak vidíme z Obr.36, generátor generuje kladné impulzy, ale jejich amplituda je tak malá, že žádnou elektrolýzu nezpůsobují [16]. Navíc externí generátor je používán pouze krátkodobě.

Perioda daného impulzu probíhá tak, že se nejprve nastaví amplituda na  $U_{amp}$ , poté se čeká určitá doba  $\tau$ . Po uplynutí doby  $\tau$  se nastaví amplituda na 0V a následně se opět čeká určitá doba  $(T-\tau)$ . Nyní máme popsanou jednu periodu a za ní následuje sled dalších period a impulzů. Výsledný průběh generovaného signálu je uveden na Obr.36.



**Obr. 36** *Průběh napětí z našeho generátoru*

## 10 Závěr

Úkolem tohoto projektu bylo prostudovat a popsat neuromodulaci. V první fázi je zde vysvětlen princip vzniku bolesti a následně podstata působení neuromodulace. Jsou zde popsány a vysvětleny základní druhy použití, kde se neuromodulace používá a jakým způsobem na daný problém účinkuje. V našem případě jsme se zabývali neuromodulací elektrickým proudem (tzv. neurostimulace), kde jsou pomocí IPG (implantovaný generátor) nebo externího generátoru generovány elektrické impulzy a přiváděny na požadované místo pomocí různých elektrod. Neuromodulace má ještě jeden způsob aplikace, a to pomocí aplikací léčiv. Tento způsob je zde mírně naznačen.

V další části jsou zde vyjmenovány a popsány používané přístroje pro neurostimulaci. To jsou prostředky, od kterých se odvíjí cena používaného zákroku. Protože implantované generátory, elektrody a prodlužovací kabely jsou vyrobeny z velmi drahých a kvalitních materiálů (např. titan), jejich cena je velmi vysoká. Pohybuje se i v řádech statisíců. Proto použití této metody je vždy velmi zvažováno a používá se jako poslední možný způsob při léčbě bolesti či jiných problémů.

V další části jsme se zaměřili na návrh externího generátoru pro neuromodulaci. Stanovili jsme základní konfiguraci takového generátoru, z níž jsme vycházeli při návrhu externího generátoru. Generátor musí být jednoduchý na ovládání, musí mít bateriové napájení a nesmí být v žádném případě nebezpečný pro pacienta. Daný generátor má jako základní část mikrokontrolér, který nám generuje stimulační impulzy s určitými hodnotami – šíře impulzu s určitou frekvencí.

Navržený přístroj slouží jako programovatelný externí generátor, který nám generuje pravoúhlé impulzy využívající se v neuromodulační technice. Ty slouží pro odzkoušení zavedených elektrod. Zároveň nám tento generátor poslouží k vybrání nejvhodnějšího stimulačního programu, který bude následně nahrán do implantovaného generátoru (IPG).

Tento program si volí sám pacient, který má k dispozici dva stimulační programy. Ty si volí zmáčknutím příslušného tlačítka (navolení programu indikuje příslušná LED). Samozřejmostí je nahrávání nových stimulačních programů do generátorů z PC. To provádí lékař pomocí příslušného programu na PC přes sériový port RS232.

Přístroj je navržen tak, aby nastavování impulzů bylo elektronicky. Vyhneme se tak možným závadám, které by mohlo vést používáním mechanických prvků (mechanické nastavování hodnot). Samotný přístroj je schopen pracovat na jedno nabití přibližně 5 dnů.

## Literatura

- [1] Houdek, M. a kol.: Neuromodulace. Praha: Grada Publishing, 2007
- [2] Medtronic, Inc [online]. Internetové stránky firmy Medtronic. Poslední aktualizace 2008 [citováno 11.12.2008]. Dostupné na URL:<<http://www.medtronic.com>
- [3] Elektrická stimulace v léčbě bolesti, Autor: Richard Rokyta  
Dostupné na  
URL:<[http://press.avcr.cz/UserFiles/file/bolest/Elektricka\\_%20stimulace\\_%20vlecbe\\_%20bolesti.pdf](http://press.avcr.cz/UserFiles/file/bolest/Elektricka_%20stimulace_%20vlecbe_%20bolesti.pdf)
- [4] Možnosti léčby neuropatických bolestí neurostimulačními metodami  
Autor: MUDr. Ivan Vrba, MUDr. Jiří Kozák  
Dostupné na URL:<[http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xbcr/zc/NEU\\_05\\_05.pdf](http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xbcr/zc/NEU_05_05.pdf)
- [5] O neuromodulacích, Autor: doc. MUDr. Richard Fiala, CSc.  
Dostupné na URL:< <http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xbcr/zc/1205.pdf>
- [6] Neuromodulační léčba chronické bolesti, Autor: MUDr. Jan Lejško  
Dostupné na  
URL:<[www.jnjcz.cz/file/pdf/tisk/nemspec/07\\_12\\_17\\_Neuromodulacni\\_lecba\\_chronicke\\_bolesti.pdf](http://www.jnjcz.cz/file/pdf/tisk/nemspec/07_12_17_Neuromodulacni_lecba_chronicke_bolesti.pdf)
- [7] Míšní stimulace a možnosti jejího využití  
Autor: MUDr. Ivana Rešková, doc.MUDr. Michal Houdek, CSc.  
Dostupné na URL:<<http://www.solen.cz/pdfs/neu/2004/02/04.pdf>
- [8] Neuropatická bolest z pohledu algeziologa  
Autor: MUDr. Jiří Kozák, MUDr. Rudolf Černý, MUDr. Ivan Vrba  
Dostupné na URL:< <http://www.solen.cz/pdfs/neu/2004/05/03.pdf>
- [9] Neuropatická bolest  
Dostupné na URL:<<http://www.pfizer.cz/showdoc.do?docid=299>
- [10] Zdeněk Adam, Pavel Ševčík, Jiří Vorlíček, Martin Mistrík a kolektiv: Kostní nádorová bolest. Grada Publishing a.s., 2005
- [11] Neuropatická bolest horních končetin a neurostimulace  
Autor: MUDr. Jiří Kozák, MUDr. Ivan Vrba, Lenka Gavendová  
Dostupné na  
URL:<[http://www.tigis.cz/bolest/Bolest\\_1\\_06/WEB/PDF%20web/09\\_kozak\\_web.pdf](http://www.tigis.cz/bolest/Bolest_1_06/WEB/PDF%20web/09_kozak_web.pdf)
- [12] “Kryptogenně” vzniklý komplexní regionální bolestivý syndrom horní končetiny u dospívající dívky – kazuistika  
Autor: František Neradilek, MUDr. Jiří Kozák, Martina Novotná  
Dostupné na  
URL:<[http://www.tigis.cz/bolest/Bolest\\_3\\_06/WEB/PDF%20web/Neradilek\\_web.pdf](http://www.tigis.cz/bolest/Bolest_3_06/WEB/PDF%20web/Neradilek_web.pdf)

- [13] Nuromodulace v léčbě anginy pectoris, Autor: MUDr. Marek Richter  
Dostupné na URL:<<http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xbcr/zc/566.pdf>
- [14] Hluboká mozková stimulace, Autor: Karel Schmidt  
Dostupné na URL:<<http://zivotni-energie.cz/hluboka-mozkova-stimulace-a-parkinsonova-nemoc.html>
- [15] Periferní nervová stimulace, Autor: MUDr. Ivan Vrba  
Dostupné na URL:<<http://www.tigis.cz/bolest/bol104/06.htm>
- [16] Programovatelný generátor pro léčbu neuromodulační technikou  
Autor: Ing. Jiří Sekora  
Dostupné na URL:< <http://www.elektrorevue.cz/cz/download/programovatelny-generator-pro-lecibu-neuromodulacni-technikou>
- [17] Obr.10 – Stereotaktický rám  
Dostupné na URL:<[http://www.medicaltk.cz/cz/Radiotherapie/001\\_LSS](http://www.medicaltk.cz/cz/Radiotherapie/001_LSS)  
Obr.10 – Ukázka implantovaných elektrod v mozku  
Dostupné na URL:<<http://ideje.cz/cz/clanky/stimulace-talamu-zlepsila-cinnost-poskozeneho-mozku>
- [18] Obr.18 – Lékařský programátor  
Dostupné na URL:<<http://www.medtronic-silva.ro/content/produse/neuro/terapia-bolii-parkinson.htm>
- [19] Obr.5 – Umístění IPG (implantabilního generátoru)  
Dostupné na URL:<<http://www.rsdfoundation.org/images/ipg.gif>
- [20] Váňa Vladimír: Začínáme s mikrokontroléry HC08 NITRON. Praha: BEN – technická literatura, 2003
- [21] Datasheet MAX761, Maxim  
Dostupné na URL:<  
<http://www.datasheetcatalog.org/datasheet/maxim/MAX761-MAX762.pdf>
- [22] Datasheet Nickel Hybride batteries Panasonic  
Dostupné na URL:<  
[http://www.panasonic.com/industrial/battery/oem/images/pdf/Panasonic\\_NiMH\\_HR210AA-B.pdf](http://www.panasonic.com/industrial/battery/oem/images/pdf/Panasonic_NiMH_HR210AA-B.pdf)>
- [23] Vývojový kit JANUS, konstrukční manuál  
Dostupné na URL:< <http://hw.cz/Produkty/Nove-soucastky/ART1330-NITRON-jak-na-nej.html>
- [24] Vývojový kit JANUS, uživatelský manuál  
Dostupné na URL:< <http://hw.cz/Produkty/Nove-soucastky/ART1330-NITRON-jak-na-nej.html>

- [25] Datasheet D/A převodník AD7528, Analog Devices  
Dostupné na URL:<[http://www.analog.com/static/imported-files/data\\_sheets/AD7528.pdf](http://www.analog.com/static/imported-files/data_sheets/AD7528.pdf)
- [26] Datasheet LM336, National Semiconductor  
Dostupné na URL:<<http://www.datasheetcatalog.org/datasheet/nationalsemiconductor/DS005715.PDF>
- [27] Datasheet LM393, Motorola  
Dostupné na URL:< [http://www.datasheetcatalog.org/datasheets/150/50345\\_DS.pdf](http://www.datasheetcatalog.org/datasheets/150/50345_DS.pdf)
- [28] Datasheet LM358, Texas Instrument  
Dostupné na  
URL:<<http://www.datasheetcatalog.org/datasheet/texasinstruments/lm358.pdf>
- [29] Datasheet LT1019, Linear Technology  
Dostupné na URL:<  
[http://www.datasheetcatalog.org/datasheets/166/395127\\_DS.pdf](http://www.datasheetcatalog.org/datasheets/166/395127_DS.pdf)
- [30] Datasheet mikrokontroléru 68HC908QY4, Motorola  
Dostupné na URL:<  
<http://www.datasheetcatalog.org/datasheet2/c/0hj80eu1i7g560es0epefahh7py.pdf>

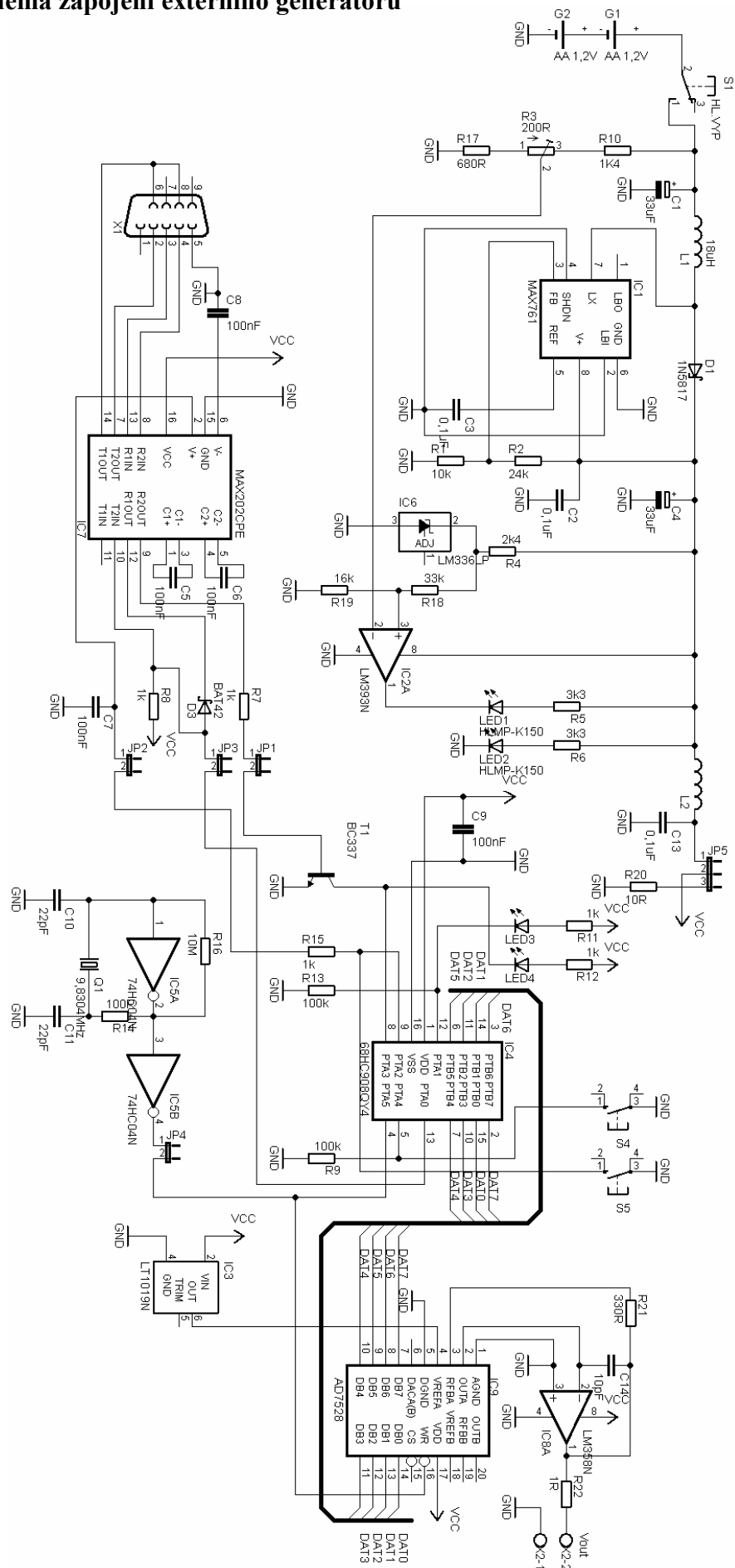
## Seznam symbolů, veličin a zkratk

|                             |                                                                  |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>D/A</b>                  | Digital to analog converter – číslicově analogový převodník      |
| <b>MCU</b>                  | Micro Controller Unit – mikrokontrolér                           |
| <b>NiMH</b>                 | Nickel-Methal-Hidride – niklometalhydridové akumulátory          |
| <b>IPG</b>                  | Implantabilní generátor                                          |
| <b>T</b>                    | Perioda signálu                                                  |
| <b><math>\tau</math></b>    | Šíře impulzu                                                     |
| <b><math>U_{amp}</math></b> | Velikost napětí amplitudy signálu                                |
| <b>PFM</b>                  | Pulse frequency modulation – pulzně frekvenční modulace          |
| <b>PWM</b>                  | Pulse-width modulation – pulzně šířková modulace                 |
| <b>DC/DC</b>                | Měnič (zvyšující, snižující) stejnosměrného signálu              |
| <b>OZ</b>                   | Operační zesilovač                                               |
| <b>JP</b>                   | Jumper – propojka                                                |
| <b>DAC</b>                  | D/A converter – Digitálně analogový převodník (se systémem R-2R) |

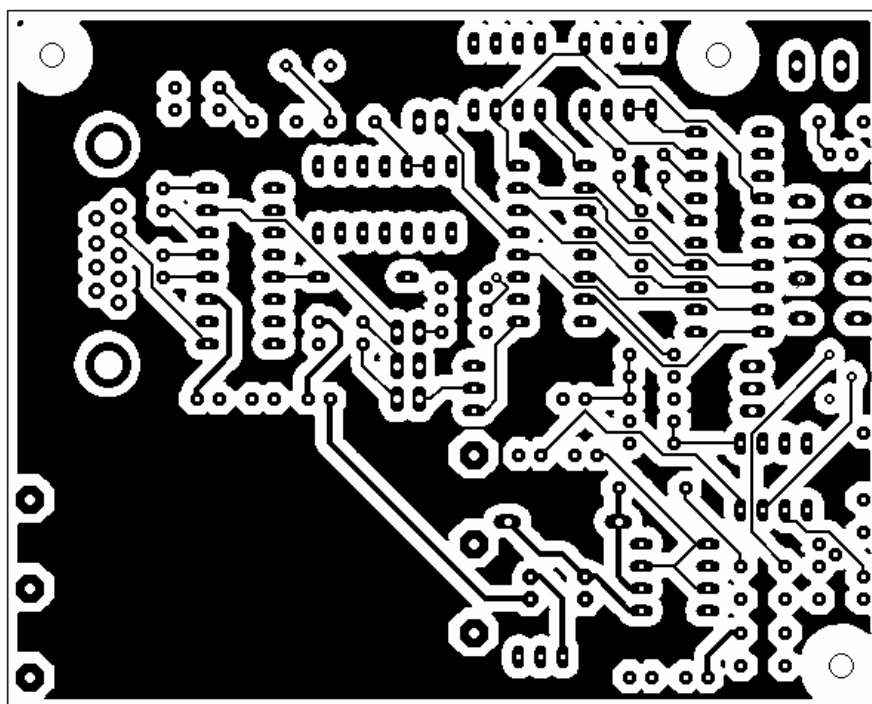
## Seznam příloh

- A. Schéma zapojení externího generátoru
- B. Motiv vrchní (top) strany plošného spoje a motiv spodní (bottom) strany plošného spoje
- C. Osazení součástek na desce (osazena pouze vrchní strana)

### A. Schéma zapojení externího generátoru

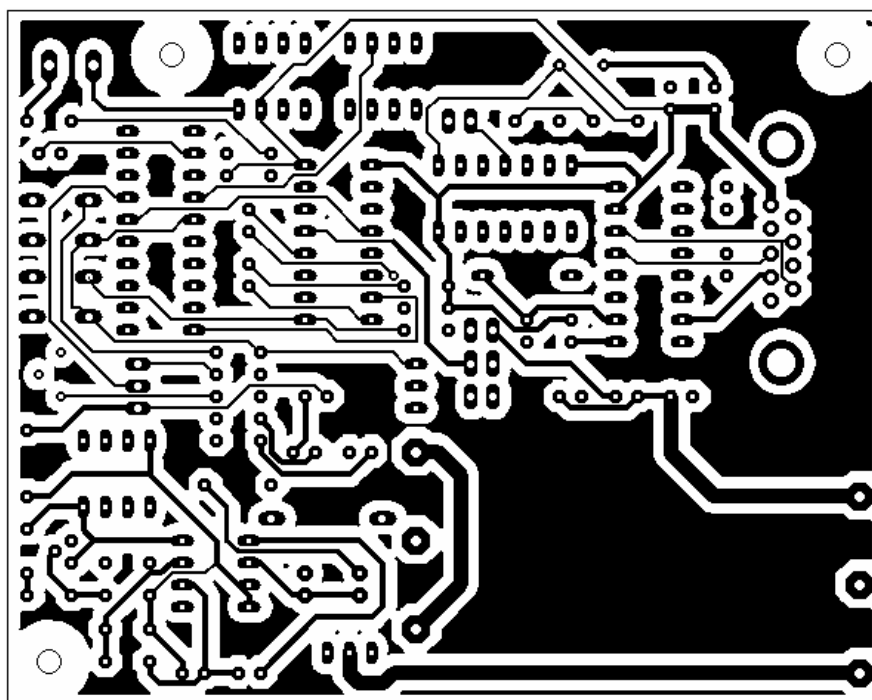


**B. Motiv vrchní (top) strany plošného spoje**



Rozměr desky 100 x 80mm

**Motiv spodní (bottom) strany plošného spoje**



Rozměr desky 100 x 80mm

### C. Osazení součástek na desce (osazena pouze vrchní strana)

