

ELECTRODOS IMPLANTABLES EN EL CEREBRO EN APLICACIONES DE PRÓTESIS NEURALES.

Darío Geisinger, dgeisinger@ieee.org

Docente: F. Simini

Monografía vinculada a la conferencia del Prof. Agr. Ing. Fernando Silveira sobre “Tecnología de integrados dedicados para la construcción de marcapasos” del 5 de Abril de 2005

Abstract— Este trabajo pretende presentar microelectrodos para implantes neurales. Estos electrodos son usados para obtener señales a ser discriminadas y usadas en prótesis neurales. Comienza con una idea sobre las prótesis, una explicación sobre la necesidad de usar microelectrodos, las reacciones que presenta el cerebro ante implantes y por ultimo se presentan los electrodos usados hoy en día junto a los resultados obtenidos en las ultimas investigaciones.

I. INTRODUCCION

La teoría que yace detrás de las prótesis neurales establece que en el patrón de descargas de las neuronas existe una aproximación bastante directa del movimiento deseado. Esta técnica de prótesis neurales viene siendo trabajada hace unos 20 años, previamente la suposición se hacia sobre la base que la región motora activaba los músculos directamente. La lectura y procesamiento de señales basadas exclusivamente en un sistema de coordenadas en el músculo es muy difícil de computar. La relación entre la activación del músculo y el movimiento del músculo es un problema no lineal de difícil solución ya que demasiados factores intervienen (tamaño del músculo, posición actual, inercia, etc) [1].

En el caso relacionado al estudio en el brazo y la mano la respuesta espacial del músculo es representada simplemente por la actividad de células de la corteza motora. Varios trabajos han demostrado que la frecuencia de descarga de las neuronas está en relación con el movimiento. La suma ponderada de vectores de respuesta dio una buena aproximación al movimiento específico. Estas correlaciones entre la trayectoria del movimiento (patrón temporal y posición de la mano p.e.) pueden ser extraídas de la actividad de una población de neuronas.

La importancia de extraer la trayectoria radica en movimientos naturales, que sin ser obligatorios, es deseable en términos de compatibilidad biomecánica con otras partes del cuerpo, facilidad de control y estética en el movimiento [1].

Todos estos experimentos y avances muestran una predicción muy buena del movimiento de un brazo generado a partir de la lectura de la actividad de una población de neuronas corticales. Para que esto sea una señal de control de

tiempo continuo se deberán tomar en paralelo la lectura de muchos electrodos. Sumado a esto, la señal debería poder ser discriminada para su lectura durante años en cada uno de los electrodos [1].

La ubicación de la neurona y sus procesos celulares -relativa a la posición del electrodo- determina la fuerza de la señal y su calidad. Modelos teóricos predicen que no se puede medir potenciales de acción (debido al ruido) más lejos de 130 μm . Sin embargo medidas directas sugieren que ese valor es mucho menor, entre 50 y 100 μm . Por lo tanto la distancia requerida para medir la actividad esta en el orden de la dimensión de la célula [2]. La lectura de actividad de neuronas requiere implantación intracortical crónica¹ de microelectrodos.

Si bien la información de la trayectoria podría estar en la actividad sincrónica de las neuronas, la cantidad de información en este tipo de código es relativamente baja. Son necesario algoritmos de extracción que convierten frecuencias de disparo en desplazamientos. Típicamente las frecuencias de disparo de varias unidades de registro tomadas simultáneamente se usan como entrada de un algoritmo y la posición de la mano como salida. Descodificación en tiempo real es necesaria para control de la prótesis, por lo tanto frecuencias de disparo instantáneas calculadas en un cierto lapso son alimentadas al algoritmo, produciendo un flujo continuo de posiciones de la mano.

Las prótesis neurales trabajan registrando múltiples canales consistentes en actividad simultanea de neuronas, acondicionado estas señales, discriminando los disparos (o picos) de entre la señal registrada, procesando los trenes de picos con un algoritmo de extracción y generando una trayectoria de movimiento. Finalmente alimentando la salida de los algoritmos a un dispositivo grafico o a un brazo robot.

Una de las cuestiones de suma importancia es que el esquema de control no termina con la generación del movimiento. Los sujetos observan el movimiento generado y modifican la actividad neural para cambiar el movimiento de una manera continua. Este es un ejemplo de un loop cerrado. (Realimentación resultado – paciente) [1].

Dado que fue demostrado en ratas que luego de aprender un movimiento el patrón neuronal se mantenía incluso con poco o ningún movimiento real del miembro, esto indicaría que la generación de señales puede ser hecha sin activación muscular y por lo tanto pacientes paralizados podrían llegar a operar miembros prostéticos incluso sin poder mover los suyos propios [4].

Todas las prótesis neurales se componen de 3 bloques. El primer paso es registrar una señal neuronal desde la cual se puede obtener una señal de control coherente, la extracción se basa en señales que puedan ser descifradas y relacionadas al movimiento deseado. Finalmente el control se logra con la señal implementada en un dispositivo grafico, una prótesis, otro dispositivo mecánico o la activación de los músculos del sujeto [1].

1. Microelectrodos y electrónica para registrar

señales. Los electrodos proveen muchos puntos de registro implantados en la corteza cerebral. La electrónica acondiciona y discrimina la señal obtenida.

2. Algoritmos de extracción. Funcionan en tiempo real y convierten los datos (potenciales de acción o frecuencias de disparos) en posiciones.
3. Elementos de acción. Animaciones graficas, movimiento de un brazo robot o activación de músculos del brazo del propio sujeto.

II. LA REACCION DEL CEREBRO A IMPLANTES CRONICOS

La reacción del cerebro a los electrodos implantados es una fuente critica de fallas del implante. A fin de poder encarar este problema se necesita una visión mas clara sobre que pasa en el cerebro al implantar los electrodos.

Estudios han demostrado que la reacción de la glia² envuelve y progresivamente aísla a la matriz de electrodos. Esta reacción primordialmente se compone de astrositos³. [2]

A continuación de una herida la reacción primaria del cerebro desaparece en unas 2 semanas, marcando el fin de la etapa inflamatoria.

Luego de la etapa inflamatoria comienza la reacción crónica a un objeto extraño, esta reacción esta caracterizada por astrositos reactivos que forman una cicatriz glial. Sin embargo las reacciones a implantes crónicos no es tan clara. La escasa información sugiere que ciertas células están presentes en la superficie del implante por periodos más largos y que pueden estar presentes todo el tiempo que el implante se encuentra en contacto con tejido cerebral.

El efecto de la cicatriz glial en la deterioración de lecturas intracorticales tampoco es del todo claro. Las teorías actuales hablan de que la cicatrización glial aísla al electrodo de las neuronas vecinas aumentando la impedancia, extendiendo la distancia entre el electrodo y las neuronas cercanas, o creando un ambiente inhibitorio para la extensión de neuritas⁴ y por ende repeliendo los procesos regenerativos de la neurona hacia fuera de los puntos registro [2].

Otra explicación para la perdida de señal es una lenta regresión de las neuronas y sus procesos desde el electrodo. La proliferación de astrositos y la formación de la cicatriz glial alrededor del electrodo puede ser un mecanismo para

² La glía está formado por las células del sistema nervioso que cumplen las funciones de sostén y nutrición, se encargan de la reparación de las lesiones del sistema nervioso. (es.wikipedia.org)

³ Principal componente de la glia

⁴ Terminales nerviosas de la neurona (axon y dentritas)

¹ En tiempos prolongados

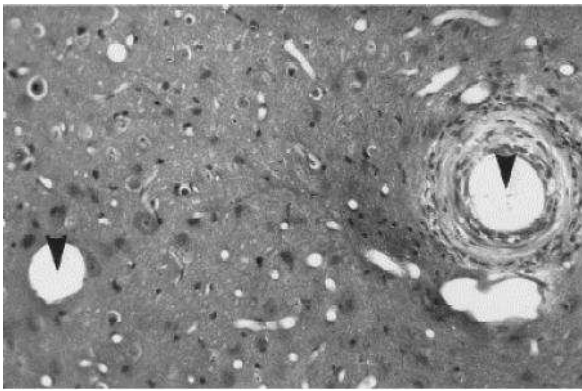


Fig. 1 Ejemplo de variabilidad in vivo, donde las flechas muestran 2 puntas consecutivas en un array mostrando una de ellas reacción glial muy fuerte (der.) y la otra no muestra señales de reacción (izq.) De Rousche & Normann 1998.

desplazar las neuronas lejos del implante. Otra evidencia de reorganización neuronal es un estudio que muestra que los electrodos estables tenían por lo menos una neurona grande cerca del electrodo mientras que los que fallaban no las tenían. La señal decrecía gradualmente en los electrodos que fallaban sugiriendo que existía una remodelación gradual del ambiente neuronal y no muerte de neuronas. [2]

Variabilidad In Vivo

Es importante ver la variabilidad de la *performance* de electrodos ya que dificulta sacar conclusiones. Algunos trabajos presentan con iguales sistemas diferencias muy grandes de “zonas muertas” incluso en el mismo animal. Ciertos estudios reportan la existencia de neuritas sanas desarrollándose contra un sitio de registro y en el mismo array otra zona con respuesta de glia e inflamación crónica. (ver figura 1).

Otro estudio mostró como estos casos se podían dar incluso en el mismo electrodo en distintos sectores.

El método de inserción del electrodo también afecta la respuesta. Básicamente hay 2 formas, la de la introducción lenta y la introducción rápida. Cada una de ellas tiene estudios que la favorecen. Otra opción radica en la inserción manual o mediante máquinas. Incluso hay trabajos que quitan valor a existir un método preferido. [2]

Una vez que los procesos que ocurren en el cerebro sean bien entendidos, las estrategias para utilización de electrodos irán acomodándose. Algunos investigadores creen que es posible atraer procesos neuronales al electrodo previo a la formación de astrositos generando un sándwich de astrositos-neuritas-electrodo y teniendo así un sistema que funcione por años. [1],[2]

Los diseños modernos de electrodos no podrán solucionar los problemas inmunológicos del cerebro si no cuentan con moléculas bioactivas (compatibles) o con sistemas de distribución de drogas (canales internos al electrodo). Esta es

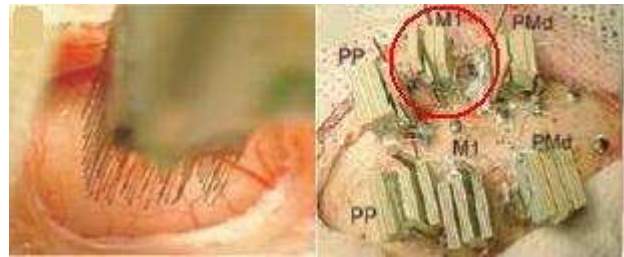


Fig. 2 “Microwire array” usada para la lectura de señales (izq.) y el conjunto de todos los implantes en diversas zonas de la corteza (der.). En rojo se marca la zona M1, zona motora. De [5].

una de las principales causas del cambio de diseño de microwires a arrays de electrodos basados en silicio. [2]

III. ELECTRODOS PARA APLICACIONES CRONICAS

El censado de biopotenciales generados por neuronas se realiza en sitios con metal expuesto. Para no tener que hacer premedicaciones, el sitio de lectura debe ser pequeño en comparación con la dispersión de potenciales en el tejido (30 a 100 μm), pero hacer sitios de lectura pequeño aumenta su impedancia y los ruidos térmicos. Los tamaños típicos de sitio de lectura hoy en día son de 6 a 20 μm con áreas de 40 a 400 μm^2 . [3]

A. “Microwires”

Los primeros electrodos implantables fueron los llamados “microwires”. Estos electrodos desarrollados desde hace 40 años, son finos cables de 20 a 50 μm de diámetro. El área de registro expuesta en la punta es de unas 100 μm^2 . Estas puntas registran el voltaje local del flujo de corrientes iónicas alrededor de la neurona. Las señales registradas son de 20 μV (ruido) a 1 mV. [1], [3]

Se utilizan en “array” y se mantiene una separación entre cables de 100 a 300 μm .

Si bien se puede inducir respuesta motora la actividad espontánea del cerebro no se puede medir con estos electrodos, lo que hace la profundidad de inserción incierta. Este problema puede dejar puntas en una capa de la corteza donde es dificultoso registrar las señales de interés. [1]

En Nicolelis et. al. [5] se midió la penetración en el cerebro primero aislando, amplificando la señal y por monitoreo visual y auditivo de la actividad neuronal. Se usaron electrodos con impedancias de 2 M Ω . En este estudio donde fueron implantados en varias zonas de la corteza cerebral, se implantaron entre 96 y 704 “microwires” registrando 421 neuronas después de 3-4 semanas en lecturas de 115 $\pm$ 3 μV con una relación señal a ruido superior a 5:1. Unas 247

neuronas pudieron ser registradas en una sesión y al menos 58 neuronas fueron aisladas 18 meses luego de implantadas. Este grupo atribuye la mejora en las lecturas debido a (i) una velocidad lenta de inserción, (ii) tener alta calidad de lectura e identificación de picos mientras se hace la implantación y (iii) la punta de los “microwires” era embotada desplazando tejido en vez de cortándolo.

La figura 2 muestra la “microwire array” usada en la investigación y el implante realizado.

Se comercializan en www.nblabslarry.com

B. “Silicon micromachined”

El otro tipo de electrodos son los electrodos en silicio - “silicon micromachined microprobes” - donde distinguimos los elaborados por la Universidad de Michigan y los de la Universidad de Utah.[1]

En ambos casos se utiliza una oblea de silicio. Una de las grandes ventajas que esto supone frente a “microwires” es la posibilidad de tener electrónica integrada en el propio electrodo eliminando la necesidad de cables.[3]

1) “Utah arrays”

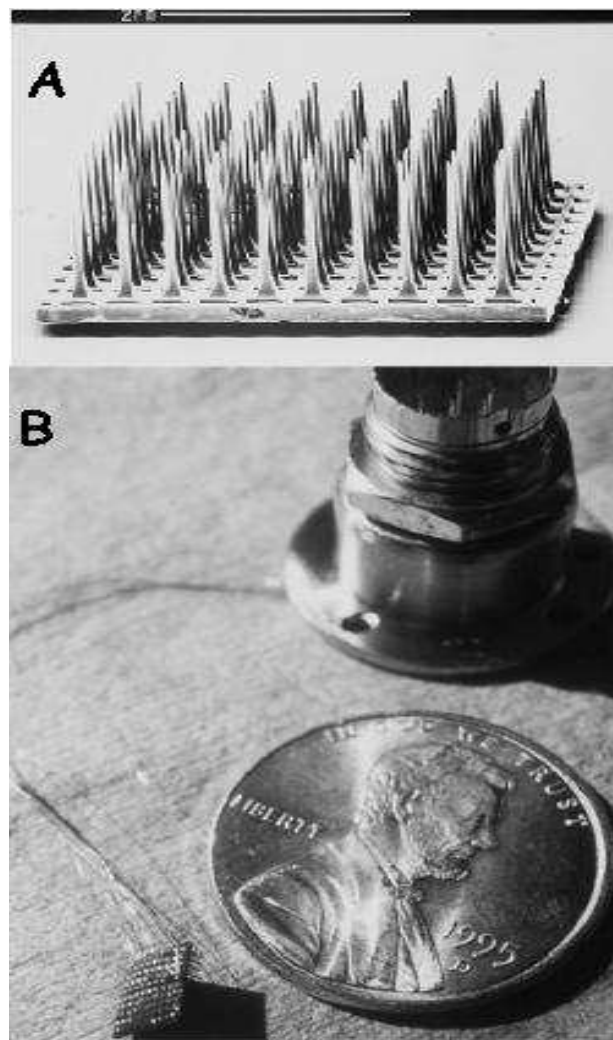
Los array de Utah se fabrican desde 1994 pero el desarrollo de la tecnología en silicio se investiga desde 1975. Se fabrican desde una pieza de silicio cortada por micromáquinas y bordeado por ácido, dando lugar a una “cama de faquir” de 100 agujas. Luego se hace una barrera dieléctrica. Se fabrican en configuraciones de 10X10 con espacio entre las agujas de 400 μm , recibiendo un proceso químico para obtener electrodos en la punta. La profundidad de inserción es de 1,5 mm dentro de la corteza cerebral. Como el sitio de inserción no es un plano algunas puntas quedan fuera del área de lectura (electrodos en 2-D). La figura 3 muestra una “Utah array”. Se insertan con un impacto neumático a 1 mm de profundidad [6]. La inserción neumática se debe a la alta densidad de electrodos, ya que una inserción por fórceps dañaría el tejido, daría una inserción incompleta y puede hacer que algunos electrodos queden rizados [7].

Originalmente la impedancia de los electrodos era de unos 160 K Ω [6].

Se comercializan en Cyberkinetics www.cyberkineticsinc.com

En el estudio de [9], se usó un electrodo “Bionic Array” de Cyberkinetics, que poseen una impedancia entre 100 y 750 K Ω . Estos electrodos están diseñados para flotar en el cerebro ya que el movimiento relativo del electrodo y el cerebro causa daño en el tejido.

En el estudio, usando 96 canales, en 75-90 era posible detectar formas de onda, en una señal pico a pico de 1,2 mV y con SNR promedio de 4,8 y máximo de 20. La calidad de los electrodos era tal que 68-89% de los electrodos suministraban señal buena y aceptable.



La figura 3A muestra el array de Utah y 3B muestra el array con su conector y una moneda para comparar el tamaño real. De [6].

Es interesante de destacar que la impedancia (50 a 900 K Ω) no tenía correlación con la calidad de la señal, incluso la fluctuación de los valores de impedancia podía variar un 30% de un día a otro en la mayoría de electrodos. Al parecer no existiría una impedancia “ideal”. Los “Utah array” cambiaron recientemente el material aislado para el aislamiento, obteniendo mejores resultados que antes.

Se logró aquí obtener alta calidad de lectura durante un periodo de 1.5 años.

2) “Michigan probes”

El origen de estas “pruebas” se encuentra por la década del 60 cuando fue sugerido el uso de técnicas litográficas para el silicio, pero recién en las décadas siguientes la tecnología permitió el nivel de bordeado necesario. Las “Michigan probes” tienen varios sitios de lectura a lo largo del elemento a implantar. Si bien las características pueden variar, un “Michigan probe” puede tener unos 4 zancos con unos 4 sitios de registro en cada uno, estos zancos son de 60 μm de ancho (afinándose hacia la punta), un largo de 3000 μm , una separación entre los zancos de 150 μm y un área en el sitio de

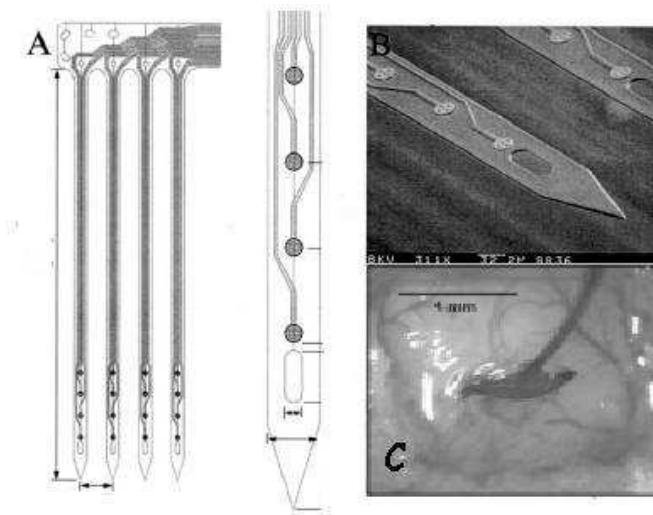


Fig. 4 (A) Michigan probe de 4 zancos (izq.) y detalle con los 4 sitios de registro y el orificio oval para moléculas biocompatibles (der). (B) Imagen de la punta de uno de los zancos. (C) Implants en la corteza cerebral donde se ve el cerebro, el implante y el cable al exterior. De [10].

lectura de $177 \mu\text{m}^2$. En algunos se hace un orificio en forma de óvalo en la punta del zanco para incorporar moléculas biocompatibles. Un ejemplo de una punta de 4 zancos se puede ver en la figura 4 con el detalles de fabricación, también se observa una “Michigan probe” implantada en la corteza de mono. Las “Michigan probes” tienen varias ventajas como ser fabricación en serie, alta reproducibilidad de la geometría y características eléctricas, forma y tamaño del zanco y distancia entre los sitios de registro, la habilidad de integrar el cableado y de tener circuitería adosada [10].

La elaboración de arrays de estas pruebas también se está desarrollando [11]. La figura 5 muestra una array de Michigan probes con procesamiento de señal incluido.

Otro de los temas que resaltan la superioridad de los electrodos “Michigan” se basa en el desplazamiento o daño de la zona de tejido cerebral que produce (zona muerta). Actualmente en relación a la punta prueba tienen una zona de impacto de 0,5% y con respecto a los “microwires” es menor en un factor de 50. [3]

Algunos enfoques a la solución de biocompatibilidad con el cerebro se basan en poder interactuar químicamente con el mismo. Fue demostrado que los electrodos “Michigan” pueden ser usados con microcanales para distribución de drogas. La creación conjunta de electrodos y microcanales no presenta una complejidad prohibitiva y ya se están haciendo in vivo [1,2,3].

La efectividad de los electrodos “Michigan” para lecturas neuronales (detección de picos en neuronas) ha sido demostrada en muchos estudios, los electrodos tienen características necesarias para ser implantados cerca de neuronas activas y transducir su respuesta. [3]

En el estudio realizado por [10], las amplitudes de los picos estaban entre 30 y $800 \mu\text{V}$ pico a pico con un ruido por debajo de los $20 \mu\text{V}$ pico a pico. La SNR promedio estaba en unos 8,6

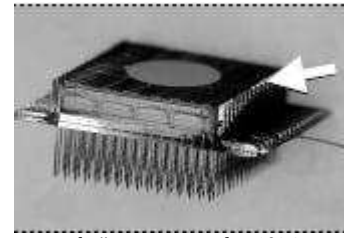


Fig. 5 “Michigan probe” en array de 1024 con circuitería para procesamiento de señal (flecha). De Donoghue 2002.

TABLA 1
IMPEDANCIAS MEDIDAS EN CADA ESTUDIO

ESTUDIO	[1]	[3]	[5]	[13]	[9]	[10]
IMPEDANCIA (KOHM)	100-500	1600 - 2000	1500	50 - 100	100 - 750	1600

y la impedancia de los sitios estaba cerca de los $1,6\text{M}\Omega$. Este estudio se compara con uno realizado por los mismos autores pero con “microwires” obteniendo mejores resultados con “Michigan probes” en todos los sentidos. El mismo grupo también había demostrado en un estudio previo [12] la lectura correcta en 28 y 55 semanas consecutivas.

Estas pruebas se comercializan en www.NeuroNexusTech.com.

A lo largo de los trabajos se presenta una gama de impedancias medidas. La tabla 1 muestra un esquema de las impedancias medidas en los electrodos en cada estudio.

IV. CONCLUSIONES

El desarrollo de prótesis neurales requiere electrodos que puedan estar implantados en forma crónica en la corteza cerebral. Varias dificultades aparecen al interactuar con ella y por lo tanto varios caminos son tomados para desarrollar un sistema que permita la medida crónica.

Se presentó una introducción a las prótesis neurales, el problema de la reacción del cerebro y los electrodos actualmente en uso junto con resultados de algunos estudios muy recientes, los cuales dan un horizonte positivo y esperanzador para seguir desarrollando BMI.

AGRADECIMIENTOS

El autor de la monografía agradece la valiosa y desinteresada colaboración del Dr. Rio J. Vetter de la Universidad de Michigan, Ing. Nicolas Loeff de UIUC, al Prof. Agr. Ing. Fernando Silveira, a la Dra. Cecilia Scorza (IIBCE) y al Dr. Julio C. Velluti (IIBCE).

REFERENCIAS

- [1] Andres B. Schwartz, "Cortical Neural Prosthetics", Annu. Rev. Neurosci. 2004, 27:408-507
- [2] Vadim S. Polikov, Patrick A. Tresco, William M. Reichert, "Biocompatibility of Chronically Implanted Neural Electrodes", a publicar en J. neuro. Methods.
- [3] K. D. Wise, D. J. Anderson, J. F. Hetke, D. R. Kipke AND K. Najafi, "Wireless Implantable Microsystems: High-Density Electronic Interfaces to the Nervous System", PROCEEDINGS OF THE IEEE, VOL. 92, NO. 1, JANUARY 2004
- [4] Miguel A. L. Nicolelis, "Actions from thoughts", Nature (2001) 409:403-407
- [5] Miguel A. L. Nicolelis, Dragan Dimitrov, Jose M. Carmena, Roy Crist, Gary Lehew, Jerald D. Kralik and Steven P. Wise, "Chronic, multisite, multielectrode recordings in macaque monkeys", PNAS September 16, 2003 vol. 100 no. 19:11041-11046
- [6] Patrick J. Rousche a, Richard A. Normann b, "Chronic recording capability of the Utah Intracortical Electrode Array in cat sensory cortex", J. of Neurosci. Methods 82 (1998) 1-15
- [7] Craig T. Nordhausen, Edwin M. Maynard, Richard A. Normann, "Single unit recording capabilities of a 100 microelectrode array", Brain Research 726 (1996) 129-140
- [8] Edwin M. Maynard, Craig T. Nordhausen, Richard A. Normann, "The Utah Intracortical Electrode Array: a recording structure for potential brain-computer interfaces", Electroencepha. and clin. Neurophys. 102 (1997) 228-239
- [9] Selim Suner, Matthew R., Carlos Vargas-Irwin, Kenji Nakata and John P. Donoghue, "Reliability of Signals from a Chronically Implanted, Silicon-based Electrode Array in Non-human Primate Primary Motor Cortex", enviado a IEEE para posible publicacion.
- [10] Rio J. Vetter, Justin C. Williams, Jamille F. Hetke, Elizabeth A. Nunamaker and Daryl R. Kipke, "Chronic Neural Recording Using Silicon-Substrate Microelectrode Arrays Implanted in Cerebral Cortex", IEEE Trans. on Biom. Eng. 51 num. 6 (2004).
- [11] Qing Bai, Kensall D. Wise and David J. Anderson, "High-Yield Microassembly Structure For Three-Dimensional Microelectrode Arrays", IEEE Trans. on Biom. Eng. 47 num. 3 (2000).
- [12] Daryl R. Kipke, Rio J. Vetter, Justin C. Williams, and Jamille F. Hetke, "Silicon-Substrate Intracortical Microelectrode Arrays for Long-Term Recording of Neuronal Spike Activity in Cerebral Cortex", IEEE Trans. on Neural Syst. and Rehab. Eng. 11, 2 (2003).
- [13] Justin C. Williams, Robert L. Rennaker, Daryl R. Kipke, "Long-term neural recording characteristics of wire microelectrode arrays implanted in cerebral cortex", Brain Research Protocols 4 (1999) 303-313
- [14] Mijail D. Serruya, Nicholas G. Hatsopoulos, Liam Paninski, Matthew R., John P. Donoghue, "Instant neural control of a movement signal", Nature Vol 416, 14 Marzo 2002
- [15] John P. Donoghue, "Connecting cortex to machines: recent advances in brain interfaces", Nature Neuroscience Supplement vol 5 Nov 2002 pag 1085



Darío Geisinger nació en Montevideo en el año 1978. Es estudiante de la carrera Ingeniería Eléctrica en la Facultad de Ingeniería de la Universidad de la Republica. Su área de interés es la biomédica.