

KRZYSZTOF ZARASKA¹, AGATA ZIOMBER², KATARZYNA CIESIELCZYK²,
ANDRZEJ BUGAJSKI², OLGA WIŚNIEWSKA², BEATA SKOWRON², KAJETAN JUSZCZAK²,
WIESŁAW ZARASKA¹, PIOTR J. THOR²

AKTYWNOŚĆ ELEKTRYCZNA NERWU BŁĘDNEGO U SZCZURÓW W ZALEŻNOŚCI OD STOPNIA SYTOŚCI

Abstract: *Electric activity of vagus nerve in rats according to satiety*

Vagus nerve as a part of brain-gut axis transmits peripheral information to the brain via vago-vagal reflexes. Electric properties of the vagus are not exactly known. Analysis of electric changes in vagal nerves evoked by physiologic impulse such as stomach distention by food would facilitate applying better documented and therefore safer vagal neuromodulation. The aim of our study was analysis and interpretation of electric properties of the left vagus in vivo in fasted and satiated Wistar rats. Silver measuring electrodes connected to analog amplifier (A-M Systems 3000) were attached to the nerve in the neck region. The signal was filtered and probing by computer recording system (ADInstruments Power Lab) and additional analyses were performed using GNU Octave programme. Our results have shown that the higher amplitude the smaller number of counted impulses in the vagus was detected. This relationship was true only till the maximum level typical for each recording (about 15–20 dB). We note that observed inter spike interval can be approximated with log-normal distribution, and that its μ parameter is enough to characterize a particular recording. Satiated rats were characterized by higher number of spikes per second in the nerve than fasted ones (0.9 vs 0.26) indicating that food intake increased nervous activity 3–4 times comparing to fasted state. The outcomes encourage us to state that good quality characteristic of the left vagus nerve activity provides an effective tool for detection of peripheral signals which are transmitting via vagal afferents to the higher centres. Target vagal neuromodulation to obtain certain therapeutic effects may be possible.

Key words: vagus nerve, vago-vagal reflexes, vagal nerve stimulation, analysis of nervous activity

Słowa kluczowe: nerw błędny, odruchy wago-wagalne, stymulacja nerwu błędnego, analiza aktywności nerwowej

WSTĘP

Nerw błędny (nerw X) jest najważniejszą składową częścią przywspółczulnej autonomicznego układu nerwowego. Jest głównie nerwem czuciowym (90% włókien), choć zwiera również włókna ruchowe i parasympatyczne. Unerwia większość narządów jamy brzusznej od 1/3 dolnej przełyku do zagięcia śledzionowego okrężnicy [1]. Nerw X stanowi element osi mózgowo-jelitowej i na drodze odruchowej przekazuje informacje np. o spożyciu pokarmu do ośrodków mózgowych. Długie odruchy wago-wagalne rozpoczynają się w aferentnych włóknach komórek pseudojednobiegunowych nerwów błędnych i prowadzą przez zwój dolny nerwu X do NTS. Część informacji biegnących tą drogą z przewodu pokarmowego jest następnie przekazywana do wyższych ośrodków w mózgu, takich jak jądro przykomorowe czy jądro łukowate podwzgórza, które są odpowiedzialne za kontrolę apetytu [2]. Jelitowy układ nerwowy kontaktuje się z CSN za pomocą różnego rodzaju sygnalizacji. Nerw X zawiera trzy rodzaje zakończeń aferentnych wrażliwych na zmiany mechaniczne (IGLE, IMA, śluzówkowe), które przesyłają sygnały związane ze zmianą napięcia mięśniówki i rozciąganiem ściany narządów jamy brzusznej. Rozciąganie żołądka wydaje się być najsilniejszym pojedynczym czynnikiem sytości, choć nerwy błędne odbierają również sygnalizację z chemo-, osmo- i nocyreceptorów rozmieszczonych wzdłuż całej długości przewodu pokarmowego. Włókna aferentne nerwu X posiadają swoje reprezentacje trzewne w NTS i razem z włóknami eferentnymi tworzą sieć czuciowo-ruchową. Komunikacja czuciowa rozpoczyna się w momencie wykrycia zmian napięcia mięśni przewodu pokarmowego, osmolarności czy pojawienia się pożywienia w świetle jelita [3].

Elektryczne właściwości nerwów błędnych nie są do końca poznane. Badania z zastosowaniem elektrycznej [4, 5] lub magnetycznej [6, 7] stymulacji nerwu błędnego wskazują, że poprzez celowaną neuromodulację możliwe jest wywoływanie korzystnych dla pacjenta efektów ośrodkowych. Mechanizmy ich powstawania nie są jednak znane, a stosowane obecnie parametry neuromodulacji błędnej często są przypadkowe, co obniża skuteczność oraz zwiększa prawdopodobieństwo niekorzystnych objawów ubocznych stymulacji. Wykrycie i odpowiednia interpretacja zmian elektrycznych nerwów błędnych w wyniku aktywacji odruchów wago-wagalnych po zadziałaniu bodźca fizjologicznego umożliwiłyby bardziej selektywną i — co za tym idzie — bezpieczniejszą metodę neuromodulacji wagalnej w celu uzyskania konkretnego efektu terapeutycznego.

Celem pracy była analiza i próba interpretacji aktywności elektrycznej nerwu błędnego u szczurów głodnych i najedzonych.

MATERIAŁ I METODYKA

Rejestracja aktywności elektrycznej nerwu błędnego *in vivo*

1. Procedury operacyjne

Doświadczenie zostało przeprowadzone na męskich szczurach Wistar o masie 300–400 g. Pod głęboką narkozą (pentobarbital 30 mg na kilogram masy ciała) wykonano podłużne cięcie w linii środkowej szyi odsłaniające ślinianki i mięśnie szyi. Wypreparowano tętnicę szyjną wspólną i odizolowano lewy nerw błędny biegnący wzdłuż tętnicy. Następnie nerw przecięto i założono na jego dystalną część elektrodę mankietową zapisującą oraz elektrodę prostą odnośną w osłonie rurki polietylenowej. Wykorzystane zostały elektrody srebrne o średnicy 75 μm oraz rurka polietylenowa o średnicy wewnętrznej 1 mm i długości 15 mm. Koniec proksymalny elektrody zalano woskiem w celu mechanicznej stabilizacji nerwu i elektrod w trakcie eksperymentu. Po założeniu elektrod zaszyto powłoki mięśniowe, umieszczono badane zwierzę w klatce Faradaya i podłączono do rejestratora [8].

2. Schemat eksperymentu

1. Rejestracja aktywności aferentnej nerwu błędnego u zwierząt najedzonych ($n = 7$) — zwierzęta w normalnych warunkach w pojedynczych klatkach w pomieszczeniu o stałej temperaturze 22°C i naświetlaniu periodycznym 12/12 h z wolnym dostępem do standardowej paszy i wody.

2. Rejestracja aktywności aferentnej nerwu błędnego u zwierząt głodnych ($n = 6$) — zwierzęta w normalnych warunkach w pojedynczych klatkach w pomieszczeniu o stałej temperaturze 22°C i naświetlaniu periodycznym 12/12 h głodzone 18 h z wolnym dostępem do wody.

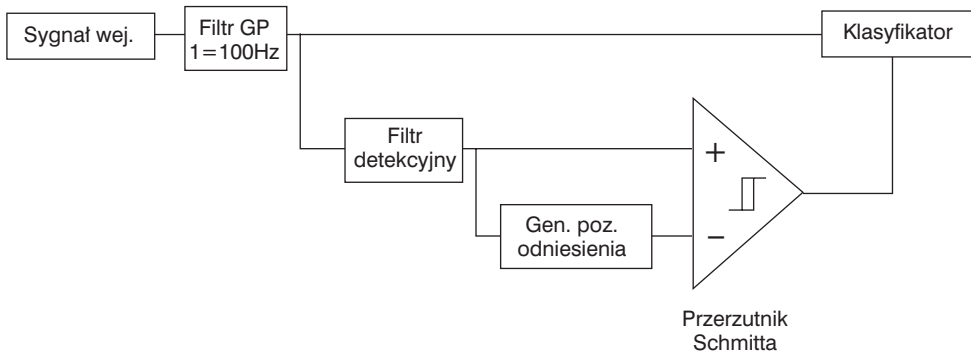
Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Jagiellońskiego wyraziła zgodę na badania (20/2009).

3. System rejestracji sygnału

Elektrody pomiarowe podłączone były do analogowego przedwzmacniacza A-M Systems 3000, pracującego w konfiguracji ze wzmocnieniem napięciowym 1000 i pasmem przenoszenia 10 Hz – 20 kHz. Sygnał był następnie wprowadzany do połączonego z komputerem systemu rejestrującego ADInstruments Power Lab, gdzie był filtrowany antyalisingowym filtrem dolnoprzepustowym 2 kHz i próbkowany z częstotliwością 4 kHz. Po wykonaniu zapisu jego dalsza analiza prowadzona była w środowisku programu GNU Octave.

4. Struktura systemu analizującego

Schemat kolejnych kroków analizy przedstawiony jest na ryc. 1. Spróbkowany sygnał wprowadzany był najpierw na wejście górnoprzepustowego filtra wstępnego. Był to cyfrowy filtr górnoprzepustowy Butterwortha drugiego rzędu, o częstotliwości granicznej 100 Hz. Zadaniem tego filtra była eliminacja powolnych zmian potencjału, następujących w trakcie repolaryzacji włókien nerwowych, jak również zakłóceń pochodzących od sieci energetycznej (50 Hz). Przetworzony sygnał wprowadzany następnie na wejście filtra detekcyjnego, uzyskując przefiltrowany sygnał. Detekcja impulsu wykonywana była na podstawie kryterium amplitudowego, tzn. wtedy, kiedy sygnał wejściowy detektora przekraczał 3-krotność wartości skutecznej sygnału w okresie poprzednich 60 s. Wykryte impulsy podawane były na wejście klasyfikatora, gdzie następował pomiar parametrów impulsu, takich jak amplituda lub czas trwania i przydzielanie ich do uprzednio zdefiniowanych klas.



Ryc. 1. Schemat systemu detekcyjnego

Fig. 1. Detector schematics

WYNIKI

Numeracja zapisów

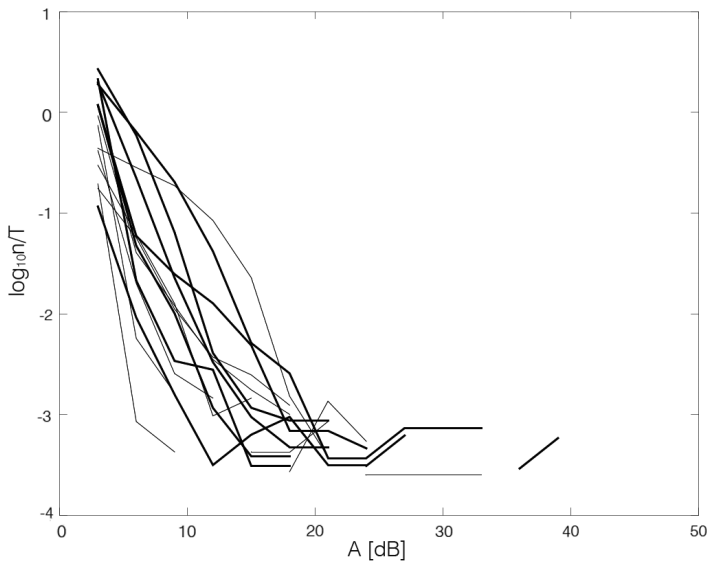
Wykonane zapisy oznaczane są według następującego systemu: grupa_masa_data_fragment, np. *fed_356_031209_2*, gdzie: grupa oznacza grupę zwierząt (*fed* — szczury najedzone, *fasted* — szczury głodne); masa oznacza masę ciała zwierzęcia [g] (np. 356); data wykonania zapisu (dzień-miesiąc-rok, np. 031209); opcjonalne oznaczenie w przypadku, gdy nie wykorzystywano całego zapisu, a jedynie jego fragment (np. wskutek zaszumienia).

Własności statystyczne impulsacji nerwowej

1. Charakterystyki amplitudowe

Impulsy rejestrowane z wiązki nerwowej mają różne amplitudy w zależności od geometrycznego położenia włókna nerwowego względem elektrod rejestrujących [9, 10, 11, 12]. Z uwagi na dużą rozpiętość rejestrowanych amplitud wskazane jest stosowanie decybelowej miary logarytmicznej, wyrażającej stosunek wartości szczytowej sygnału a do napięcia odniesienia U_{thr} , to jest $20 \log\left(\frac{a}{U_{thr}}\right)$.

Na ryc. 2 przedstawiono zależność średniej liczby impulsów na sekundę od amplitudy impulsu. Średnią liczbę impulsów na sekundę wyrazić można jako stosunek ilości impulsów n o danej amplitudzie w stosunku do czasu trwania zapisu T . Należy w tym miejscu zaznaczyć, że wartość n/T , aczkolwiek posiada wymiar $[s^{-1}]$, nie może być utożsamiana z częstotliwością impulsów, ponieważ impulsy w sygnale nerwowym nie pojawiają się w sposób regularny.



Ryc. 2. Logarytm dziesiętny z liczby zliczeń na sekundę w funkcji amplitudy impulsu dla szczurów głodnych (cienkie linie) i najedzonych (grube linie)

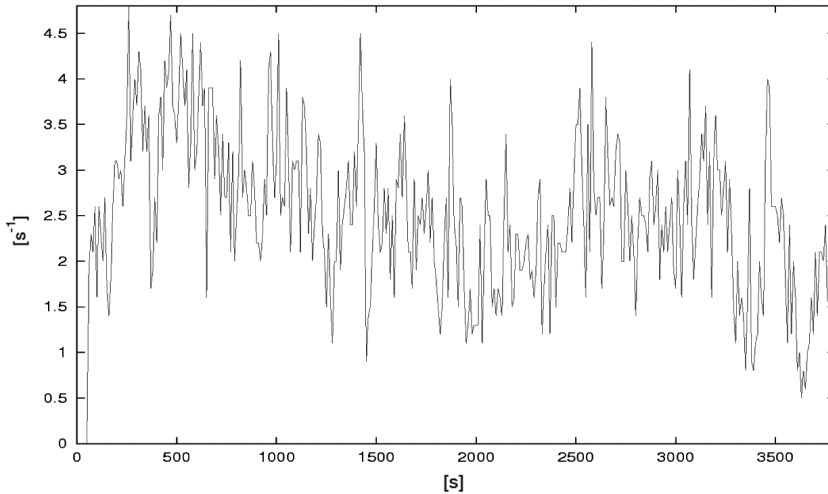
Fig. 2. Counts per second (decimal logarithm) vs impulse amplitude for fasted (thin line) and fed (thick line) rats

Analizując ryc. 2, można zauważyć charakterystyczne cechy sygnalizacji nerwowej:

1. Ilość zliczeń maleje wykładniczo ze wzrostem amplitudy.

2. Dla każdego zapisu istnieje poziom maksymalny, typowo ok. 15–20 dB, powyżej którego zależność ta nie jest spełniona. Wnioskować należy, że impulsy o amplitudach przekraczających 15–20 dB są artefaktami.

3. Jednocześnie szczyry najedzone charakteryzują się większą liczbą zliczeń niż szczyry głodne. Dotyczy to szczególnie zakresu 0–6 dB.



Ryc. 3. Średnia liczba zliczeń na sekundę w kolejnych 10-sekundowych oknach

Fig. 3. Mean number of counted impulses/second in each 10s window

Na ryc. 3 pokazano zmiany średniej liczby impulsów na sekundę, obliczone w kolejnych oknach o długości 10 s dla przykładowego zapisu. Widoczna jest duża zmienność aktywności nerwu w czasie.

2. Charakterystyka odstępu pomiędzy impulsami (rozkład ISI)

Informacja w sieciach neuronowych kodowana jest w postaci przerw pomiędzy impulsami, nie zaś w amplitudzie czy kształcie impulsu [13, 14, 15].

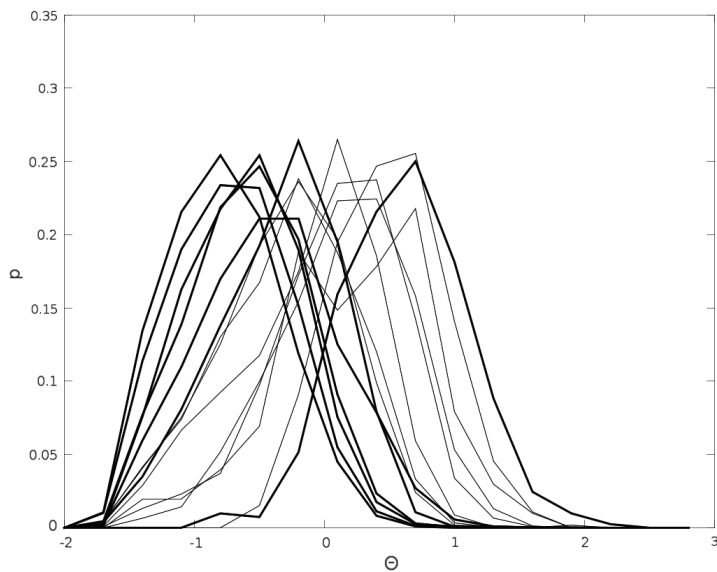
Użyteczną miarą aktywności nerwowej jest zatem odstęp pomiędzy kolejnymi impulsami ISI (ang. *Inter Spike Interval*), oznaczany dalej jako θ . Jeśli dany jest ciąg t_n chwil czasowych odpowiadających wystąpieniu impulsu, to:

$$\theta_n = t_{n+1} - t_n \quad (1)$$

Z uwagi na omówione dalej własności statystyczne sygnałów nerwowych wygodniej jest posługiwać się logarytmiczną miarą ISI, to jest:

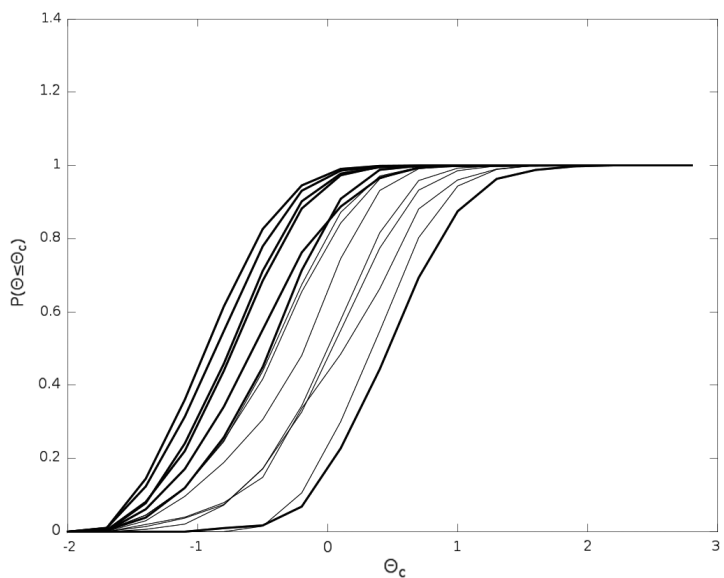
$$\Theta_n = \log_{10} \theta_n = \log_{10} (t_{n+1} - t_n) \quad (2)$$

Rejestrowana liczba impulsów podlega dużym wahanom w czasie (por. ryc. 3). Należy zatem przeanalizować statystyczne własności rozkładu ISI.



Ryc. 4. Rozkłady prawdopodobieństwa ISI dla szczurów najedzonych (grube linie) i głodnych (cienkie linie)

Fig. 4. Probability distribution of ISI in fed (thick lines) and fasted (thin lines) rats



Ryc. 5. Dystrybuanty rozkładów ISI z ryc. 4

Fig. 5. Cumulative distribution functions of ISI from fig. 4

Na ryc. 4 przedstawiono znormalizowane rozkłady ISI (Θ) dla wszystkich szczurów w doświadczeniu.

Dystrybuanty rozkładów przedstawiono na ryc. 5.

3. Aproksymacja rozkładu ISI

Wiadomo, że ISI sygnałów nerwowych w mózgu opisane jest rozkładem lognormalnym [13]. Zmienna losowa X ma rozkład lognormalny wtedy i tylko wtedy, gdy zmienna $\ln X$ ma rozkład normalny. Zależność ta obowiązuje niezależnie od podstawy logarytmu, tzn. dla dowolnych dodatnich $a, b \neq 1$ zarówno $\log_a X$ jak i $\log_b X$ mają rozkład normalny (o innych parametrach). W związku z tym, w celu umożliwienia łatwiejszej interpretacji parametrów rozkładu, dalej stosowany jest logarytm dziesiętny.

Należy zatem się spodziewać, że zdefiniowana przez nas logarymiczna miara ISI Θ (wzór 2) będzie posiadać rozkład normalny o parametrach $N(\mu, \sigma)$, gdzie μ i σ stanowią odpowiednio wartość średnią i odchylenie standardowe ciągu Θ_n . Zatem:

$$\mu = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \Theta_n = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \log_{10} \theta_n = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \log_{10} (t_{n+1} - t_n) \quad (3)$$

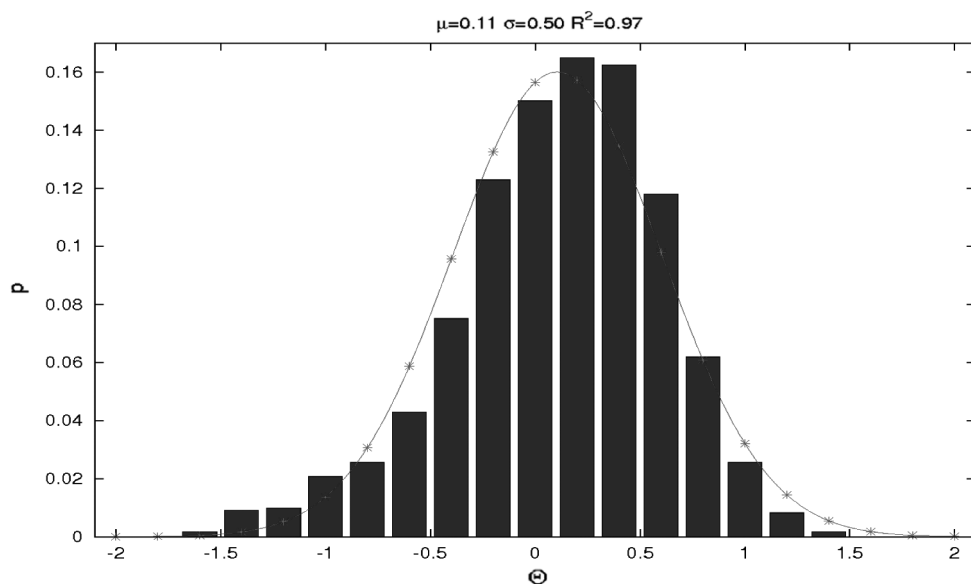
$$\sigma^2 = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (\Theta_n - \mu)^2 = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (\log_{10} \theta_n - \mu)^2 = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (\log_{10} (t_{n+1} - t_n) - \mu)^2 \quad (4)$$

gdzie $N+1$ jest liczbą zaobserwowanych impulsów.

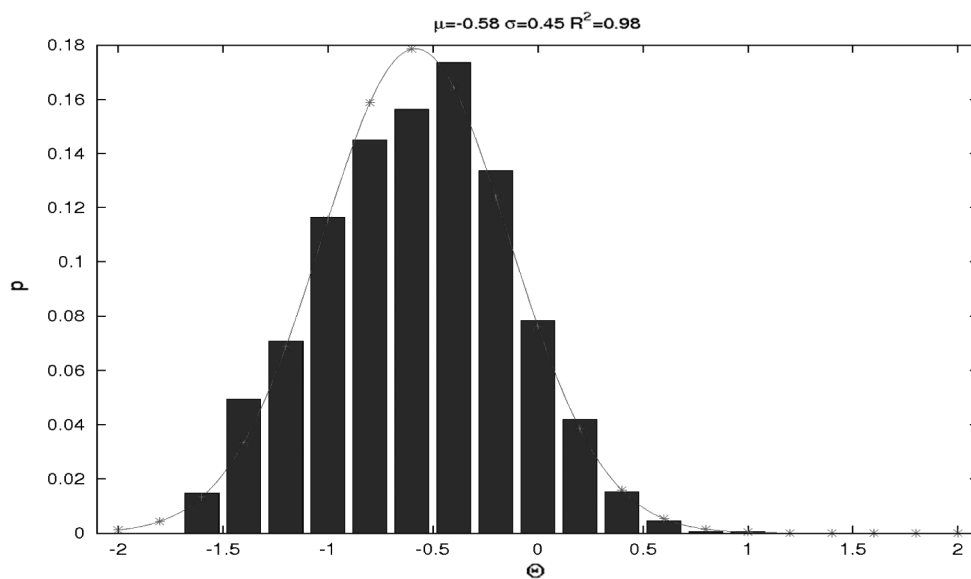
Zastosowanie logarytmu dziesiętnego umożliwia łatwą interpretację wartości Θ . $\Theta = 0$ odpowiada odstępowi pomiędzy impulsami wynoszącemu 1 s; $\Theta = 1$ odpowiada 10 s, $\Theta = -1$ odpowiada 0,1 s itd. Jednocześnie parametr μ powiązany jest ze średnią długością odstępów między impulsami, tzn. $\bar{\theta} = 10^\mu [s]$. Dodatkowo wartość $1/\bar{\theta} = 10^{-\mu} [s^{-1}]$ stanowi analog częstotliwości impulsów (z zastrzeżeniem nieperiodyczności sygnału).

Podsumowanie parametrów statystycznych rozkładów Θ dla obu grup zwierząt doświadczalnych zawierają tabele 1 oraz 2 (zapis fed_356_031209_2 został pominięty jako znacznie odstający od pozostałych w grupie). Średnia wartość parametru μ wynosi $-0,572 \pm 0,163$ dla zwierząt najedzonych oraz $-0,042 \pm 0,233$ dla zwierząt głodnych.

A



B



Ryc. 6. Histogram Θ szczura głodnego (A) (słupki) i szczura najedzonego (B) (słupki) estymowany rozkładem normalnym $N(\mu, \sigma)$

Fig. 6. Histogram of Θ values for fasted (A) and satiated rat (B) (bars), and its estimation with Gaussian distribution $N(\mu, \sigma)$

Tabela 1 — Table 1

Porównanie parametrów rozkładu Θ — szczury najedzone
 Comparison of parameters of Θ distribution — satiated rats

masa [g]	μ	σ	R^2
399	-0,768	0,430	0,979
383	-0,707	0,443	0,976
388	-0,343	0,471	0,959
358	-0,608	0,446	0,969
356	-0,583	0,447	0,984
360	-0,423	0,527	0,991
średnia	-0,572	0,460	0,976
mediana	-0,595	0,446	0,977
odch. stand.	0,163	0,035	0,011

Tabela 2 — Table 2

Porównanie parametrów rozkładu Θ — szczury głodne
 Comparison of parameters of Θ distribution — fasted rats

masa [g]	μ	σ	R^2
349	-0,307	0,511	0,974
381	-0,138	0,531	0,831
356	0,152	0,509	0,952
361	0,106	0,499	0,968
317	-0,289	0,517	0,963
335	0,224	0,595	0,923
średnia	-0,042	0,527	0,935
mediana	-0,016	0,514	0,958
odch. stand.	0,233	0,035	0,054

DYSKUSJA

Neuromodulacja nerwów obwodowych jest coraz bardziej rozpowszechnioną metodą terapeutyczną. Znane jest korzystne działanie elektrostymulacji nerwu krzyżowego w leczeniu nietrzymania moczu czy pęcherza nadreaktywnego [16]. Neuromodulacja może również wywoływać działanie przeciwbólowe, wykorzy-

stywane w leczeniu przewlekłego bólu o różnej etiologii. Stymulacja nerwu błędnego znalazła zastosowanie w terapii lekoopornej padaczki czy depresji [4, 5], są również pierwsze próby leczenia otyłości tą metodą [17].

Stosowanie elektrycznej stymulacji nerwów obwodowych wymaga nie tylko znajomości anatomii i topografii, ale także właściwości elektrycznych modulowanych nerwów. Niestety, nasza wiedza dotycząca mechanizmów odpowiedzialnych za uzyskany korzystny efekt terapeutyczny jest ograniczona, co powoduje, że poruszamy się w wąskim przedziale stosowanych parametrów neuromodulacji w celu uniknięcia nieprzewidzianych objawów ubocznych. Dokładne poznanie aktywności elektrycznej nerwu w warunkach podstawowych oraz jej zmian po zadziałaniu np. fizjologicznego bodźca, jakim jest rozciągnięcie żołądka przez pokarm, mogłoby pomóc w zrozumieniu „kodu”, za pomocą którego przekazywane są informacje z obwodu do ośrodków w mózgu bez wywoływania objawów niepożądanych.

Nasze badania wykazały, że możliwa jest charakterystyka aktywności nerwu błędnego przy zastosowaniu odpowiedniej aparatury i wnikliwej analizy właściwości elektrycznych nerwu. W naszej analizie średnia liczba zliczeń impulsów w nerwie błędnym na sekundę wyniosła 0,9 ($\mu = 0,57$) w grupie szczurów najedzonych oraz 0,26 ($\mu = 0,04$) w grupie szczurów głodnych. Oznacza to, że spożycie pokarmu spowodowało zwiększenie aktywności nerwowej 3–4-krotnie. We wcześniejszych pracach [8] stwierdzono, że średnia liczba obserwowanych impulsów na sekundę u zwierząt głodnych wynosi 0,3, natomiast u najedzonych 0,56 (wzrost o czynnik 1,86). Stosując sztuczne rozciąganie żołądka poprzez wstrzykiwanie płynu, obserwowano wartości od 0,41 do 0,77 zliczeń na sekundę, w zależności od ilości podanego płynu (wzrost o czynnik pomiędzy 1,36 a 2,56 w stosunku do grupy kontrolnej). Uzyskane wyniki są jakościowo zgodne (spożycie pokarmu skutkuje wzrostem aktywności nerwowej), natomiast niezgodne na poziomie ilościowym (liczby zliczeń), co należy tłumaczyć zastosowaniem w niniejszej pracy innych metod detekcji impulsów.

Własności statystyczne odstępów pomiędzy impulsami (rozkład lognormalny) są jakościowo zgodne z tymi obserwowanymi w neuronach mózgowych [9]. Należy w tym miejscu odnotować, że pomimo dobrych wartości R^2 zastosowanie testów χ^2 oraz t-Studenta do porównania rozkładu Θ z rozkładem $N(\mu, \sigma)$ daje wyniki negatywne (tzn. zmienna Θ nie jest opisana rozkładem $N(\mu, \sigma)$). Wizualne porównanie rozkładów Θ i $N(\mu, \sigma)$ (ryc. 6) pokazuje, że wartości słupków histogramu nie pokrywają się z wartościami funkcji estymującej w środkach przedziałów. Z uwagi na duże bezwzględne ilości zliczeń, rzędu kilku tysięcy (do kilku impulsów na sekundę przy typowym czasie trwania zapisu 15–60 min), rozbieżność rzeczywistego histogramu i funkcji estymującej nie jest fluktuacją statystyczną. Źródło tej rozbieżności nie jest obecnie znane. Z drugiej jednak strony, z uwagi na bliskie 1 wartości R^2 , rozkład $N(\mu, \sigma)$ może być praktycznie stosowany jako estymator rozkładu Θ .

Estymacja rozkładu ISI rozkładem lognormalnym umożliwia proste opisanie aktywności nerwowej każdego badanego zwierzęcia za pomocą pary liczb (μ, σ) . Z praktycznego punktu widzenia interesująca jest wartość μ jako bezpośrednio powiązana ze średnią ilością zliczeń na sekundę (10^{-4}).

Średnia wartość parametru μ wynosi $-0,572$ dla zwierząt najedzonych oraz $-0,042$ dla zwierząt głodnych. Stosując test Kołmogorowa-Smirnowa, stwierdzamy, że wartość μ w grupie szczurów najedzonych ma rozkład normalny $N(-0,572, 0,163)$ z poziomem ufności $p = 59,6\%$, natomiast w grupie szczurów głodnych ma rozkład normalny $N(-0,042, 0,233)$ z poziomem ufności $p = 68,9\%$. Zastosowanie testu Kołmogorowa-Smirnowa dla dwóch prób na danych z tabel 1 i 2 weryfikuje, że wartości μ dla obu grup opisane są innymi rozkładami ($p < 0,05$).

WNIOSKI

Za pomocą wykonanej rejestracji i analizy aktywności nerwu błędnego *in vivo* u szczurów głodnych i najedzonych możemy stwierdzić, że możliwe jest rozróżnienie tych dwóch grup na podstawie charakterystyki zapisu aktywności nerwowej. Naistotniejszym parametrem decydującym o ilości zliczeń impulsów w nerwie błędnym, a co za tym idzie przynależności do konkretnej grupy ze względu na stopień sytości jest wartość μ . Wskazuje to, że możliwa jest neuromodulacja aktywności nerwu w celu uzyskania konkretnego efektu terapeutycznego.

KRZYSZTOF ZARASKA¹, AGATA ZIOMBER², KATARZYNA CIESIELCZYK², ANDRZEJ BUGAJSKI²,
OLGA WIŚNIEWSKA², BEATA SKOWRON², KAJETAN JUSZCZAK², WIESŁAW ZARASKA¹, PIOTR J. THOR²

ELECTRIC ACTIVITY OF VAGUS NERVE IN RATS ACCORDING TO SATIETY

Summary

Analysis of electric changes in vagus nerve evoked by physiologic impulse such as stomach distention by food would facilitate applying better documented and therefore safer vagal neuromodulation. We have found "μ parameter" describing vagus nerve activity which is enough to characterize a particular recording. New tools for analysis and interpretation of signals transmitting via peripheral nerves to the higher centres are necessary to obtain more precise therapeutic effects of neuromodulation.

PIŚMIENICTWO

1. *Tadaka Y.*: Textbook of Gastroenterology. JB. Lippincot Company, Philadelphia 1995. Second edition. — 2. *Powley T.L., Philips R.J.*: Musings on the wanderer: what's new in our understanding of vago-vagal reflexes? I. Morphology and topography of vagal afferents innervating the GI tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002 Dec; 283(6): G1217–1225. Review. — 3. *Wood J.D.*: Enteric neuroimmunophysiology and pathophysiology. *Gastroenterology*, 2004 Aug; 127(2): 635–657. Review. — 4. *Rush A.J., George M.S., Sackeim H.A., et al.*: Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: a multicenter study. *Biol Psychiatry*, 2000 Feb, 47(4): 276–286. — 5. *Groves D.A., Brown V.J.*: Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanism that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005 May; 29(3): 493–500. Review. — 6. *Ziomber A., Juszczyk K., Kaszuba-Zwoinska J., et al.*: Magnetically induced vagus nerve stimulation and feeding behavior. *J Physiol Pharmacol*. 2009 Sep; 60(3): 71–77. — 7. *Zaraska W., Herman R.M., Ziomber A., Thor P.J.*: Microchip neuromodulation of the autonomic system with magnetic field energy supply. *Folia Med Cracov*, 2004; 45(1–2): 63–69. Review. — 8. *Królczyk G., Żurowski D., Sobocki J., Laskiewicz J., Thor P.J.*: Encoding meal in integrated vagal afferent discharge. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2004, 55(1): 99–106. — 9. *Clark J., Plonsey R.*: The extracellular potential field of the single active nerve fiber in a volume conductor. *Biophysical Journal*, 1968, 8: 842–864. — 10. *Hammarberg B.*: A signal processing approach to practical neurophysiology: a search for improved methods in clinical routine and research. PhD thesis, Uppsala University, 2002.

11. *Hammarberg B., Forster C., Torebjork E.*: Parameter estimation of human nerve C-fibers using matched filtering and multiple hypothesis tracking: complete report. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2002, 49(4): 329–336. — 12. *Henze D.A., Borhegyi Z., Csicsvari J., Mamiya A., Harris K.D., Buzsáki G.*: Intracellular features predicted by extracellular recordings in the hippocampus in vivo. *Journal of Neurophysiology*, 2000, 84: 390–400. — 13. *Bershadskii A., Dremencov E., Fukayma D., Yadid G.*: Multifractal properties of brain neuron signals. *Europhysics Letters*, 2002, 58: 306–311. — 14. *Gerstner W.*: Time structure of the activity in neural network models. *Physical Review E*, 1995 January; 51(1): 738–758. — 15. *Gerstner W., Kistler W.M.*: Spiking neuron models. Single neurons, populations, plasticity. Cambridge University Press, 2002. — 16. *Gruenewald V., Jonas U.*: Neurostimulation for lower urinary tract voiding problems. *Curr Urol Rep*, 2000 Oct; 1(3): 199–203. Review. — 17. *Roslin M., Kurian M.*: The use of electrical stimulation of the Vagus nerve to treat morbid Obesity. *Epilepsy and behavior*, 2001; 2: S11–S16.

¹ Instytut Technologii Elektronowej
Oddział w Krakowie

² Katedra Patofizjologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Adres do korespondencji:

dr med. Agata Ziomber
Katedra Patofizjologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Czysza 18, 31-121 Kraków
e-mail: agata.ziomber@uj.edu.pl