

Neuroprótesis Visuales Intracorticales

J.M. Ferrández, J.J. Martínez, J. Toledo, J. Garrigós, E. Fernández

Resumen. *El presente trabajo presenta el estado actual de la investigación con prótesis visuales con interfaz neuronal a nivel cortical, que pretenden restaurar una visión limitada o parte de ella a personas con cegueras severas. Se revisan los fundamentos fisiológicos subyacentes a este tipo de aproximaciones, enfatizando la plasticidad neuronal como factor crucial en la funcionalidad de este tipo de dispositivos. A pesar que la restauración total de la vista es un objetivo inalcanzable para la tecnología de hoy en día, el reconocimiento de formas y la localización de objetos permitiría a las personas con disfunciones visuales determinada autonomía en entornos cercanos, así como la lectura de textos, aspectos que mejorarían considerablemente su calidad de vida.*

1 Introducción

La visión es quizás uno de los principales sentidos del ser humano como lo demuestra el hecho de que aproximadamente el 40% de toda la información que llega al cerebro esta relacionada con el sistema visual. A pesar que los recientes avances en genética molecular han identificados los genes responsables de disfunciones visuales [1, 59, 66], una vez se ha dañado el sistema nervioso la regeneración funcional del mismo es mínima, y actualmente no existe un tratamiento efectivo para muchos pacientes. Entre las posibles causas del fallo de este sistema, se encuentran el daño o la degeneración a nivel de:

- 1) los medios transparentes del globo ocular (como las cataratas y opacidades corneales),
- 2) la retina (la fina capa de tejido neural que se encuentra en la parte interna del globo ocular)
- 3) el nervio óptico o;
- 4) el cerebro.

Aunque durante milenios la posibilidad de tratar esta causas y por tanto restablecer la visión se ha visto como un milagro, los actuales avances en Medicina, Genética, Inmunología,... están permitiendo que se puedan empezar a ensayar diversos tratamientos que aunque todavía están en una fase clínico-experimental muy preliminar, eran impensables hasta hace muy pocos años. Sin embargo, hoy en día no existe un tratamiento farmacológico o quirúrgico efectivo.

Una nueva aproximación desde punto de vista de la ingeniería ha permitido ampliar el número de soluciones propuestas, esta aproximación denominada neuroprótesis visuales se basan en la observación que la estimulación eléctrica a nivel de la corteza occipital desencadena la percepción subjetiva de destellos de luz denominados “fosfenos”.

Recientes avances en técnicas microelectrónicas y ciencia de materiales ha permitido la construcción de dispositivos neuroprostéticos que interactúan en distintos lugares del sistema nervioso [1]. Tales dispositivos ha permitido a personas con sordera profunda la percepción de sonidos, incluso el habla, o las modernas neuroprótesis que se están empezando a utilizar en el tratamiento del dolor crónico, de la Enfermedad de Alzheimer, y en algunos tipos de Epilepsia, los dispositivos llamados DBS (Deep Brain Stimulation).

El concepto de producir artificialmente una percepción visual se basa en el conocimiento de la jerarquía visual, así como en su funcionalidad. Un determinado número de estudios se ha centrado en el estimulación de la retina [2], nervio óptico [3] y corteza visual [4]. Todos ellos producen la percepción de puntos de luz, fosfenos en distintas regiones del espacio visual. Basados en estas percepciones algunos laboratorios se encuentran desarrollando neuroprótesis visuales diseñadas para interactuar con las porciones no dañadas de la retina o nervio óptico. Sin embargo y aunque estas neuroprótesis retinianas pueden ser potencialmente útiles (como en la retinosis pigmentosa o la degeneración macular), en muchos casos, existe una mayor o menor afectación de todas las capas de la retina, por lo que su utilidad puede verse seriamente comprometida. Además las neuroprótesis retinianas no permiten el tratamiento de cegueras cuya patología afecte a las células ganglionares de la retina o las vías visuales extraoculares.

Una posible alternativa, en la que se está trabajando desde hace unos años en colaboración con el grupo del Profesor Normann de la Universidad de Utah, es la implantación de una neuroprótesis a nivel de la parte del cerebro que se encarga de procesar la información visual, esto es la corteza occipital. Esta idea se basa en el hallazgo de que la estimulación eléctrica de esta zona del cerebro desencadena la percepción subjetiva de destellos de luz.

Aunque el primer trabajo sobre la aparición de fosfenos tras la estimulación eléctrica del cortex visual se debe a Lowenstein y Borchart en 1918, fueron los

estudios del grupo de Penfield durante intervenciones quirúrgicas para tratamiento de la epilepsia en la década de los 50, los que confirmaron estos hallazgos. Posteriormente, Brindley y Lewin en la Universidad de Cambridge y el grupo de Dobelle [5] en la Universidad de Utah hicieron prolongadas observaciones sobre los fosfenos y los estímulos eléctricos que los desencadenaban, sentando las bases para una prótesis a nivel cortical. En este sentido hay que destacar los trabajos del grupo de Dobelle (1976) en los que, sujetos que habían permanecido ciegos durante largo tiempo, fueron capaces de leer caracteres Braille utilizando un sistema de 6 fosfenos simultáneos incluso más rápido de lo que lo hacían a través del tacto. Los resultados de estos estudios han puesto sin embargo de manifiesto, que una neuroprótesis basada en la estimulación cortical mediante electrodos superficiales subdurales, tal como la que ha sido presentada recientemente por el Dr. Dobelle (2000) puede tener una utilidad limitada, debido fundamentalmente a factores tales como la gran cantidad de corriente necesaria para producir los fosfenos, 1-3 mA, interacciones entre electrodos adyacentes la producción ocasional de episodios dolorosos debidos probablemente a irritación meníngea y crisis epilépticas.

Una aproximación más eficaz, que permite la activación de neuronas con un mayor grado de especificidad espacial y menores niveles de corriente, es la utilización de electrodos que penetren dentro de la corteza cerebral o intracorticales.

2 Diseño de una neuroprótesis visual intracortical.

Actualmente se conocen con detalle los requisitos funcionales de cualquier prótesis neuronal. Para que un dispositivo pueda emular un sistema sensorial debe realizar tres tareas:

- En primer lugar debe capturar el mismo tipo de información que recibe el sistema sensorial emulado.
- Debe procesar la información recibida de forma análoga a como lo realiza el sistema de pre-procesamiento biológico.
- Por último debe comunicar la información procesada a los centros neuronales superiores del sistema sensorial a estimular.

básicos de una neuroprótesis visual cortical. El campo visual situado enfrente del sujeto es codificado por un pequeño dispositivo electrónico bioinspirado (similar a una cámara de vídeo en miniatura) situado a nivel de unas gafas convencionales. Las señales procedentes de este dispositivo son procesadas externamente y transformadas en trenes de impulsos eléctricos

optimizados para estimular las neuronas de la corteza visual a través del electrodo intracortical de Utah.

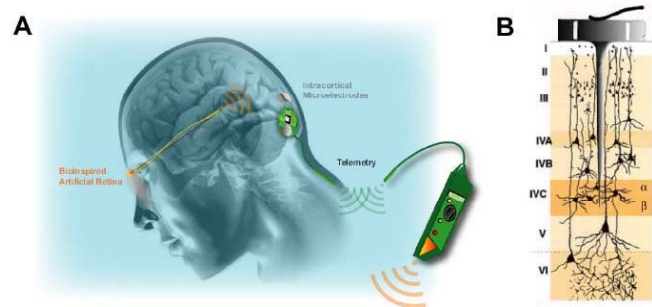


Figura 1. La neuroprótesis visual propuesta (A). Ubicación intracortical de los electrodos (B)

Cualquier sistema de microelectrodos diseñado para interactuar con el tejido cerebral como parte integrante de una neuroprótesis cortical, debe tener en cuenta la organización columnar de la corteza. Además, las zonas activas de los electrodos deben situarse al nivel donde entra fisiológicamente la información a la columna, esto es a nivel de la capa IV de la corteza (situada entre 1-1.5 mm a partir de la superficie pial). Estos microelectrodos deben ser asimismo altamente biocompatibles y proporcionar una alta estabilidad mecánica frente a los pequeños movimientos de la masa encefálica con respecto a las meninges y la cavidad craneana. El electrodo intracortical que se propone ha sido desarrollado y optimizado especialmente para su uso crónico por el equipo del Profesor Normann (1999) en la Universidad de Utah (Estados Unidos), y recientemente ha sido aprobado por la FDA para su uso en humanos. Esta red de microelectrodos posee una estructura tridimensional que permite la estimulación focal de neuronas en la capa IV del cortex visual, que es el lugar por donde fisiológicamente entra a la corteza cerebral la información procedente de los globos oculares.

El problema no es transmitir una imagen con una alta resolución, sino transmitir una información útil (para tareas tales como leer, orientación y movilidad) a los sitios adecuados dentro del Sistema Nervioso. Para ello es imprescindible conocer como se codifica la información en la retina y como se transmite esta información a la corteza visual, para posteriormente especificar las restricciones en el número, distribución y características de los electrodos que emulan el campo visual.

3 Diseño del módulo de estimulación

Un circuito estimulador posee como objetivo la transferencia de energía desde el dispositivo al tejido de una forma precisa y controlada. El estimulador produce energía, que origina un voltaje a través de los electrodos, pasando corriente a través del tejido y el resto de la energía se disipa como calor en el sistema y debe ser minimizada para mejorar la eficiencia de la

estimulación. Por ello es necesario definir apropiadamente los patrones de estimulación a utilizar.

La duración, frecuencia, y bien el voltaje, o la amplitud de la corriente deben ser controladas de forma muy precisa por el estimulador, sin embargo las impedancias son muy variables. La inyección de corriente proporciona mayor control sobre la carga inyectada y se asemeja en mayor medida al proceso natural que produce el potencial de acción. Por ello, esta se aproximación se ha utilizado en prótesis cocleares y es la que se utilizará en la neuroprótesis visual.

La inyección de carga produce la transferencia de electrones a través del interfaz electrodo-tejido y por consiguiente requiere que algunos elementos químicos sean oxidados o reducidos. Los electrodos de metal requieren que la inyección de carga sea un proceso principalmente faradaico, ya que un proceso capacitivo no aportaría la carga suficiente como para producir una respuesta fisiológica. Los procesos faradaicos pueden ser reversibles o no. En los procesos faradaicos reversibles no se producen nuevos elementos químicos en los límites del electrodo, manteniéndose balanceado en lo que a carga se refiere. Por otra parte los procesos faradaicos irreversibles producen elementos químicos que no se fijan a la superficie del electrodo, produciendo corrosión de bido a procesos de electrolisis. Un control preciso de la inyección de corriente debe prevenir una disolución del electrodo irreversible. Cabe concluir que para la durabilidad de una neuroprótesis es necesario la biocompatibilidad de la superficie de los electrodos, así como que los desplazamientos de carga se encuentren preferentemente en zona capacitiva, pero nunca en una zona de trabajo faradaica irreversible.

La Figura 2 muestra un esquemático del circuito estimulador. La etapa analógica incluye la estimulación por inyección de corriente, la etapa de multiplexión para el direccionamiento de los electrodos y la derivación de corriente a través del operacional. Se han incluido dos canales de exhausting, canales de salida conectados a masa, para prevenir la acumulación de carga en el electrodo posterior a la estimulación. El modulo incluye asimismo el subsistema de conversión digital-analógico. Este módulo responde a una etapa de control basado en microcontrolador.

Para cada canal el estimulador es capaz de proporcionar 100 μ A, 75 μ A, 50 μ A y 25 μ A pulsos bifásicos de duración programable. Cada canal se encuentra acoplado capacitivamente para asegurar que los pulsos se encuentren

balanceados, aspecto crucial ya que es muy importante que la misma cantidad de carga que entra en el tejido se libere luego. Los pulsos son emitidos de forma secuencial a los electrodos en un proceso ordenado con una resolución de 1 microsegundo. La anchura de los pulsos varía entre 50, 100, 150, 200 ms, y las frecuencias utilizadas son 25 Hz, 50 Hz, 75 Hz y 100 Hz. Una vez elegido el pulso para cada electrodo se enviará si el electrodo se encuentra activo según el mapa de activación de la retina artificial. Se incluyen asimismo, elementos de seguridad, como la detección de fallo de algún componente que podría producir carga no balanceado, y con ello dañar el tejido.

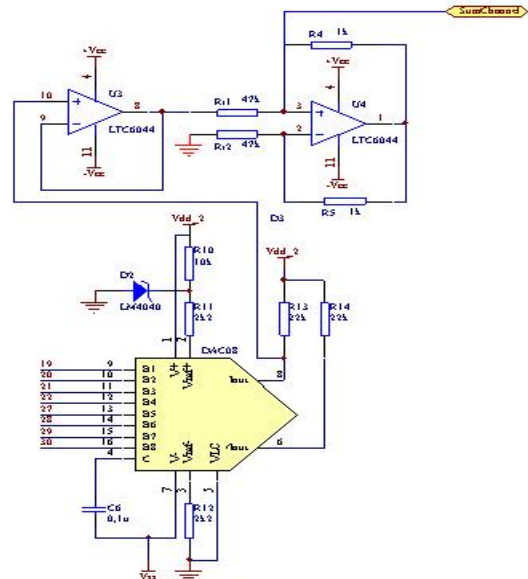


Figura 2. Circuito de inyección de corriente.

Con objeto de caracterizar los parámetros de estimulación del electrodo, la matriz se sumergió en solución salina con un electrodo de referencia de cloruro de plata. El estímulo utilizado constaba de un pulso anódico inicialmente, a 25 Hz. Esta señal permite la repolarización del medio en una segunda fase, y mediante la inyección de corriente constante se evitan artefactos en el estímulo debido a impedancias variables así como se garantiza la seguridad del tejido.

La Figura 3 muestra el estímulo mediante inyección de corriente generado, con su correspondiente voltaje liberado observado en el medio. Se observa un comportamiento predominante capacitivo, ya que el voltaje crece linealmente con el inicio del estímulo y análogamente una pendiente de voltaje lineal negativa aparece en la zona catódica. Para mayores cantidades de carga se han observado procesos de difusión, es decir un proceso de mayor componente resistivo que compromete la integridad del electrodo a través de los anteriormente mencionados procesos REDOX no reversibles. Se han señalado en el gráfico 3 puntos que caracterizan el interfaz, estos son Vaccess, Vanodic y Vcathodic. La medida del voltaje al final de la inyección da una idea del almacenamiento de carga en el interfaz, mientras que las medidas de Vaccess proporcionan un parámetro denominado Electrochemical Surface Area (ESA) de la zona

conductora del electrodo. La figura muestra la respuesta en voltaje típica de un electrodo operativo, con voltajes de polarización en la zona de 1 V, garantizando de esta forma los márgenes de seguridad delimitados en este caso por niveles de electrolisis del medio.

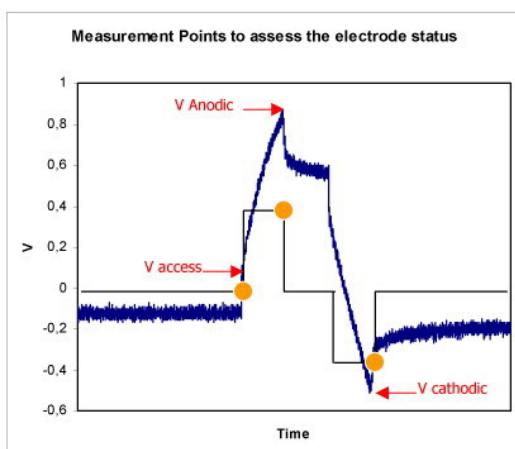


Figura 3. Estímulo generado mediante fuente de corriente y voltaje observado en el medio

4 Conclusiones

El diseño y realización de una neuroprótesis visual cortical requiere la cooperación sinérgica de científicos, ingenieros y médicos. El conocimiento detallado de la anatomía y fisiología de la jerarquía visual producirá una mayor comprensión de las capacidades de procesamiento del sistema visual y el papel que juega la plasticidad neuronal en la interpretación de las imágenes visuales. El uso combinado de modelización-experimentación permitirá asimismo el diseño y desarrollo de dispositivos bioinspirados de alta velocidad y flexibilidad, capaces de capturar las señales de sensores externos, procesarlas adecuadamente y suministrarlas a un interfaz neural para la estimulación del sistema correspondiente. Existen sin embargo muchas incógnitas referidas a biocompatibilidad, seguridad, u demás aspectos no tecnológicos que deben ser resueltos antes que las neuroprótesis corticales puedan ser consideradas una terapia clínica viable.

El implante debe ser implantado en el cerebro donde permanecerá sin ninguna intervención durante décadas. Además no se trata de un elemento pasivo sino que contendrá electrónica para la multiplexación de los electrodos y la telemetría del sistema. Mientras que se ha realizado un progreso notable en estos campos, todavía se requiere una mayor experimentación. Mientras que la restauración completa de la visión es, hoy en día un objetivo inalcanzable, la discriminación de formas y la localización de objetos permitiría determinada autonomía en entornos familiares, así como la

lectura de texto, aspectos que repercutirían en la calidad de vida de las personas invidentes. Sin embargo es necesario avanzar paso a paso, y no crear falsas expectativas que podrían afectar negativamente a esta aproximación emergente. Hoy en día nos encontramos lejos de una prótesis visual altamente funcional, sin embargo el éxito obtenido por las prótesis cocleares permite albergar esperanzas.

Los reorganización plástica del cerebro de los sujetos invidentes les permite extraer gran información del tacto y el oído, mejorando su calidad de vida, y permitiendo su integración en un entorno social basado en una sociedad vidente. El conocimiento preciso de estos cambios neuroplásticos permitiría una base neurocientífica sobre la que soportar la rehabilitación, adaptación y aprendizaje de los pacientes. Adicionalmente la modulación de tal plasticidad será crucial en el desarrollo de nuevas aproximaciones neuroprostéticas.

Afortunadamente los avances en medicina, genética y oftalmología permitirán nuevas estrategias de prevención de enfermedades del sistema visual. Sin embargo estos campos verán limitada su acción en el caso de daños producidos por accidentes, o debido a la edad. Por consiguiente el avance en la tecnología neuroprostética se considera necesario para un futuro próximo. La sociedad y la comunidad científica son conscientes de este problema y se encuentran hoy en día invirtiendo tiempo y esfuerzos en este campo emergente. Los próximos 15 años serán de una relevancia total para estas aproximaciones, y se espera que el progreso en medicina, ciencia de materiales y bioingeniería así como la mejora tanto en los sistemas de asistencia como en los dispositivos electrónicos permita una mejora en la calidad de vida de las personas con ceguera.

5 Referencias

- [1] J.P. Donoghue, Connecting cortex to machines: recent advances in brain interfaces, *Nat Neurosci* 5 (2002) 1085-1088.
- [2] R. Eckmiller, Learning retina implants with epiretinal contacts, *Ophthalmic Res* 29 (1997) 281-289.
- [3] J. Delbeke, D. Pins, G. Michaux, M.C. Wanet-Defalque, S. Parrini, and C. Veraart, Electrical stimulation of anterior visual pathways in retinitis pigmentosa, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 (2001) 291-297.
- [4] M. Bak, J.P. Girvin, F.T. Hambrecht, C.V. Kufta, G.E. Loeb, and E.M. Schmidt, Visual sensations produced by intracortical microstimulation of the human occipital cortex, *Med Biol Eng Comput* 28 (1990).
- [5] W.H. Dobelle, M.G. Mladejovsky, J.R. Evans, T.S. Roberts, and J.P. Girvin, 'Braille' reading by a blind volunteer by visual cortex stimulation, *Nature* 259 (1976) 111-112.