

XIV SEMINARIO DE INGENIERIA BIOMEDICA

1er. semestre 2005

Núcleo de Ingeniería Biomédica (Facultad de Medicina y Facultad de Ingeniería, UDELAR)
Montevideo, URUGUAY

Procesamientos posteriores a la etapa de adquisición de señales nerviosas en dispositivos implantables neuronales

Sebastián Sayas - ssayas@gmail.com

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

Resumen—Se pretende mostrar la importancia y dificultad de los diferentes métodos de la amplificación, filtrado y acondicionamiento de la señal proveniente de células nerviosas para el posterior procesamiento y decodificación. Se ha hecho una revisión bibliográfica del tema, se presentan y analizan dos artículos actuales y representativos.

Index Terms— Procesamiento de señales nerviosas, amplificadores de ultra bajo consumo y ultra bajo ruido

I. INTRODUCCION

Por siglos los hombres han realizado un gran esfuerzo por intentar comprender el sistema nervioso y desarrollar tratamientos para este tipo de problemas. Benjamín Franklin investigo el uso de corrientes eléctricas para superar parálisis [1], pero no fue hasta antes del siglo pasado que las investigaciones a nivel celular fueron realmente posibles. A principio de los años 50, el uso de microelectrodos en conjunto con el registro electrónico y el procesamiento de la señal permitieron realizar estudios significativos del sistema nervioso central a nivel celular. Fue así que gradualmente se fue aprendiendo trabajando con una sola neurona, electrodos insertados en la corteza cerebral registraban gran cantidad de información del sistema nervioso, especialmente en las áreas sensoriales. Sin embargo fue claro que utilizar “arrays” de electrodos, posiblemente grandes serían necesarios para comprender el procesamiento de señales en las complejas redes neuronales. En el correr de los años 60 se desarrollaron dispositivos implantables para tratar la sordera y la ceguera,

utilizando “arrays” de electrodos metálicos. La colocación de los electrodos fue muy difícil en aquellos primeros experimentos y toda la electrónica era externa, pero con el tiempo información sobre estímulos apropiados y respuestas fisiológicas fueron obtenidas. Sin embargo, sistemas completos que se acercasen a un implante definitivo estaban lejos en el tiempo, en muchos casos se tenían problemas con los electrodos, el encapsulado y la electrónica. Rápidamente la investigación se encauso en comprender la fisiología y los requerimientos de hardware para fabricar dispositivos eficientes y prácticos. Hoy día las prótesis neurales están emergiendo y haciendo verdaderos milagros en ayudar a las personas. La información proveniente de las señales neurales obtenidas del sistema nervioso periférico son utilizadas para desafiantes aplicaciones en la estimulación eléctrica funcional. Por ejemplo, en pacientes con daño en la espina dorsal, es posible detectar las intenciones del paciente y estimular la zona deseada haciendo una especie de “by-pass” o controlar una prótesis en personas amputadas. Otro ejemplo es el uso de la información sensorial obtenida de los sensores naturales para proveer una especie percepción física como puede ser el calor o la suavidad. Algunas características comunes en este tipo de señales son su baja amplitud en el rango de $1\mu V_p$ – $10\mu V_p$ y un rango de frecuencias desde los 100Hz hasta los 5000Hz [2]. Ambos parámetros hacen el diseño de un circuito integrado para registrar la actividad neuronal un gran desafío.

Comúnmente en neurociencia se asume que el cerebro codifica la información en la tasa de impulsos generados por las neuronas, esto es el número de potenciales de acción o “spikes” en un determinado intervalo de tiempo [3]. Consecuentemente, lograr distinguir en la señal obtenida lo que es realmente actividad de estos potenciales de acción a lo

Esta monografía fue realizada como trabajo final de la asignatura Seminario de Ingeniería Biomédica, perteneciente al NIB, dictada por el instituto de Ingeniería Eléctrica, Facultad de Ingeniería, Universidad de la República (www.nib.fmed.edu.uy). Docente responsable: Ing. Franco Simini.

que es ruido se considera el primer paso para la decodificación de la actividad neuronal.

II. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS SEÑALES A PROCESAR

Debido a la importancia de los “spikes”, o también conocidos como potenciales de acción, es conveniente realizar unos breves comentarios cualitativos acerca de cómo se producen. Mientras una neurona no esta enviando señal, se dice que esta en reposo. Al estar en reposo, su potencial interior es negativo con respecto al exterior. Aunque las concentraciones de los diferentes iones tratan de equilibrarse a ambos lados de la membrana celular, esto no es posible ya que ésta es semipermeable. En el estado de reposo, los iones de potasio (K^+) pueden atravesar fácilmente la membrana, mientras que para los iones de cloro (Cl^-) y de sodio (Na^+) es más difícil pasar. Por otro lado las moléculas proteicas, cargadas negativamente (A^-) en el interior de la neurona, no pueden atravesar la membrana. Además de estos canales selectivos, existe una bomba (llamada bomba de sodio-potasio ATPasa) que utiliza energía para sacar 3 iones de sodio por cada 2 iones de potasio que bombea al interior de la neurona, lo que vuelve al interior más negativo respecto al exterior. Finalmente cuando se equilibran estas fuerzas, se obtiene un potencial de reposo entre el interior y el exterior de la célula de aproximadamente $-70mV$. En este estado de reposo hay relativamente más iones de sodio en el exterior de la neurona, y más iones de potasio en su interior. En la figura 1. se observan las distintas concentraciones iniciales y los procesos descritos anteriormente.

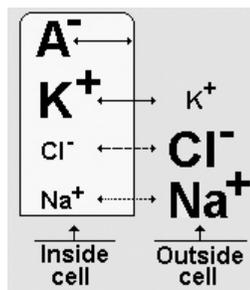


Fig. 1. Esquema de la concentración de elementos que participan en la generación del potencial de acción, en dentro y fuera de la célula. Extraída de UW Computing & Communications Faculty, <http://faculty.washington.edu>

Por otra parte el potencial de acción (también conocido como “impulso”, “espiga” o “spike” en inglés) en una explosión de la actividad eléctrica creada por una corriente despolarizadora y señala lo que sucede cuando la neurona transmite información por el axón lejos del cuerpo celular como puede verse en la figura 2.

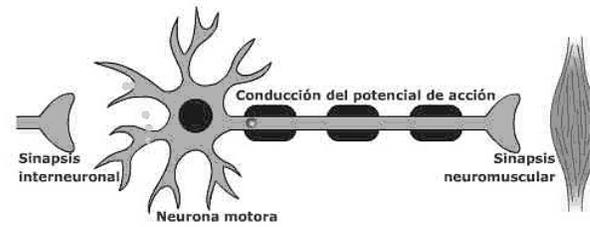


Fig. 2. Esquema de una neurona, se observa el cuerpo neuronal o soma, el axón y dendritas y como se conduce el potencial de acción.

Este potencial de acción activa los mecanismos de producción, transporte y liberación de neurotransmisores hacia el sitio de sinapsis, los cuales se utilizan para comunicarse con células adyacentes. Esto significa que cuando un evento (estímulo) hace variar el potencial de reposo y la despolarización alcanza un voltaje umbral cercano a los $-55 mV$, la neurona lanza un potencial de acción. Si la neurona no alcanza este umbral crítico, no se producirá el potencial de acción. Cabe aclarar que cuando se alcanza el umbral, siempre se produce un potencial de acción estándar, es decir para cualquier neurona dada el potencial de acción es siempre el mismo. Este fenómeno se produce por el intercambio de iones a través de la membrana celular. En la figura 3. se observa la señal junto con el proceso. Primero un estímulo abre los canales de sodio por lo que los iones de sodio entran rápidamente a la neurona volviéndose cada vez más positiva y se comienza a despolarizar hasta llegar al punto de máximo potencial el cual es de aproximadamente $30 mV$. Luego se comienzan a cerrar los canales de sodio y se abren canales de potasio, los cuales son más lentos. Esto revierte la despolarización llegando por debajo de los $-70 mV$ produciendo lo que se conoce como hiperpolarización debido a que los canales de potasio tardan en cerrarse. Esto trae aparejado un período refractario durante el cual no se producirá otro potencial de acción estándar, posteriormente la neurona vuelve al estado de reposo habitual.

Lo que se busca al implantar electrodos en la corteza cerebral es poder medir la señal eléctrica que viaja por el axón.

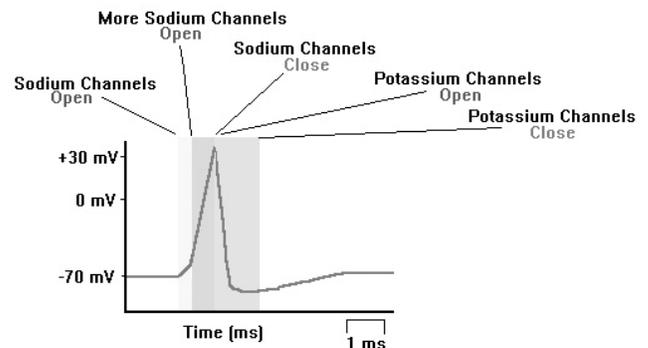


Fig. 3. Esquema del potencial de acción con las diferentes etapas. Extraída de UW Computing & Communications Faculty, <http://faculty.washington.edu>

Hoy día junto con los electrodos que se implantan se integran circuitos amplificadores especiales los cuales adecuan la señal para ser entregada al ADC (Analog to Digital Converter). La integración de estos amplificadores de ultra bajo ruido, y ultra bajo consumo viene creciendo ya que cada vez los “arrays” de electrodos son más grandes. Algunos incluso ya realizan un prefiltrado y detección de “spikes” para facilitar la selección de los picos y la reducción de los datos a transmitir a las etapas posteriores de procesamiento.

Aquí serán estudiados y presentados dos trabajos bastantes representativos de las técnicas que se utilizan en estos amplificadores. Si bien existen otros circuitos para tratar la señal obtenida de los electrodos, tienen un nivel de ruido térmico inaceptable o su consumo es muy elevado como para ser totalmente implantado en grandes cantidades. Si la disipación de potencia es grande los tejidos que rodeen al implante sufrirán un aumento de temperatura y serán dañados. A modo ejemplo un flujo de calor de solamente 80 mW/cm^2 puede causar necrosis muscular en los tejidos [4]. En lo que respecta al ruido, la baja amplitud de las señales a amplificar hace de el ruido propio del amplificador uno de los parámetros mas importantes a considerar en el proceso de diseño.

III. PRESENTACION DE LOS SISTEMAS

A.0) PRIMER TRABAJO

El primer trabajo a presentar cuyo artículo tiene como título: “A Low-Power Low-Noise CMOS Amplifier for neural Recording Applications” – Reid R. Harrison, Member, IEEE and Cameron Charles, Student Member, IEEE. Los principales requerimientos fueron: bajo ruido, bajo consumo, capaz de amplificar desde los miliherz hasta kilohertz, con un gran rechazo del voltaje de Offset generado en la interfaz entre el electrodo y el tejido. Se diseño y testeo un bioamplificador que utiliza transistores MOS-bipolar como pseudo resistores para amplificar las bajas frecuencias rechazando altos voltajes DC de Offset.

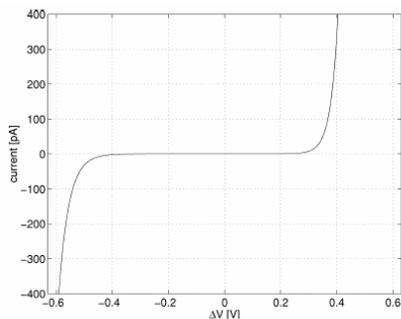


Fig. 4. Relación entre corriente y voltaje en los transistores MOS-bipolar. Para voltajes bajos, la resistencia incremental es del orden de $10^{11} \Omega$. Extraído del artículo “A Low-Power Low-Noise CMOS Amplifier for neural Recording Applications”

En la figura 4. se observa la relación corriente-voltaje en los transistores MOS-bipolar que actúan como pseudos resistores. Para valores de voltajes entre -0.2 y 0.2 V, la resistencia incremental r_{inc} obtenida es del orden de $10^{11} \Omega$, sin embargo para valores mayores de voltaje r_{inc} disminuye abruptamente. Es decir tenemos una pseudo resistencia dinámica que depende del voltaje. Esta propiedad es aprovechada, ya que para grandes cambios de voltajes a la entrada la resistencia disminuye y por lo tanto el tiempo de establecimiento RC se hace más chico. Como el polo de baja frecuencia es $1/(2 \cdot r_{inc} \cdot c_2)$ entonces tenemos un polo dinámico que depende de la amplitud de entrada.

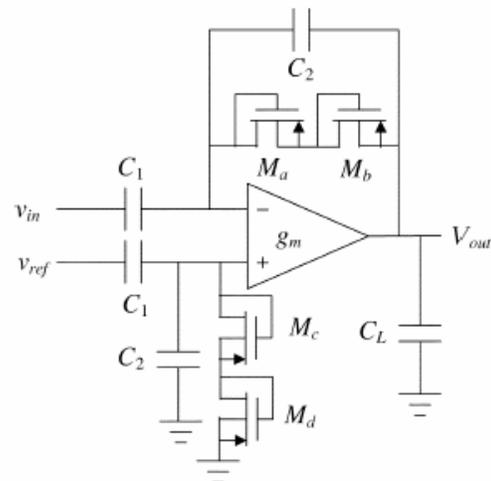


Fig. 5. Circuito esquemático del amplificador neural. Extraído del artículo “A Low-Power Low-Noise CMOS Amplifier for neural Recording Applications”

La Fig. 5 muestra el circuito esquemático. La ganancia en las bandas medias A_M esta dada por C_1 / C_2 , y para el caso donde $C_1, C_L \gg C_2$, el ancho de banda es aproximadamente $g_m / (A_M \cdot C_L)$, donde g_m es la transconductancia del Amplificador Operacional de Transconductancia (OTA) presentado en la Fig. 6.

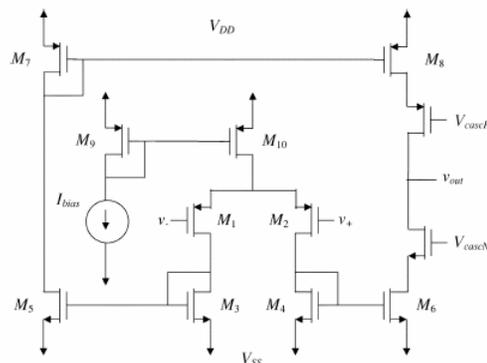


Fig. 6. Circuito esquemático del OTA. Extraído del artículo “A Low-Power Low-Noise CMOS Amplifier for neural Recording Applications”

A pesar que la topología del circuito tiene un diseño estándar adecuado para manejar capacitores como cargas, el tamaño de los transistores es crítico para lograr bajos niveles de ruido con bajas corrientes.

A.1) RESULTADOS EXPERIMENTALES

El proceso CMOS de fabricación utiliza la tecnología AMI ABN 1.5 μm , dos-metales, dos-poly. Se lo diseño con una ganancia de 100 seteando C_1 a 20 pF y C_2 a 200fF.

La figura 7 muestra la función de transferencia, la ganancia en bandas medias es de 39,5 dB, la frecuencia de corte inferior es aproximadamente 0.025 Hz mientras que la frecuencia de corte superior es aproximadamente 7.2 kHz.

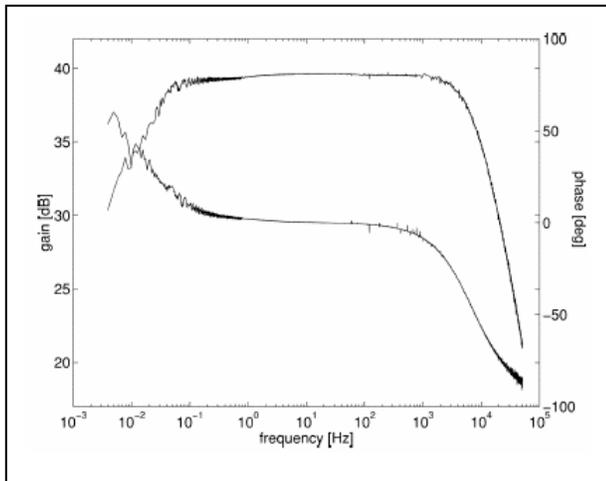


Fig. 7. Función de transferencia medida. Extraído del artículo “A Low-Power Low-Noise CMOS Amplifier for neural Recording Applications”

La figura 8. muestra una tabla comparativa entre los datos de la simulación y los datos relevados en las mediciones. Se puede observar que la gran mayoría de los datos coincide con lo esperado.

Parameter	Simulation	Measured
Supply voltage	± 2.5 V	± 2.5 V
Supply current	16 μA	16 μA
Gain	40 dB	39.5 dB
Bandwidth	7.5 kHz	7.2 kHz
Low-frequency cutoff	0.130 Hz	0.025 Hz
Input-referred noise	2.1 μVrms	2.2 μVrms
Noise efficiency factor	3.8	4.0
THD (16.7 mVpp input)	not simulated	1.0%
Dynamic range (1% THD)	not simulated	69 dB
CMRR (10 Hz – 5 kHz)	≥ 42 dB	≥ 83 dB
PSRR (10 Hz – 5 kHz)	≥ 42 dB	≥ 85 dB
Crosstalk ($f = 1$ kHz)	not simulated	-64 dB
Area (in 1.5- μm CMOS)	n/a	0.16 mm^2

Fig. 8. Tabla Comparativa de las simulaciones con las mediciones experimentales. Extraído del artículo “A Low-Power Low-Noise CMOS Amplifier for neural Recording

A.2) RESULTADOS DE LOS TEST BIOLÓGICOS

Este amplificador fue testeado como preamplificador en el registro experimental de una neurona para verificar su operación conectado al electrodo. Se registro la actividad neural del sistema olfativo de la rata. En la figura 9. se observa el potencial de acción relevado.

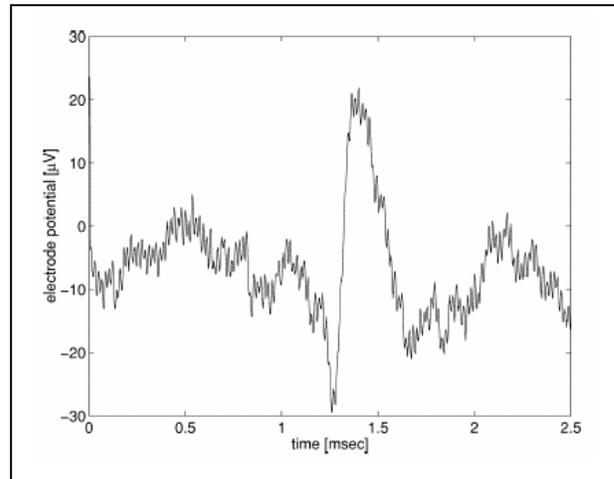


Fig. 9. Potencial de acción en la corteza del sentido olfativo de la rata. Los valores están referidos a la entrada del amplificador. Extraído del artículo “A Low-Power Low-Noise CMOS Amplifier for neural Recording Applications”

B.0) SEGUNDO TRABAJO

El segundo trabajo tiene por título “ Low noise amplifier for recording ENG signals in implantable systems” – Jordi San cristán, Ma Teresa Osés. CNM-IMB Grupo de Aplicaciones Biomédicas (GAB), Campus UAB 08193 Bellterra, España. Trabajo presentado en ISCAS 2004.

Además de los requerimientos de bajo ruido y bajo consumo, se necesita tener alto CMRR (>90dB), una baja frecuencia de la banda pasante, desde los 100Hz hasta 5kHz, alta ganancia para acomodar la muy pequeña amplitud de la señal de entrada al rango dinámico del ADC, tolerancia al voltaje de offset de entrada mayor a $\pm 50mV$. En la práctica la impedancia de los electrodos limita los requerimientos para el ruido del amplificador. En este proyecto se consideró la impedancia de los electrodos la cual esta alrededor de $1,5k\Omega$ o $20k\Omega$ [5], el ruido térmico debido a los electrodos determinará el mínimo valor de ruido demandado por el amplificador. Bajo estas condiciones las especificaciones de ruido para el amplificador son: $4,8 \frac{nV_{rms}}{\sqrt{Hz}}$ o $13 \frac{nV_{rms}}{\sqrt{Hz}}$, haciendo posible detectar señales tan bajas como $1\mu V_p - 10\mu V_p$, cualquier señal de menor amplitud será enmascarada por el propio ruido del electrodo.

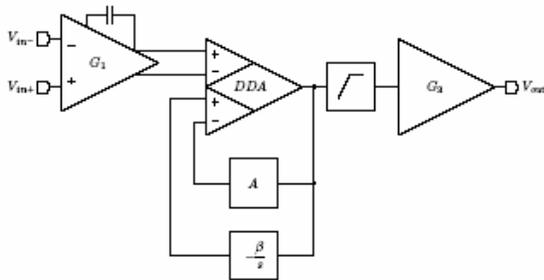


Fig. 10. Estructura completa del amplificador. Extraída del artículo “ Low noise amplifier for recording ENG signals in implantable systems”

El circuito se puede dividir en tres grandes bloques, la primer etapa es un preamplificador con entrada y salida diferencial, en esta etapa el ruido es el parámetro más restrictivo.

La segunda etapa esta basada en un amplificador diferencial de la diferencia. Tiene dos pares de entradas diferencial, uno es usado para la señal de entrada, mientras que el otro implementa dos lazos cerrados de realimentación, el primero para definir la ganancia y el otro para eliminar el offset proveniente de la primer etapa. En este amplificador no son necesarios componentes externos para lograr el polo de frecuencia inferior.

La última etapa consiste en una etapa RC seguido de un amplificador de ganancia fija que adecua la señal para utilizarla en todo el rango del ADC.

Una importante característica común a la primer y segunda etapa es la alta impedancia de entrada

B.1) PRE-AMPLIFICADOR

En la figura 11. se observa un circuito esquemático del preamplificador de entrada.

$$H(s) = \frac{R_1 g_{m1,2} s}{s + \frac{g_{m1,2}}{2C}}$$

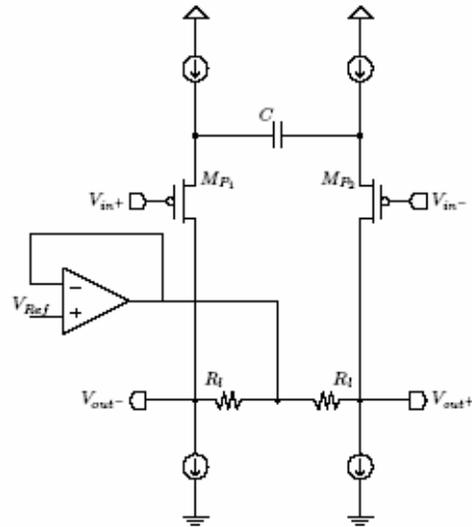


Fig. 11. Esquemático del preamplificador. Extraída del artículo “Low noise amplifier for recording ENG signals in implantable systems”

B.2) AMPLIFICADOR DIFERENCIAL Y FILTRO DE BANDA PASANTE (DABPF)

En la figura 12. se observa la etapa del amplificador diferencial de diferencias y filtro de banda pasante, tiene dos entradas diferenciales y una transferencia similar al OTA. Aquí un par diferencial es utilizado para la señal de entrada y el otro implementa dos lazos de realimentación. La realimentación negativa define la ganancia del amplificador

dada por $A \equiv \frac{R_2 + R_1}{R_1}$, mientras que la realimentación positiva

es utilizada para introducir un cero en continua y un polo a baja frecuencia, implementa un filtro que elimina el offset de residuo producido por DDA.

B.3) IMPLEMENTACION Y RESULTADOS

$$H(s) = \frac{D}{1 - D(\frac{1}{A} + \frac{\beta}{s})} \simeq \frac{As}{s + A\beta} \text{ for } D \rightarrow \infty$$

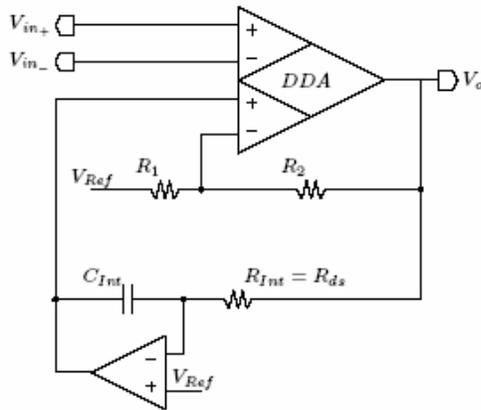


Fig. 12. Estructura completa del amplificador DABPF. Extraída del artículo “Low noise amplifier for recording ENG signals in implantable systems”

El filtro pasaaltos en el lazo de realimentación positiva esta implementado con un amplificador ideal. La constante de tiempo para un filtro pasaaltos a 100Hz requiere altos valores de R_{int} y C_{int} , un valor aceptable del capacitor integrado es del orden de $C_{int} = 20\text{pF}$ lo que nos da que la resistencia debe ser de $80\text{M}\Omega$ la cual es muy grande para ser integrada. Esta resistencia se implementa utilizando un transistor PMOS trabajando en la región sub-umbral, $R_{int} = \frac{L_r \cdot W_p \cdot R_p \cdot D}{W_r \cdot L_p \cdot \ln N}$, Fig 13.

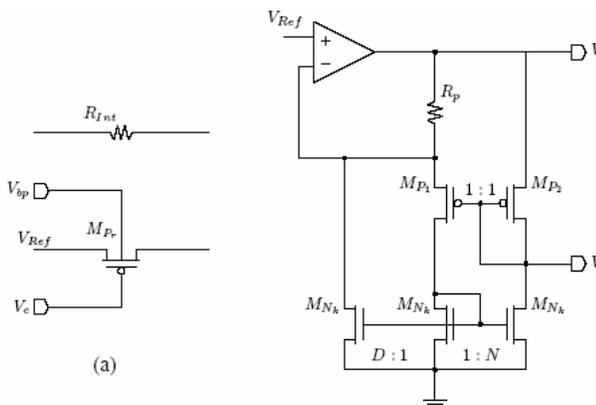


Fig. 13. (a) Transistor equivalente PMOS para implementar el resistor de $80\text{M}\Omega$. (b) Circuito de autopolarización. Extraído de “Low noise amplifier for recording ENG signals in implantable systems”

Cabe destacar que el valor esta resistencia solo depende de los parámetros de construcción, y además es independiente del voltaje de alimentación, voltaje de referencia y la temperatura. Como desventaja puede presentar un poco de distorsión para señales de gran amplitud que produzcan pérdida de la linealidad, pero este no es el caso.

El amplificador fue completamente implementado en un ASIC (Circuito Integrado de Aplicación Específica) utilizando una tecnología CMOS de $0.7\mu\text{m}$ de AMIS.

A continuación en la figura 14., se presenta una tabla con los resultados obtenidos en los ensayos y la respuesta en frecuencia los cuales concuerdan bastante con los valores esperados. En la figura 15. su respuesta en frecuencia.

Parameter	Simulated	Measured
Gain [dB]	75, 83, 97, 103	76, 80, 96, 102
Low-cutoff Freq. [Hz]	97, 116, 206, 385	106, 119, 201, 352
CMRR[dB@1KHz]	-96dB	-94
Equiv. input referred noise [$\frac{nV}{\sqrt{Hz}}$]	4.8	5.1

Fig. 14 Performance del amplificador. Extraído de “Low noise amplifier for recording ENG signals in implantable systems”

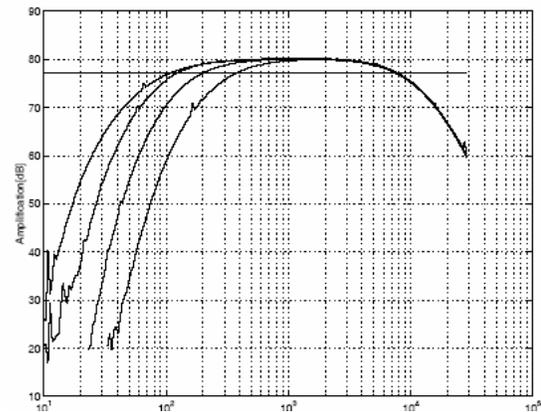


Fig. 15 Respuesta en frecuencia. Extraído de “Low noise amplifier for recording ENG signals in implantable systems”

Finalmente resta comentar que el prototipo fue ensayado con una rata, en la figura 16. se observa el potencial de acción de la activación motora luego de un estímulo al dolor. En este ensayo la pata de la rata fue punzada con una aguja y la respuesta fue obtenida cerca del nervio.

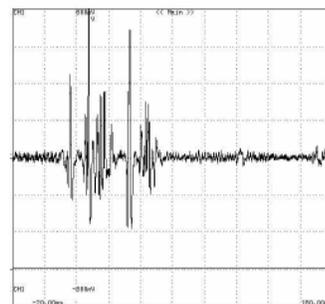


Fig. 16. Señal obtenida en el experimento con ratas. Extraído de “Low noise amplifier for recording ENG signals in implantable systems”

IV. CONCLUSIONES

Como se puede apreciar, el tema da para muchos estudios mas, aquí se ha podido abarcar solo una punta del tema y se presentaron ejemplos representativos y actuales. Se observa la importancia del tratamiento adecuado de las señales neuronales en la primera etapa ya que en las mismas reside la información que luego es utilizada para decodificar e intepretar los mecanismos cerebrales. Las dificultades principales para lograr estos objetivos residen en lograr una alta ganancia minimizando el ruido. Por otro lado los requerimientos de un filtro pasabanda con una muy baja frecuencia de corte inferior implica altas resistencias integradas, lo cual se convierte en todo un desafío.

La disciplina de implantes neuronales esta floreciendo la mayoría de los trabajos estudiados datan del año 2003 a la fecha, lo cual aventura un futuro promisorio en el área.

V. AGRADECIMIENTOS

Se agradece la disposición y dedicación de su tiempo a Fernando Silveira quien me guió en la búsqueda del material así como evacuo mis dudas respecto al tema.

VI. REFERENCIAS

- [1] B. Franklin "An account of the effects of electricity in paralytic cases" Philos. Trans., vol. 50 pp 481-483, 1759.
- [2] Jordi Sacristán, Ma Teresa Osés "Low noise amplifier for recording ENG signals in implantable systems" ISCAS 2004 (International Symposium on Circuits and Systems), p. IV- 33, 2004
- [3] Frank Wood, Michael J. Black, Member, Carlos Vargas-Irwin, Matthew Fellows, and John P. Donoghue, "On the variability of manual spike sorting", IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 51, No 6, p. 912, June 2004
- [4] T. M. Seese, H. Harasaki, G. M. Saidel, and C. R. Davies, "Characterization of tissue morphology, angiogenesis, and temperature in the adaptative response of muscle tissue to chronic heating" Lab. Invest, vol 78, no12, pp1553-1563, 1998
- [5] Jordi Sacristán, Ma Teresa Osés "Low noise amplifier for recording ENG signals in implantable systems" ISCAS 2004 (International Symposium on Circuits and Systems), p. IV- 33, 2004

Sebastián Sayas Nació en Paysandú, Uruguay el 14 de Noviembre de 1980. Actualmente es estudiante de grado de la carrera Ingeniería Eléctrica en la Facultad de Ingeniería, Universidad de la República.