

DISPOSITIVO PARA DBS APRIMORADO PARA DIMINUIÇÃO DE CUSTOS E AUMENTO DA SEGURANÇA EM PESQUISAS COM CAMUNDONGOS

L. A. S. P. S. S. Pereira*, M. C. Pereira*, A. S. Souza**, R. S. Araújo**, U. C. Faria*, A. M. Carneiro*

**UFMS, Campo Grande, MS, Brasil

* UCDB, Campo Grande, MS, Brasil

e-mail: maurocp@gmail.com

lasdsp@gmail.com

Resumo: Este trabalho apresenta a implementação de um eletroestimulador com a finalidade de diminuir custos e aumentar a segurança em pesquisas de DBS (*deep brain stimulation*) com camundongos, para criar remotamente as formas de onda para DBS e registrar os testes. Foi usada lesão do feixe prosencefálico com 6-hidroxidopamina (6-OHDA) como modelo animal da doença de Parkinson. O estimulador é composto de conversor Buck, filtro RC, ponte H e um microcontrolador PIC12. O sistema é composto de hardware e software para formação da onda utilizada, amplitude máxima de 200 mV e relação sinal ruído maior que 50, para cabo sem proteção e eletrodos expostos, e consumo de 15 mW de potência com eletrodos curto-circuitados. Como resultado deste trabalho, o sinal adquirido da configuração criada apresenta *overshoot* máximo de 200 mV e a velocidade da atenuação do sobressinal não pode ser detectada com os instrumentos disponíveis, pois seu tempo de estabilização foi menor que 10 ns.

Palavras-chave: estimulação cerebral profunda, DBS, camundongos, Mal de Parkinson.

Abstract: *This article presents an implementation of an electric stimulator system to reduce test costs and increase security on DBS (deep brain stimulation) mice research, to remotely control and create the waveform and register the test. We use prosencephalic's mass loss by 6-OHDA like animal model to Parkinson's Disease. The stimulator have a Buck converter, a RC filter, a H bridge and a PIC12 microcontroller. It is composed by a software and hardware system to generate the DBS waveform used, with a maximum amplitude of about 200mV, and a Signal to Noise Ratio (SNR) about 50, without shielded cable, and a consumption of 15mW, short circuiting the electrodes The acquired signal of the device shows maximum overshoot of 200mV, and attenuation speed less than 10ns.*

Keywords: *Deep Brain Stimulation, mice, Parkinson Disease.*

Introdução

Deep Brain Stimulation (DBS) é uma técnica de estimulação profunda do cérebro aplicada na região talâmica. Entre outras aplicações, esta técnica é usada para redução ou até mesmo reversão dos sintomas Parkinsonianos em doentes que não se adaptam à medicação. [1-3] Esta consiste em aplicar pulsos bifásicos (pulsos positivos e negativos, com nível médio nulo) através de eletrodo cirurgicamente colocado na região talâmica do gânglio basal. [1]

Apesar de já ser utilizada em humanos, não são conhecidos todos os mecanismos que levam à melhora observada. [4], assim este sistema foi projetado para uso em testes para melhor conhecer estes mecanismos.

Apesar de totalmente configurável, inclusive com possibilidade de usar pulsos apenas positivos ou positivos e negativos, com ou sem tempo morto, as especificações e parâmetros escolhidos para DBS são tensão de 1-3,5 V, largura de pulso de 60-210 us e frequência de 130-185 Hz. [5]

O objetivo deste trabalho é a adequação dos sinais produzidos pelo protótipo de dispositivo para *Deep Brain Stimulation* para trabalho com camundongos como modelos animais para a doença de Parkinson.

Materiais e métodos

Com o intuito de conduzir as pesquisas na área de maneira mais segura e com menor custo, foi desenvolvido um dispositivo para pesquisas em DBS para camundongos. Neste artigo descrevemos uma nova versão, melhorada para uso nos testes mencionados.

O modelo animal escolhido para os testes deste dispositivo são camundongos com lesão bilateral do feixe prosencefálico medial com 6-hidroxidopamina (6-OHDA).

O trabalho foi aprovado pelo conselho de ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob número do protocolo é 299, com o nome de “Efeito da estimulação cerebral profunda (DBS) no comportamento de camundongos, após lesão bilateral do feixe prosencefálico medial com 6-hidroxidopamina (6-OHDA), como modelo animal da doença de

Parkinson”, aprovado na Comissão de Ética no Uso de Animais / CEUA / UFMS em 14 de Abril de 2011.

Versões anteriores – As versões anteriores usavam um KA555 para a geração do PWM, sendo que a calibração da tensão tinha que ser feita manualmente. Uma melhoria feita durante as versões anteriores foi utilizar potenciômetros digitais, no entanto havia perda excessiva de energia, diminuindo o tempo de duração das baterias. A versão atual utiliza um pino com a função de PWM por software (o MCU não tem um módulo PWM interno), podendo ser calibrado por software, diminuindo o circuito e aumentando a precisão.

Foi acrescentado um filtro RC entre os eletrodos, pois nas versões anteriores foram constatadas harmônicas indesejadas em alta frequência distorcendo principalmente as bordas de subida e de descida da onda. Na nova versão a distorção foi corrigida e o *overshoot* foi atenuado.

Nas versões anteriores a estimulação ocorria durante o recebimento do comando, criando algumas aberrações durante a formação de onda decorrente da atualização dos parâmetros em tempo real, na versão atual a função de geração de pulsos é desabilitada durante o recebimento dos dados, evitando este problema.

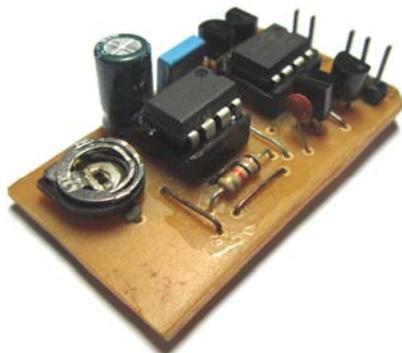


Figura 1: Fotografia da versão anterior do dispositivo.

Versão atual – O dispositivo (escopo deste artigo) tem a capacidade de controlar e transmitir pulsos que são escolhidos através de um software de comando em PC, que também registra os testes. O pulso enviado é registrado em um banco de dados que além deste permite o registro do resultado da estimulação. Sua faixa de operação é de 0,7 – 3,7 V, uma largura de pulso de 1 – 256 μ s e uma frequência de 20Hz – 1k Hz, sendo todos estes parâmetros com 8bits de resolução.

O dispositivo foi dimensionado de forma a ter o melhor desempenho na faixa de utilização do DBS, pulsos entre 60-210 μ s, reduzindo ao máximo nesta faixa o *overshoot* e as harmônicas. O hardware foi feito de modo a operar com o mínimo de periféricos, sendo que a conversão de tensão para comunicação RS232 e USB foi feita em um circuito a parte, evitando a utilização de hardware de conversão, como MAX232 e PL2303, no dispositivo.

Hardware – Os dispositivos contêm um microcontrolador (MCU) da família PIC12 que controla um conversor Buck e uma ponte H e recebe comandos de uma interface Serial UART (externa ao dispositivo), com um filtro RC de primeira ordem (entre os eletrodos) dimensionado para eliminar ruídos provenientes do MCU, atenuando harmônicas a partir de 500kHz.

Os componentes foram soldados em uma placa de circuito impresso com face simples e lateralmente a todo o circuito foi criada uma camada de *relief* para redução de ruído. No final do processo de solda e teste de continuidade e de operação, a parte condutora da placa foi envernizada evitando assim o contato com componentes externos.

A corrente máxima, capaz de ser fornecida pelo circuito foi de aproximadamente 2,5 mA. Sendo esta com os eletrodos curto-circuitados e a tensão no conversor Buck de 5 V (100% de *duty cycle*).



Figura 2: Fotografia do dispositivo de eletroestimulação criado.

Com a queda de tensão nos transistores (BC516) a tensão máxima transmitida para os eletrodos é de 3,7 V, quando o *duty cycle* do conversor Buck é de 100%.

Firmware – O firmware possui 3 etapas: o recebimento do comando, o ajuste do hardware para os parâmetros recebidos e a execução do comando até recebimento do próximo comando.

Software – O software foi criado de maneira que o usuário final não se preocupe com os parâmetros de frequência e interrupções necessárias para gerar a forma de onda desejada. O software também processa todas as informações necessárias para que o MCU não gaste processamento desnecessário com a informação recebida.

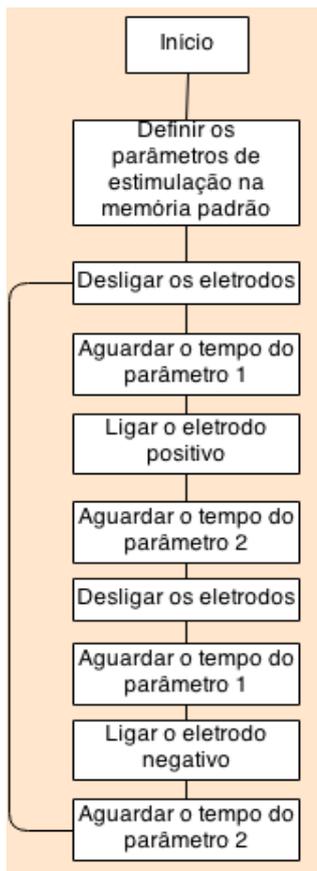


Figura 3: Diagrama de blocos do firmware na rotina da função Main.

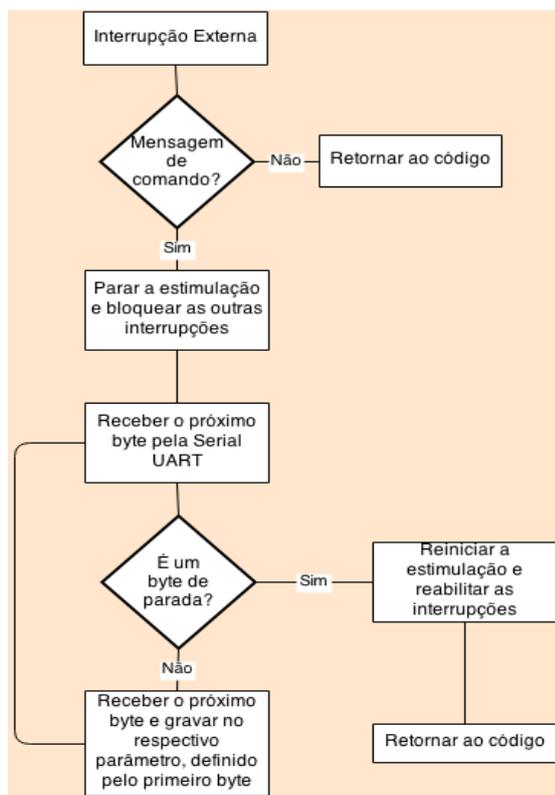


Figura 4: Diagrama de blocos do firmware na rotina da interrupção externa.

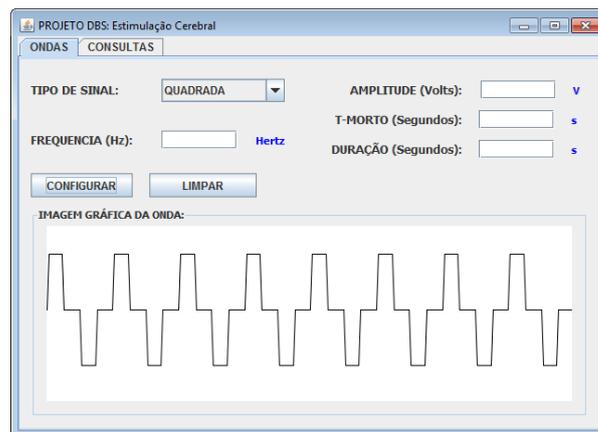


Figura 5: Screenshot do programa em Java para interface com o dispositivo e o operador.

Fontes de alimentação – Para evitar possíveis oscilações da rede e consequente descarga no estimulado, a alimentação pode ser feita tanto por bateria, quanto pelo USB do PC (um *notebook*), pois estes dois são fontes isoladas quando desligados da alimentação AC da rede elétrica. A tensão deve ser atualizada no programa principal para a correta calibração do dispositivo.

Simulação – O dispositivo foi modelado e simulado em software de auxílio a eletrônica, denominado ISIS, do pacote Proteus 7, da empresa Labcenter Electronics.

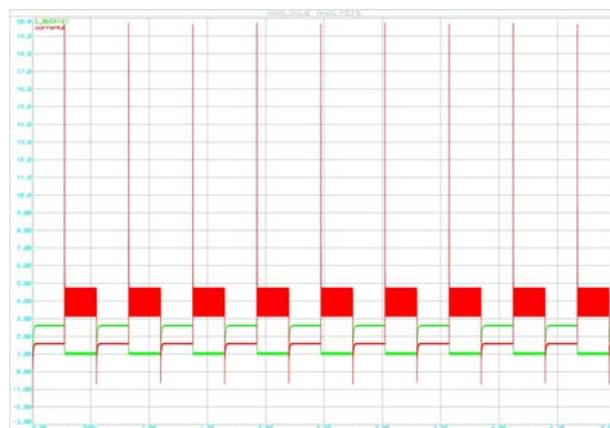


Figura 6: Screenshot do resultado da simulação.

No resultado da simulação é observado overshoot da corrente decorrente do pulso.

Resultados

Como esperado, pela simulação, o dispositivo apresenta uma pequena distorção na forma de onda principalmente logo após a borda de subida e da borda de descida, caracterizado por um polo muito rápido na função transferência do sistema.

O dispositivo consegue manter uma regularidade de estímulos com muito pouca interferência, sendo o pico de subida e de descida bastante simétricos (diferença

imperceptível pelo osciloscópio).

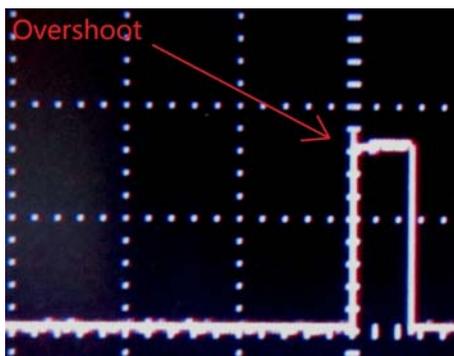


Figura 7: Gráfico retirado de um osciloscópio ligado aos eletrodos com seta indicando distorção na subida, *overshoot* de 200 mV.

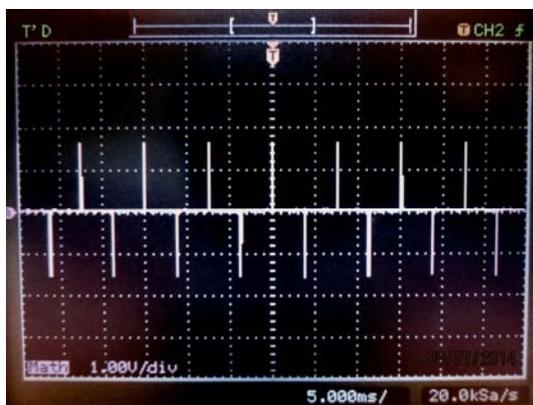


Figura 8: Gráfico retirado de um osciloscópio ligado aos eletrodos mostrando sequencia de pulsos.

Os períodos de acionamento e frequência da estimulação são ligeiramente diferentes das definidas, necessitando de uma pré-calibração do dispositivo para a maior precisão do experimento.

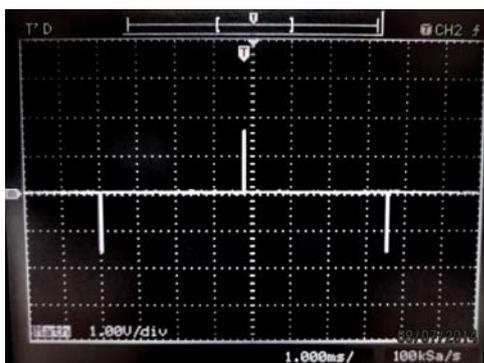


Figura 9: Gráfico retirado de um osciloscópio ligado aos eletrodos no qual um ciclo de estimulação é mostrado, sendo a estimulação total de 90 μ s, 45 μ s na estimulação positiva e 45 μ s na negativa. A frequência do ciclo é de 120 Hz.

Discussão

A distorção da forma de onda é uma desvantagem deste novo circuito, o qual seu filtro deve ser dimensionado de forma a abranger a frequência média dos testes pretendidos, diminuindo assim a abrangência da faixa de frequência, porém assim mesmo abrange toda a gama de frequências utilizadas em DBS.

Com este dispositivo busca-se atender os critérios de pesquisa sobre o DBS, sendo que os próximos passos serão a possibilidade de torna-lo portátil para o camundongo.

Conclusão

Foi melhorado o dispositivo de estimulação cerebral já criado, implementando de maneira automática o controle de tensão aplicada nos eletrodos e filtros que melhoraram as formas de onda dos dispositivos anteriores, os quais eram muito ruidosos.

Agradecimentos

À UCDB e UFMS pelo apoio dos editais internos de pesquisa de ambas as instituições.

Referências

- [1] Yianni J, Aziz T. Surgical Treatment of Parkinson's Disease. ACNR-Advances in Clinical Neuroscience and Rehabilitation. 2003; 2(6):21-22.
- [2] Kern DS, Kumar R. Deep Brain Stimulation. The Neurologist. 2007; 13(5):237-252.
- [3] Breit S, Schulz JB, Benabid AL. Deep brain stimulation. Cell and Tissue Research. 2004; 318:275-288.
- [4] Perlmutter JS, Mink JW. Deep Brain Stimulation. Annual Review of Neuroscience. 2006; 29:229-257.
- [5] Wang R, Wang J, Chen Y, Deng B, Wei X. "A new deep brain stimulation waveform based on PWM", In: Biomedical Engineering and Informatics (BMEI), 4th International Conference; 2011 Oct 15-17; Shanghai, China. 2011. p. 1815-1819.