

OPTIMIZAREA PARAMETRILOR DE FORMĂ A STIMULILOR ELECTRICI ÎN ELECTROANALGEZIA LA ȘOBOLANI

Boris Drăgan, Dragoș Osadci, Ștepa Valentin

Catedra Fiziologia omului USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Electrical stimuli shape parametres opimization in rat electroanalgesia

Transcranial electrostimulation (TES) is a procedure based on the effect induced by the electrical current when passing through the brain via electrodes placed in the scalp. During the research the evaluation of the analgetic effect of TES was tried on rats, this depending on the shape of the electrical stimuli, by measuring the deviations in blood pressure, during painful stimulation. When using rectangular shaped current, analgesia occurred. While using triangular current, analgesia was not noticed.

Rezumat

Electrostimularea transcraniană (TES) reprezintă o metodă de acțiune a curentului electric asupra creierului prin intermediul electrozilor plasați la nivelul scalpului. În cursul experimentului am încercat evaluarea efectului analgezic a TES la șobolani în dependență de forma stimulului electric, prin măsurarea devierilor în tensiunea arterială la stimuli dureroși. La folosirea curentului de formă dreptunghiulară, am observat efect analgezic, la folosirea curentului de formă triunghiulară efectul analgezic a lipsit.

Actualitatea temei

Durerea și tratamentul ei reprezintă un domeniu de importanță majoră al medicinei. Necătând la progresele științifice realizate, există numeroase necunoscute atât în fiziologia și fiziopatologia durerii, cât și în ceea ce privește tratamentul medicamentos și nemedicamentos al ei.

Metodele nemedicamentoase de analgezie se folosesc frecvent în practica medicală și interesul manifestat față de acestea este în continuă creștere. Deopotrivă cu metodele reflexoterapeutice, un loc important îl ocupă electroanalgezia.

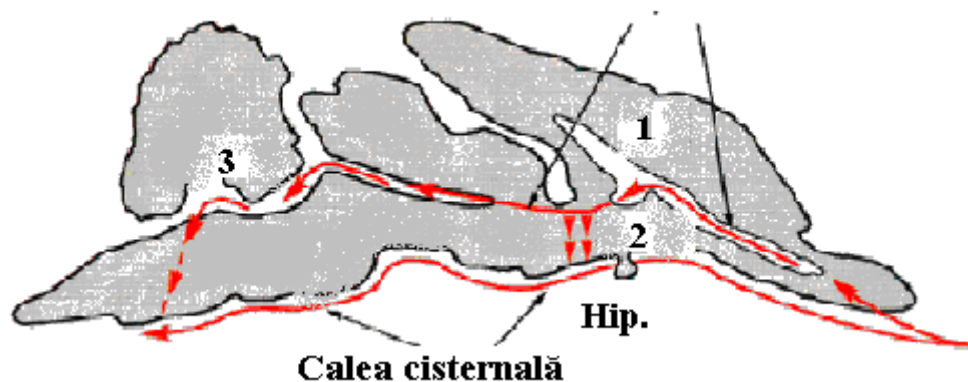
Electrostimularea transcraniană (TES) reprezintă o metodă de acțiune a curentului electric asupra creierului prin intermediul electrozilor plasați la nivelul scalpului. Aceasta este o metodă non-invazivă de acțiune asupra sistemului antinociceptiv. Efectele analgezice obținute depind de mai mulți parametri:

1. Poziția optimală a electrozilor. A fost demonstrat prin intermediul MRI că doar trecerea sagitală a curentului electric (amplasarea electrozilor pe frunte și la nivelul apofizei mastoide) poate stimula sistemul antinociceptiv. Curentul electric trece pe două căi – extracerebral și intracerebral. În ambele situații curentul trece prin intermediul lichidului cefalorahidian. Aceste două căi comunică prin intermediul structurilor hipotalamice aflate la fundul ventriculului III și comunicările Lușca a ventriculului IV. La amplasarea laterală a electrozilor curentul electric nu acționează asupra sistemului antinociceptiv, ci doar asupra structurile aflate la nivelul electrozilor[1]

2. Parametrii optimi ai curentului. Datele din literatură arată că efectul analgezic maxim apare la șobolani la frecvența impulsului electric de 70 Hz și durata de 3,5 msec, cu suprapunerea curentului continuu în raport de 1:2. Efectul analgezic are loc numai la acțiunea sagitală a curentului electric. La o deviere de 2-4 Hz de la valoarea optimală efectul aproape că dispăre[13].

În studiile autorilor la care am avut acces nu am găsit rezultate privind efectul analgezic al curentului alternativ în dependență de forma stimulului electric. Din aceste considerente am formulat obiectivul central de cercetare.

Calea intraventriculară



1 – Ventriculul lateral 2 – Ventriculul III 3 – Ventriculul IV Hip. - hipofiza

Figura 1. Schema trecerii curentului electric în cadrul TES în cazul amplasării sagitale a electrozilor.

Scopul studiului

Evaluarea efectului analgezic a TES la șobolani în dependență de forma stimulului electric.

Materiale și metode

Experimentele au fost efectuate pe două loturi a câte 10 șobolani linia Wistar, masculi, cu greutatea de 150-200 g. Toate manipulațiile dureroase au fost efectuate sub narcoză, utilizându-se Tiopental de sodiu în doză de 50 mg/kg greutate a animalului. După terminarea experimentelor animalele au fost sacrificate prin decapitare.

După 10 minute de la administrarea narcozei în regiunea anterioară a gâtului a fost injectată prin infiltrare soluție de Lidocaină de 2%. În artera carotidă a fost introdus un cateter conectat la aparatul pentru monitorizarea presiunii arteriale.

Inițial se monitoriza presiunea arterială în decurs de un minut. După aceasta se introduceau doi electrozi de stimulare la nivelul vârfului cozii șobolanului și cu ajutorul aparatului „Tof-Watch SX” se aplicau stimuli electrici cu intensitatea 6,0 mA și frecvența 1 impuls/secundă în decurs de un minut. Ulterior a fost monitorizată presiunea arterială timp de un minut.

La următoarea etapă electrozii sub formă de ace pentru stimulare transcraniană au fost introduși sub piele: în regiunea frontală (dublu catod) și după pavilionul urechii (dublu anod). Valoarea parametrilor curentului cu care s-a acționat sunt redată în tabelul 2.1. Stimularea cu curent alternativ s-a realizat în corelare cu curentul continuu în raport de 1:2.

Tabelul 1

Valoarea parametrilor curentului pentru stimularea transcraniană

Parametrul	Valoarea parametrului pentru primul lot	Valoarea parametrului pentru primul lot
Forma curentului alternativ	Dreptunghiular	Triunghiular
Timpul acțiunii (min)	20 min	20 min
Intensitatea curentului alternativ (mA)	1mA	1 mA
Intensitatea curentului continuu (mA)	2 mA	2 mA
Durata impulsului (msec)	3,5 msec	3,5 msec
Frecvența (Hz)	70 Hz	70 Hz

După 20 min de acțiune în regimul dat a fost monitorizată presiunea arterială în decurs de un minut. Ulterior au fost aplicați stimuli electrici dureroși cu intensitatea 6,0 mA și frecvența 1 impuls/secundă în decurs de un minut cu determinarea ulterioară a presiunii arteriale.

Curba presiunii arteriale a fost salvată ca fișier aparte și apoi au fost determinați următorii indici:

1. Presiunea arterială sistolică
2. Presiunea arterială diastolică
3. Frecvența contracțiilor cardiace

Din indicii respectivi am calculat:

4. Presiunea arterială pulsatilă – diferența dintre presiunea arterială sistolică și presiunea arterială diastolică
5. Presiunea arterială medie:
 $PA_{medie} = PA_{diastolică} + 1/3(PA_{sistolică} - PA_{diastolică})$

Analiza statistică a fost realizată folosind programul „STATSDIRECT”. Pentru fiecare grupă s-a efectuat testul Shapiro-Willck. Pentru compararea între grupe a fost utilizat testul T Student.

Rezultatele obținute

1. Influența analgeziei transcraniene (TES) asupra indicilor aparatului cardiovascular la acțiunea cu curent alternativ de formă dreptunghiulară.

Dinamica presiunii arteriale sistolice. S-a înregistrat o creștere a indicilor presiunii arteriale sistolice în cazul stimulării dureroase până la 113% ($156,3 \pm 22,1$ mm/Hg, $p < 0,05$) comparativ cu indicii presiunii arteriale sistolice până la stimulare ($138,3 \pm 26,2$ mm/Hg, $p < 0,05$). Aceasta se explică prin faptul că la acțiunea stimulilor dureroși apare răspunsul “luptă sau fugă” care se realizează prin intermediul sistemului nervos simpatic. Ca rezultat al stimulării transcraniene s-a determinat o micșorare a presiunii arteriale până la 95% ($132,2 \pm 22,4$ mm/Hg, $p < 0,05$) față de valorile inițiale, iar în comparație cu valorile presiunii arteriale sistolice la stimularea dureroasă a scăzut cu 18%. La acțiunea repetată cu stimuli dureroși după acțiunea transcraniană se determină o majorare a presiunii arteriale sistolice cu 4,5% față de presiunea arterială după TES dar constituie 99,5% ($137,7 \pm 18,9$ mm/Hg, $p < 0,05$) față de PA sistolică în faza inițială (**Tab. 2**).

Dinamica presiunii arteriale diastolice. Fluctuațiile presiunii arteriale diastolice sunt asemănătoare cu cele ale presiunii arteriale sistolice și anume: s-a înregistrat o creștere a presiunii arteriale diastolice după acțiunea stimulilor dureroși până la 116% ($136,5 \pm 24,2$ mm/Hg, $p < 0,05$) comparativ cu perioada până la stimulare ($117,5 \pm 26,9$ mm/Hg, $p < 0,05$). La stimularea transcraniană s-a determinat o micșorare a presiunii arteriale diastolice cu 20,1% față de valorile înregistrate la acțiunea stimulilor dureroși și o scădere până la 95,5% ($112,7 \pm 19,1$ mm/Hg, $p < 0,05$) față de presiunea arterială diastolică până la stimulare. La stimularea ulterioară cu stimuli dureroși se determină valori apropiate de presiunea arterială diastolică inițială 100,7% ($118,4 \pm 18,2$ mm/Hg, $p < 0,05$) înregistrând o creștere cu 4,8% comparativ cu valorile înregistrate după stimularea transcraniană (**Tab. 2**).

Dinamica frecvenței cardiace. Frecvența cardiacă înregistrată până la stimularea dureroasă a constituit $318,8 \pm 62,4$ bătăi/min și am considerat-o ca 100%. La acțiunea stimulilor dureroși s-a determinat o creștere a frecvenței cardiace până la 102,9% ($328,2 \pm 82,4$ bătăi/min, $p > 0,05$), drept urmare a reacției de răspuns la durere a sistemului nervos simpatic. Valorile frecvenței cardiace s-au majorat și după stimularea transcraniană până la 104,6% ($333,6 \pm 66,3$ bătăi/min, $p > 0,05$) și se explică prin faptul că substanțele opioide au acțiune cardioacceleratoare. Acționând repetat cu stimuli dureroși s-a înregistrat o creștere repetată a frecvenței cardiace până la 106,2% ($338,8 \pm 79,93$ bătăi/min, $p > 0,05$) (**Tab. 2**).

Dinamica presiunii diferențiale. Presiunea diferențială în faza inițială a constituit 100% ($20,8 \pm 5,9$ mm/Hg, $p > 0,05$). După stimularea dureroasă s-a determinat o micșorare a presiunii diferențiale până la 95,2% ($19,8 \pm 8,1$ mm/Hg, $p > 0,05$). O nouă micșorare a presiunii diferențiale s-a determinat după stimularea transcraniană până la 93,7% ($19,5 \pm 6,4$ mm/Hg, $p > 0,05$) după

care s-a înregistrat o creștere a indicelui dat până la 97,5% ($20,3 \pm 7,4$ mm/Hg, $p > 0,05$). Datorită paralelismului dintre variațiile presiunii arteriale sistolice și diastolice presiunea diferențială a căpătat valori foarte apropiate unele de altele. Fluctuațiile presiunii diferențiale nu manifestă o veridicitate statistică (Tab.2).

Dinamica presiunii arteriale medii. Valorile presiunii arteriale medii au crescut până la valoarea de 115% ($143,14 \pm 23,1$ mm/Hg, $p < 0,05$) comparativ cu perioada până la stimularea ($124,46 \pm 26,5$ mm/Hg, $p < 0,05$). La stimularea transcraniană s-a determinat o scădere a presiunii arteriale medii față același indice la stimularea dureroasă cu 19,1% și o micșorare față de valorile inițiale ale presiunii arteriale medii până la 95,9% ($119,3 \pm 20,1$ mm/Hg, $p < 0,05$). La stimularea dureroasă ulterioară s-a determinat o creștere a presiunii arteriale medii în comparație cu valorile primite după stimularea transcraniană cu 2,9% dar sunt foarte aproape de valorile presiunii arteriale medii inițiale 99,8% ($124,23 \pm 18,9$ mm/Hg, $p < 0,05$) (**Tab.2**). Valoarea indicelui dat confirmă o dată în plus efectul analgezic obținut prin intermediul stimulării transcraniene cu curent electric alternativ de formă dreptunghiulară..

Tabelul 2

Valorile indicilor aparatului cardiovascular la acțiunea stimulilor dureroși, TES cu curenți dreptunghiulari și stimulare dureroasă după TES

	Faza inițială	Stimulare dureroasă	TES	Stimulare dureroasă după TES
Presiunea arterială sistolică mm/Hg	$138,3 \pm 26,2^*$	$156,3 \pm 22,1^*$	$132,2 \pm 22,4^*$	$137,7 \pm 18,9^*$
Presiunea arterială diastolică mm/Hg	$117,5 \pm 26,9^*$	$136,5 \pm 24,2^*$	$112,7 \pm 19,1^*$	$118,4 \pm 18,2^*$
Frecvența cardiacă bătăi/minut	$318,8 \pm 62,4$ ns	$328,2 \pm 82,4$ ns	$333,6 \pm 66,3$ ns	$338,8 \pm 79,9$ ns
Presiunea diferențială mm/Hg	$20,8 \pm 5,9$ ns	$19,8 \pm 8,1$ ns	$19,5 \pm 6,4$ ns	$20,3 \pm 7,4$ ns
Presiunea arterială medie mm/Hg	$124,46 \pm 26,5^*$	$143,14 \pm 23,1^*$	$119,3 \pm 20,1^*$	$124,23 \pm 18,9^*$

2. Influența analgeziei transcraniene (TES) asupra indicilor aparatului cardiovascular la acțiunea cu curent alternativ de formă triunghiulară.

Dinamica presiunii arteriale sistolice. Presiunea arterială sistolică a crescut față de perioada de până la stimularea dureroasă de la $137,6 \pm 26,0$ mm/Hg ($p < 0,05$) la valoarea de $155,3 \pm 29,4$ mm/Hg, (112,8%, $p < 0,05$). La stimularea transcraniană cu curent alternativ de formă triunghiulară s-a determinat o creștere cu 12,9% față de valorile înregistrate după stimularea dureroasă și o creștere până la 125,7% ($173 \pm 35,8$ mm/Hg, $p < 0,05$) față de presiunea arterială înregistrată în faza inițială. La acțiunea cu stimuli dureroși repetați s-a determinat o creștere repetată a presiunii arteriale la valoarea de 131,9% ($181,6 \pm 43,7$ mm/Hg, $p < 0,05$) (Tab.3). Rezultatele obținute infirmă ipoteza obținerii unui efect analgetic la stimularea transcraniană cu curent alternativ de formă triunghiulară asociat cu curentul continuu.

Dinamica presiunii arteriale diastolice. Presiunea arterială diastolică pînă la stimularea a constituit $122,6 \pm 26,6$ mm/Hg, $p < 0,05$ ce reprezintă 100%. După stimularea dureroasă s-a determinat o ascensiune a presiunii arteriale diastolice pînă la 109,3% ($134 \pm 23,5$ mm/Hg,

p<0,05), ceea ce confirmă influența presoare a sistemului nervos vegetativ simpatic asupra vaselor sanguine ca reacție la durere. La stimularea electrică transcraniană cu curent alternativ de formă triunghiulară asociat cu curent continuu s-a determinat o majorare cu 12,5% față de valorile înregistrate după stimularea dureroasă și a constituit 121,5% (149±29,5 mm/Hg, p<0,05) față de valorile inițiale. La stimularea dureroasă s-a determină o creștere repetată a valorilor presiunii arteriale diastolice până la 123,4% (151,3±35,7 mm/Hg, p<0,05) (Tab. 3)

Dinamica frecvenței cardiace. Frecvența cardiacă până la stimularea dureroasă a constituit 230±18,8 bătăi/min, (p<0,05). Stimulii dureroși aplicați pe coadă au determinat majorarea frecvenței cardiace până la 121,1% (278,6±10,3 bătăi/min, p<0,05). O nouă creștere a frecvenței cardiace s-a determinat după stimularea transcraniană și a constituit 136% (315±7 bătăi/min, p<0,05) față de valorile înregistrate în faza inițială. Repetarea stimulilor dureroși au provocat o creștere repetată până la 149,5% (344±18,3 bătăi/min, p<0,05) (Tab. 3). Rezultatele obținute sunt în deplină concordanță cu variațiile presiunii arteriale și confirmă o dată în plus că efectul analgezic nu s-a determinat.

Dinamica presiunii arteriale diferențiale. Presiunea arterială diferențială a crescut până la 139,3% (20,6±8,5 mm/Hg, p>0,05) față de presiunea diferențială calculată înainte de stimularea dureroasă, care avea valoarea de referință de 100% (15±1,5 mm/Hg, p>0,05). La stimularea transcraniană s-a determinat o creștere a presiunii arteriale diferențiale până la 193,3% (29±5,1 mm/Hg, p>0,05). O valoare de 202% (30,3±8,7 mm/Hg, p>0,05) s-a înregistrat la acțiunea repetată cu stimuli dureroși după stimularea transcraniană (Tab. 3).

Dinamica presiunii arteriale medii. S-a constatat o majorare a presiunii arteriale medii până la 110,3% (140,8±25,5 mm/Hg, p<0,05) față de valorile înregistrate inițial (127,6±26,4 mm/Hg, p<0,05). După stimularea transcraniană s-a înregistrat o creștere până la valori de 120,3% (153,6±33,8 mm/Hg, p<0,05). Variații ascendente ale presiunii arteriale medii s-au determina și la o nouă stimulare dureroasă, înregistrându-se valori de 126,3% (161,2±38,5 mm/Hg, p<0,05) (Tab. 3).

Parametrii indicilor înregistrați la stimularea transcraniană cu curent alternativ de formă triunghiulară în asociație cu curentul continuu sunt, per ansamblu, diametral opuși cu parametrii indicilor ce ar caracteriza efectul analgezic.

Tabelul 3

Valorile indicilor aparatului cardiovascular la acțiunea stimulilor dureroși, TES cu curenți triunghiulari și stimulare dureroasă după TES

	Perioada inițială	Stimulare dureroasă	TES	TES+stimulare dureroasă
Presiunea arterială sistolică mm/Hg	137,6±26,0*	155,3±29,4*	173±35,8*	181,6±43,7*
Presiunea arterială diastolică mm/Hg	122,6±26,6*	134±23,5*	149±29,5*	151,3±35,7*
Frecvența cardiacă bătăi/minut	230±18,8*	278,6±10,3*	315±7*	344±18,3*
Presiunea diferențială mm/Hg	15±1,5ns	20,6±8,5ns	29±5,1ns	30,3±8,7ns
Presiunea arterială medie mm/Hg	127,6±26,4*	140,8±25,5*	153,6±33,8*	161,2±38,5*

Concluzii

1. Efectul analgezic la șobolani poate fi obținut prin stimulare transcraniană folosind curent alternativ de formă dreptunghiulară asociat cu curentul continuu.
2. La stimularea transcraniană cu curent alternativ de formă triunghiulară asociat cu curentul continuu efectul analgezic lipsește.
3. Stimularea dureroasă repetată după stimularea transcraniană cu curent alternativ de formă dreptunghiulară asociat cu curentul continuu nu modifică statistic veridic presiunea arterială, dovadă concludentă a efectului analgezic.

Bibliografie

1. Lebedev V.P., Glushchenko T.S., Malygin A.V., Krassioukov A.V., Joy M.L.G., Kozlowski G.P. Transcranial electroanalgesia: study of mechanisms and safety by magnetic resonance imaging, [14C] – Deoxyglucose autoradiography and C-FOS immunocytochemistry. Abstr. 4th Int. Congr. “Paradigm of pain”. Jerusalem, 1994 : 14.
2. Lebedev V.P., Non-invasive Transcranial Electrostimulation of the Brain Antinociceptive System as Method of FES
3. Manzanares J., Corchero J., Romero J., Fernandez-Ruiz J.J., Ramos J. A., Fuentes J. A., - Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids, TIPS, vol 20, 287-295, iul 1999
4. Mulder G. J., - Pharmacological effects of drug conjugates: is morphine-6-glucuronid an exception?, TIPS, [13], 302-303, aug. 1992
5. Pasternak G. W., - The central question in pain perception may be peripheral, Proc. Natl. Acad. Sci. USA , vol 95, 10354-10355, sept 1998
6. Stein C., - Peripheral mechanisms of opioid anagesia în Handbook of experimental pharmacology vol.104 Opioids Ed. Springer-Verlag, 1993, p. 3-15
7. Vaccarino A. L., Olson G. A., Olson R. D., Kastin A. J., - Endogenous opiates:1998, Peptides, 20, 1527-1574, 1999
8. Yaksh T. L., - The spinal actions of opioids în Handbook of experimental , p. 53-76
9. Айрапетов Л.Н., Зайчик А.Ш., Трухманов М.С., Лебедев В.П., Кацнельсон Я.С., Сорокоумов В.А и др. Об изменении уровня β-эндорфина в мозге и спинномозговой жидкости при транскраниальной электроанальгезии. В сб.: Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования. СПб, 78-90 2001
10. Лебедев В.П., Козловски Дж.П. Транскраниальная электростимуляция угнетает вызванную стрессом экспрессию C-FOS в отдельных областях мозга крыс. В сб.: Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования. СПб, : 163-182. 2001
11. Лебедев В.П., Савченко А., Фан А.Б., Жилиев С.Ю., Транскранеальная электроанальгезия у крыс оптимальный режим электрических воздействий. «Транскранеальная электростимуляция» с.62-71, Санкт-Петербург 2001
12. Лебедев В.П., Савченко А.Б., Петряевская Н.В. Об опиятном механизме транскраниальной электроанальгезии. Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования. СПб, 91-105 2001
13. Савченко А.Б., Павлюченкова М.О. Изучение ГАМК-ергического и холинергического звеньев в нейрохимическом механизме транскраниальной электроанальгезии. В сб.: Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования. СПб, : 126-128 , 2001.