Integración y Mejora de un Prototipo de Estimulador del Nervio Vago y su Varilla de Programación Inalámbrica para el Tratamiento de Epilepsia Fármaco Resistente - Fase III

RODRIGO JOSÉ FIGUEROA HERNÁNDEZ

161678

FACULTAD DE INGENIERÍA MECATRÓNICA

GUATEMALA 7 DE ENERO DE 2022

UVG UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Resumen- Desarrollos Principales

- Modulo de estimulación eléctrica
- Modulo programador de parámetros/ varilla programadora
- Comunicación inalámbrica por medio de radiofrecuencia

Resumen- Desarrollos complementarios

- Cargador de Arranque por medio de Open OCD
- Estudio de bio-compatibilidad de materiales para una carcaza para el modulo estimulador
- Modelado del nervio vago por medio de la teoría del cable neuronal

Objetivo Principal

- Optimizar e integrar los módulos de estimulación de nervio vago y la varilla programadora desarrollados en la fase anterior del proyecto y prepararlos para pruebas en tejido animal.

Objetivos Específicos

- Integrar el módulo de la varilla programadora con el estimulador para lograr programación de manera inalámbrica.
- Desarrollar circuitos impresos para el estimulador de nervio vago y el circuito de la varilla programadora.
- Desarrollar una interfaz física portátil para la varilla programadora.

Objetivos Específicos

- Evaluar opciones de encapsulado bio-compatible para el estimulador de nervio vago.
- Optimizar el consumo energético del sistema de programación inalámbrico, el funcionamiento, costo del sistema combinado de estimulador y programador.

Introducción

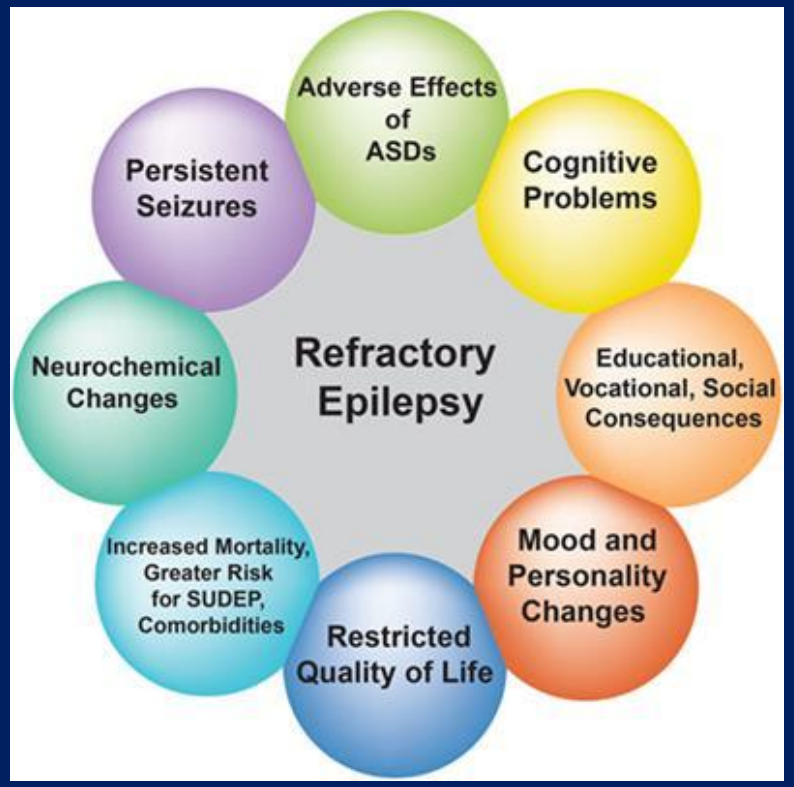
- Alcance
- Epilepsia Refractaria o Fármaco Resistente
- Tratamiento VNS
- La ecuación del telégrafo

Alcance

- Desarollo de prototipo de Sistema de estimulacion VNS\

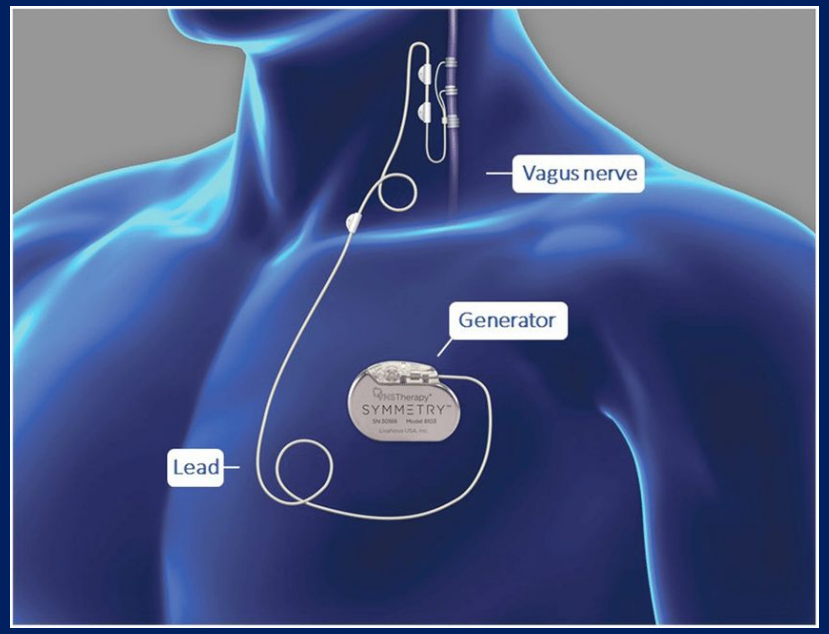
Epilepsia Refractaria

- Fármacos Anti Epilépticos = FAEs
- 30% de los casos de epilepsia son refractarios
- Control insatisfactorio de las crisis:
  - Los FAEs no consiguen disminuir la frecuencia y/o la gravedad de las crisis.
  - Presencia de efectos secundarios incapacitantes de los FAEs
- Persistencia de crisis epilépticas a pesar del tratamiento con FAEs
- El costo del tratamiento de la epilepsia refractaria es 3 veces mayor



Tratamiento VNS

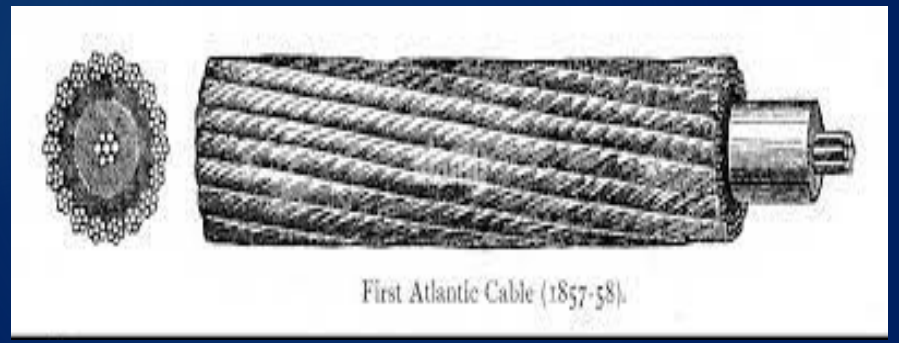
- Terapia complementaria a los FAEs
- Consta de dos módulos
  - Modulo Estimulador
  - Modulo Programador
- Estimulación eléctrica impartida al nervio vago
- Reducir o mitigar la sobreactividad eléctrica indeseada



Tratamiento VNS: Costo ~$20,000

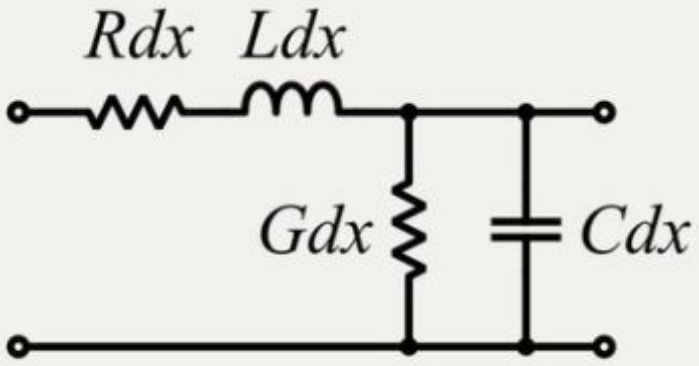
Parameter	Cost for base case	Source
[A] VNS therapy device, lead and tunneler	£13,846	Weighted average of Aspire 106 and Sentiva NHS supply chain framework price (data on file)
[B] VNS therapy device	£11,119	
[C] Implant, explant and replacement procedure	Adults and children: £6,987	NHS Reference cost incorporating: • Surgical placement of lead; • Placement of electrical pulse generator; • Surgical assistance; • Anaesthetics; • Adverse events associated with procedure Weighted by proportion of adults in the cohort

La ecuación del telégrafo



$$\frac{\partial}{\partial x}V(x,t) = -L\frac{\partial}{\partial t}I(x,t) - RI(x,t)$$

$$\frac{\partial}{\partial x}I(x,t) = -C\frac{\partial}{\partial t}V(x,t) - GV(x,t)$$



Elementary components of a transmission line

R: resistance

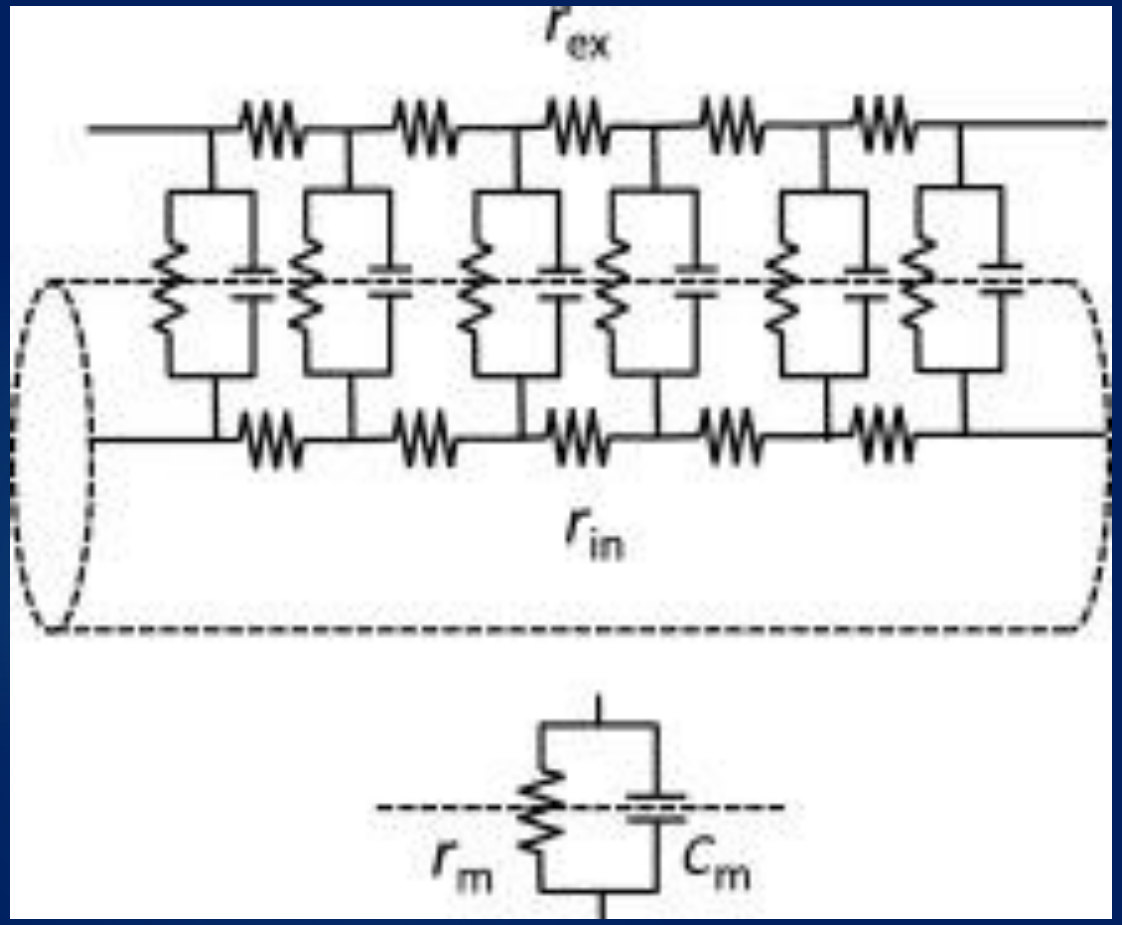
L: inductance

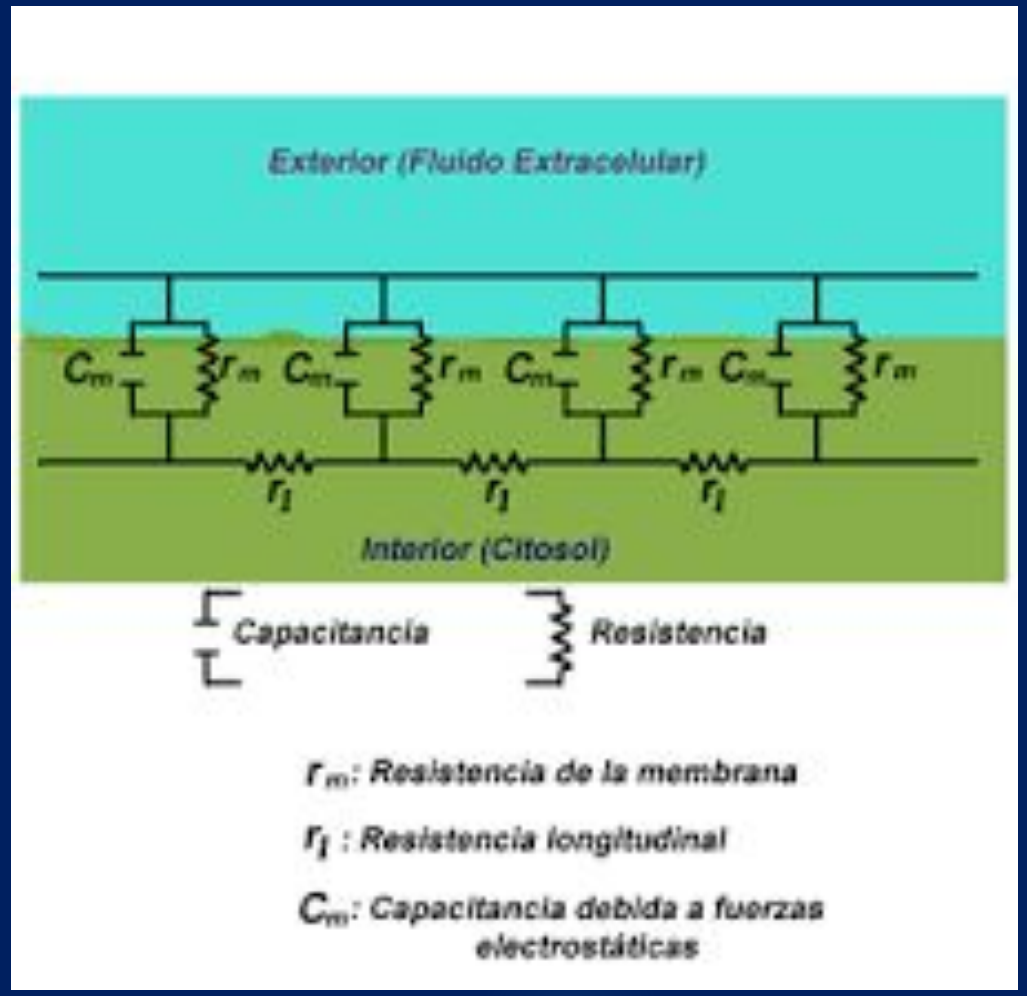
C: capacitance

G: conductance

https://www.google.com/search?q=telegrafo+cable+trasatlantico&sxsrf=AOaemvJ5rPgeBHNgFIplFC6WE69IpHf1kg:1641433413012&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiywIT8_5v1AhXRQjABHXLQANwQ_AUoAXoECAIQAw&biw=1536&bih=722&dpr=1.25#imgrc=PYWYCZ2D-9fC2M

Teoría Neuronal del Cable

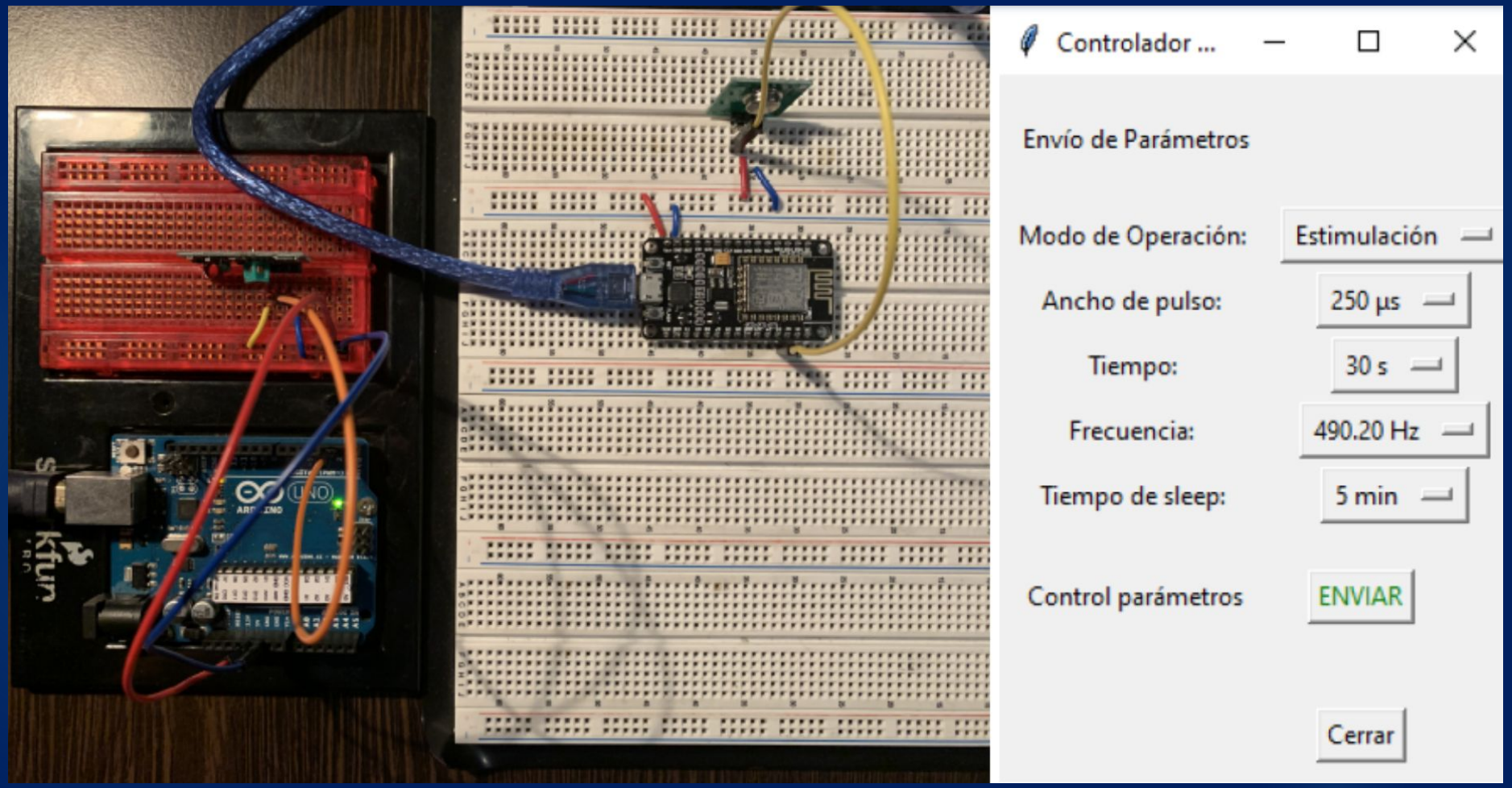




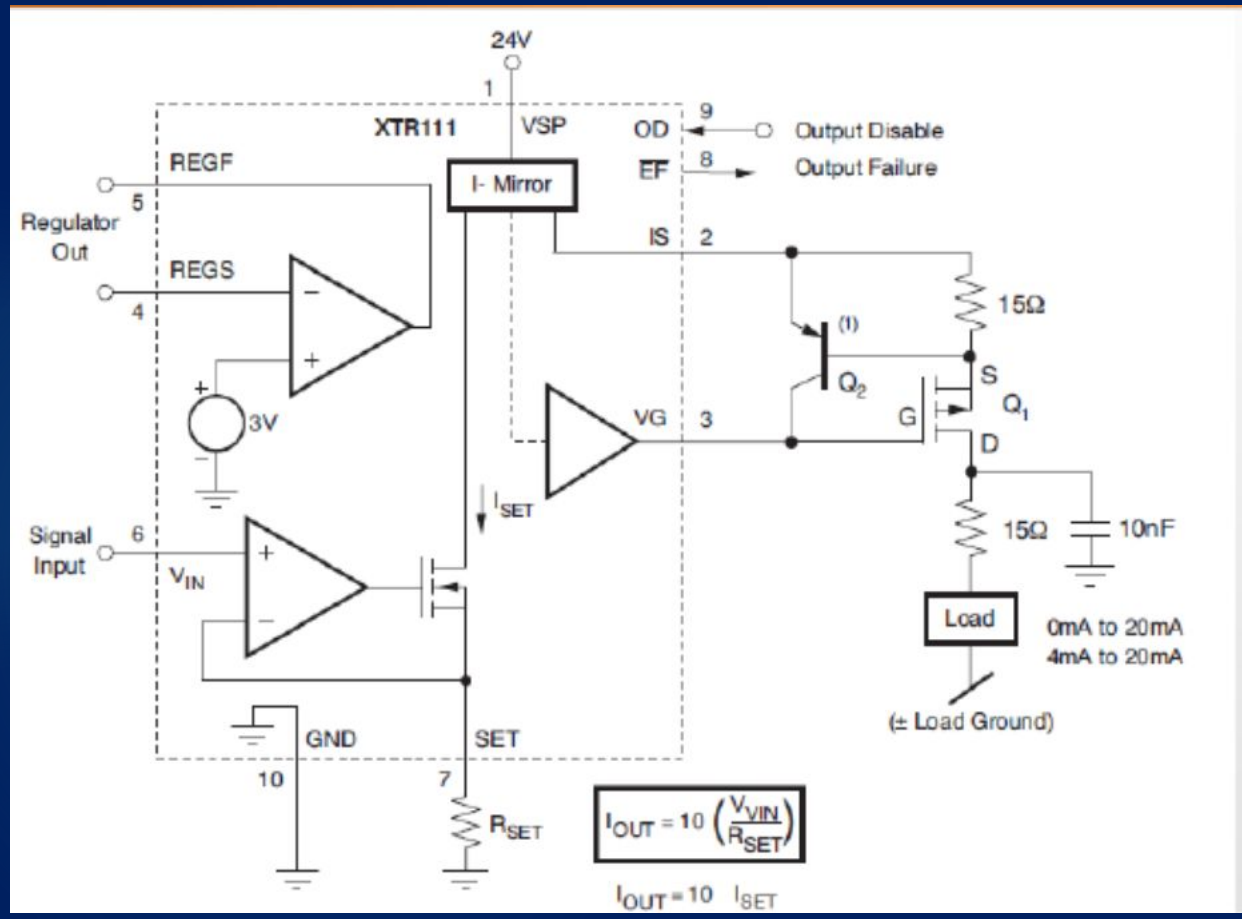
Diseño Experimental de Prototipos

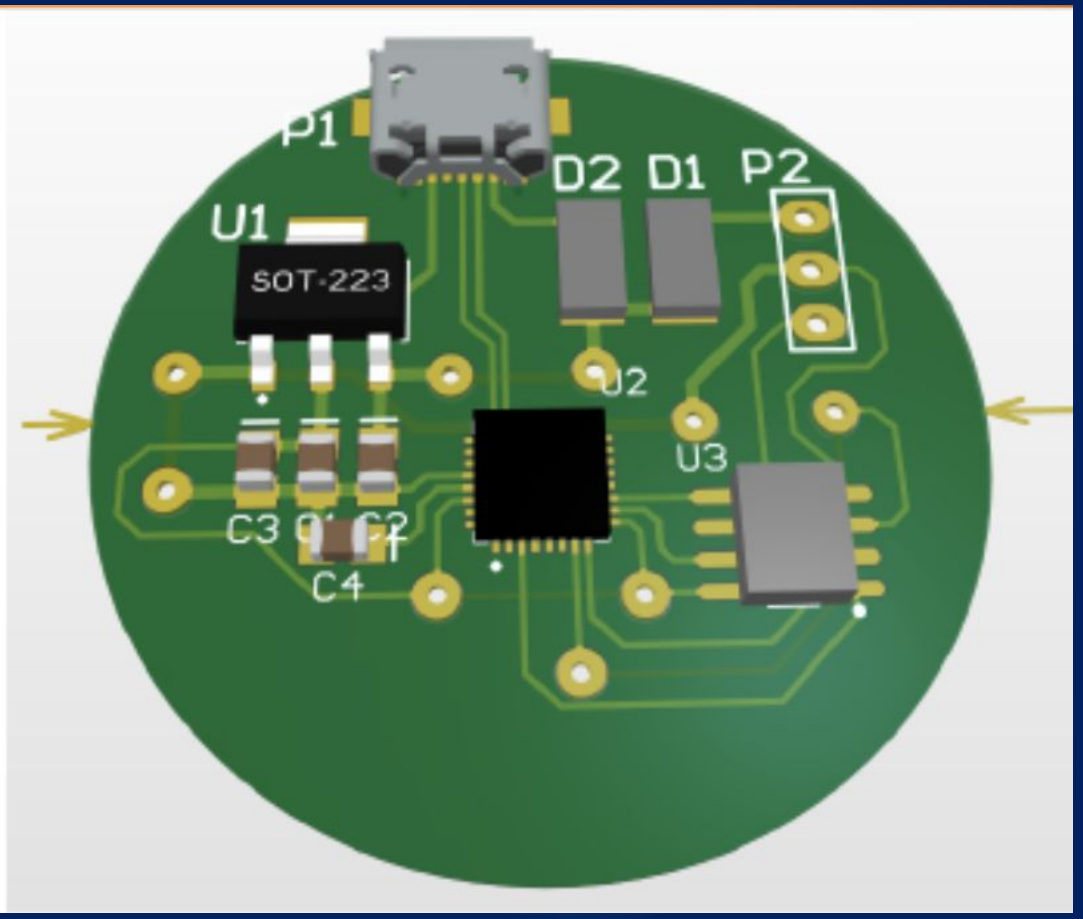
- Pruebas Iniciales y Combinación de Módulos de la Fase II
- Prototipo I
- Prototipo II
- Estudio de Biocompatibilidad
- Modelo del Nervio Vago

Pruebas Iniciales: Resultados de la Fase II

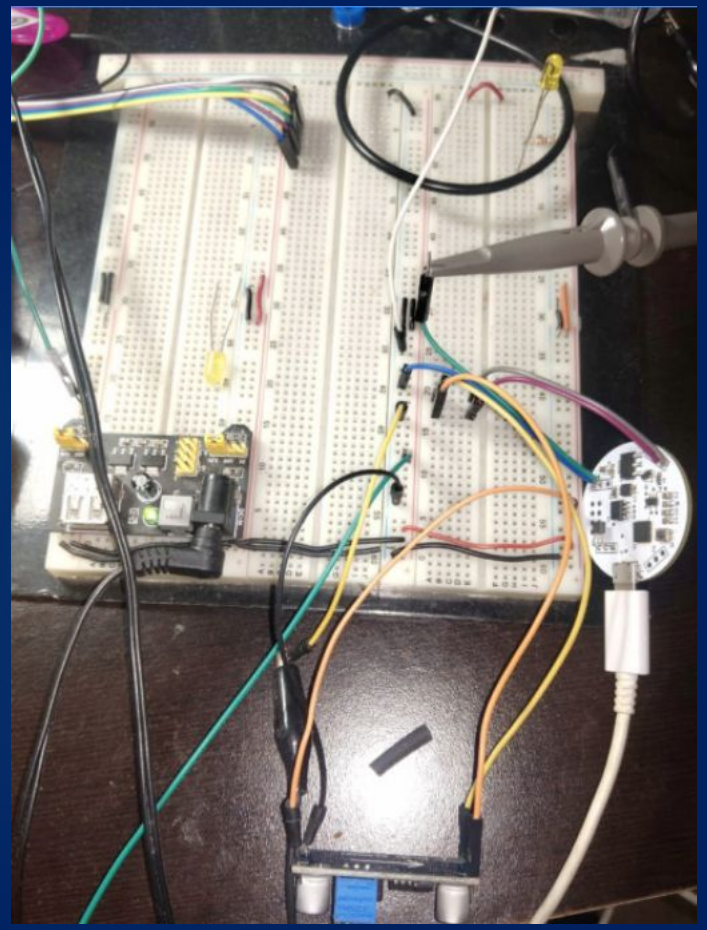


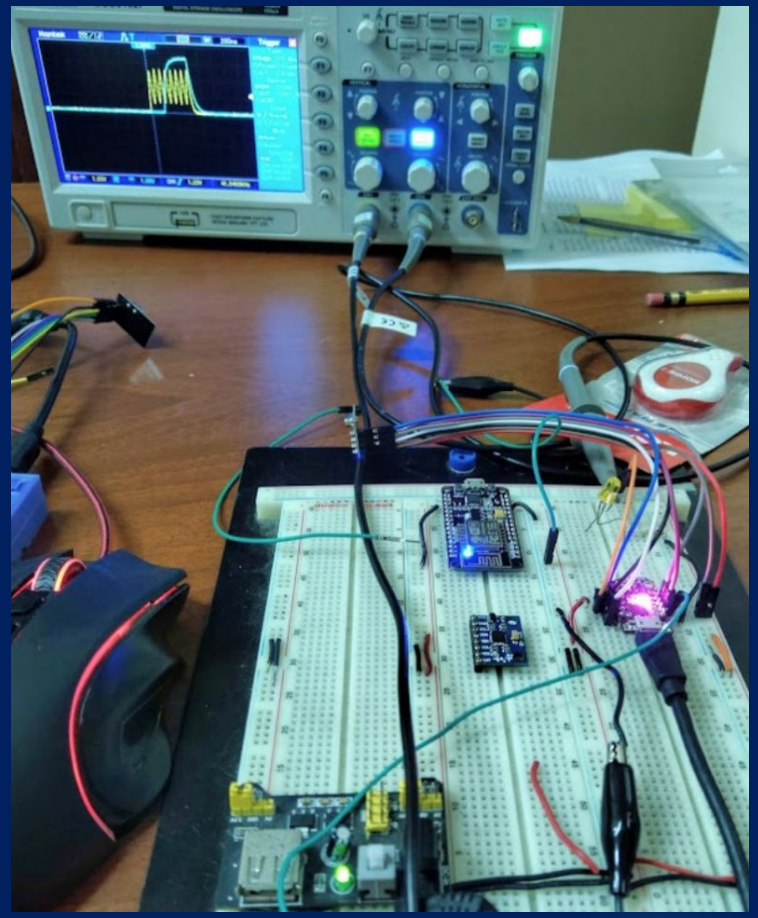
Pruebas Iniciales: Resultados de la Fase II



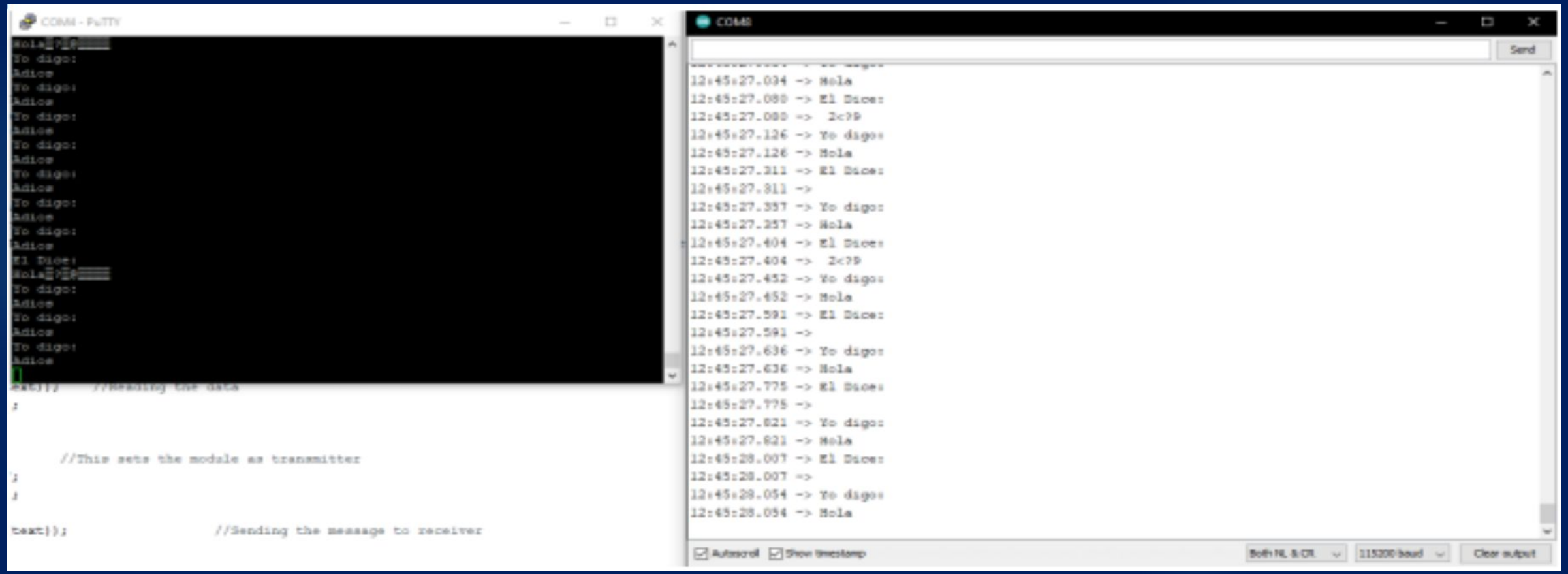


Pruebas Iniciales: Combinación de ambas fases por medio de comunicación RF





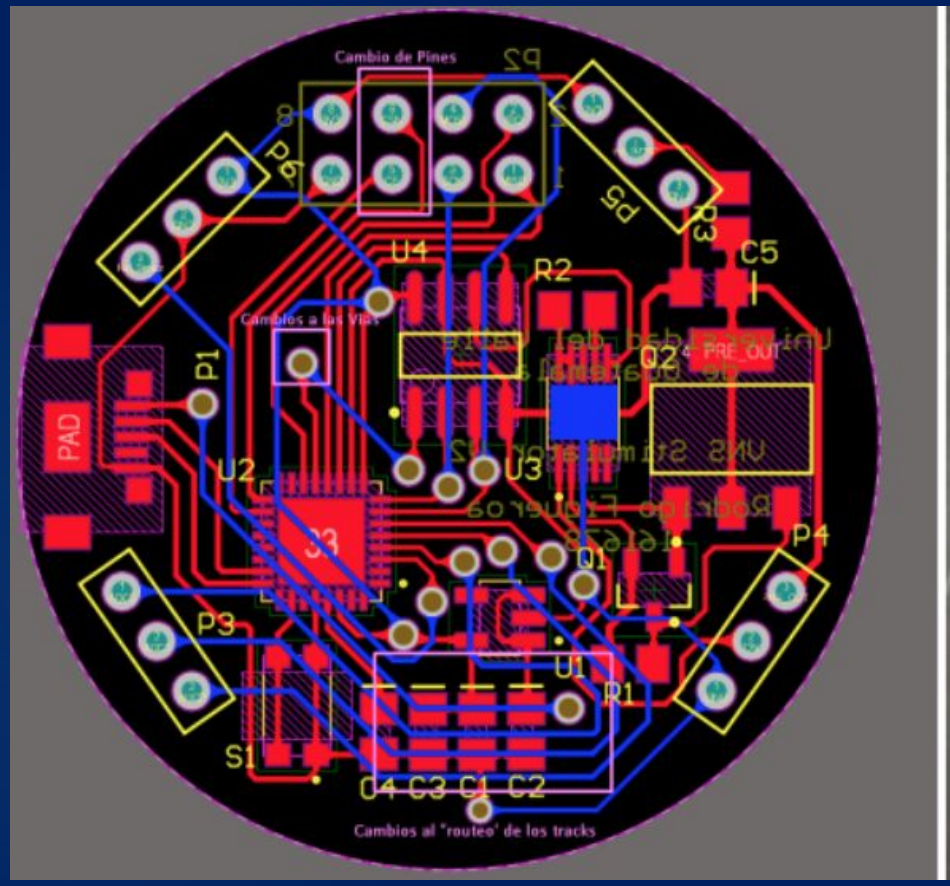
Pruebas Iniciales: Combinación de ambas fases por medio de comunicación RF

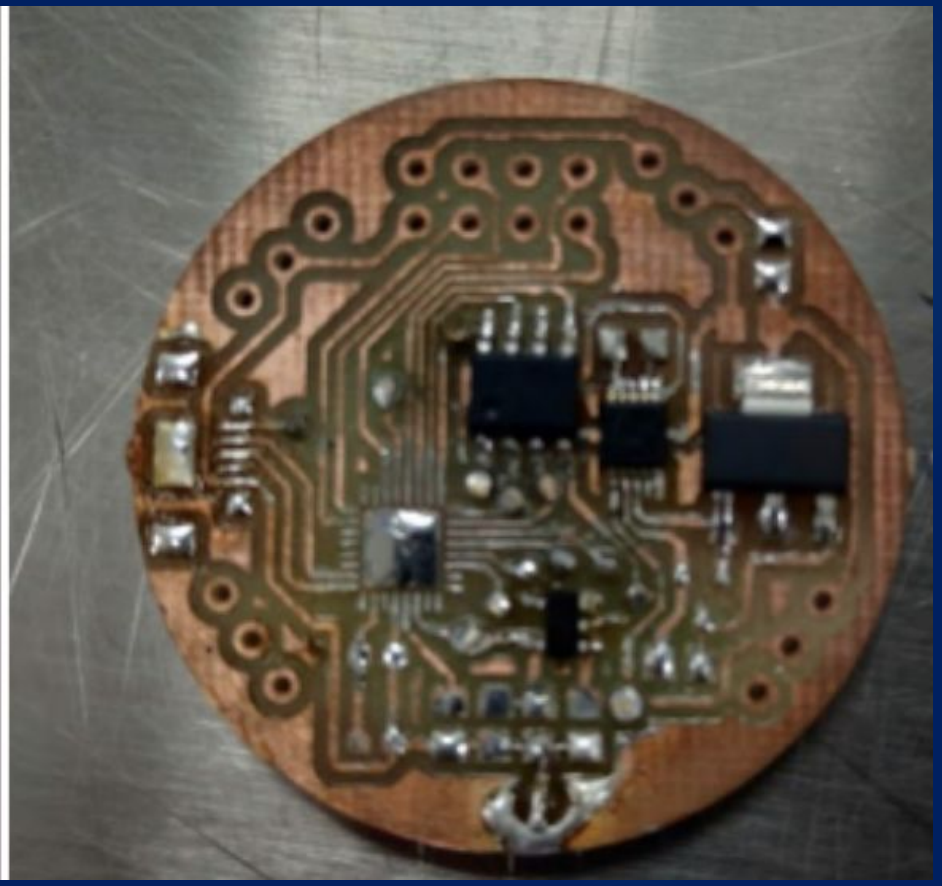


Prototipo 1: Modulo Estimulador

- Arreglando el problema para la comunicación con el modulo NRF24L01
- Arreglos generales para facilitar la fabricación del modulo

Prototipo 1: Modulo Estimulador

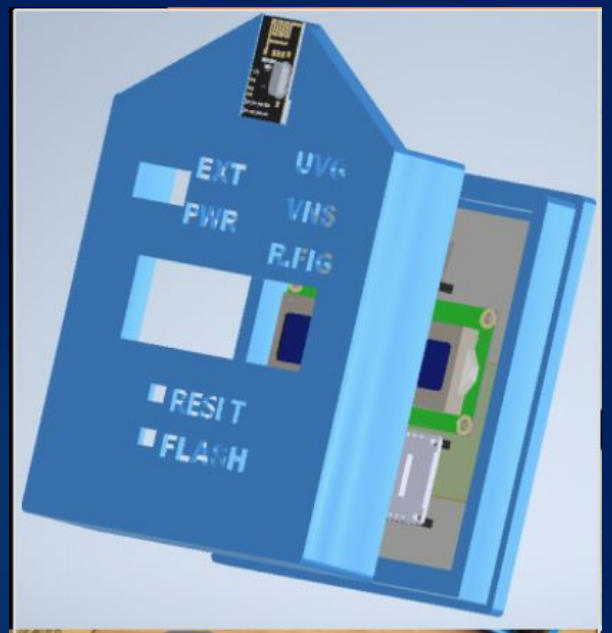




Prototipo 1: Varilla Programadora

- Desarrollo del Primer Circuito
- Arreglos generales a la conexión WiFi y el funcionamiento de la LCD 1602
- Desarrollo de la Primera carcaza

Prototipo 1: Varilla Programadora

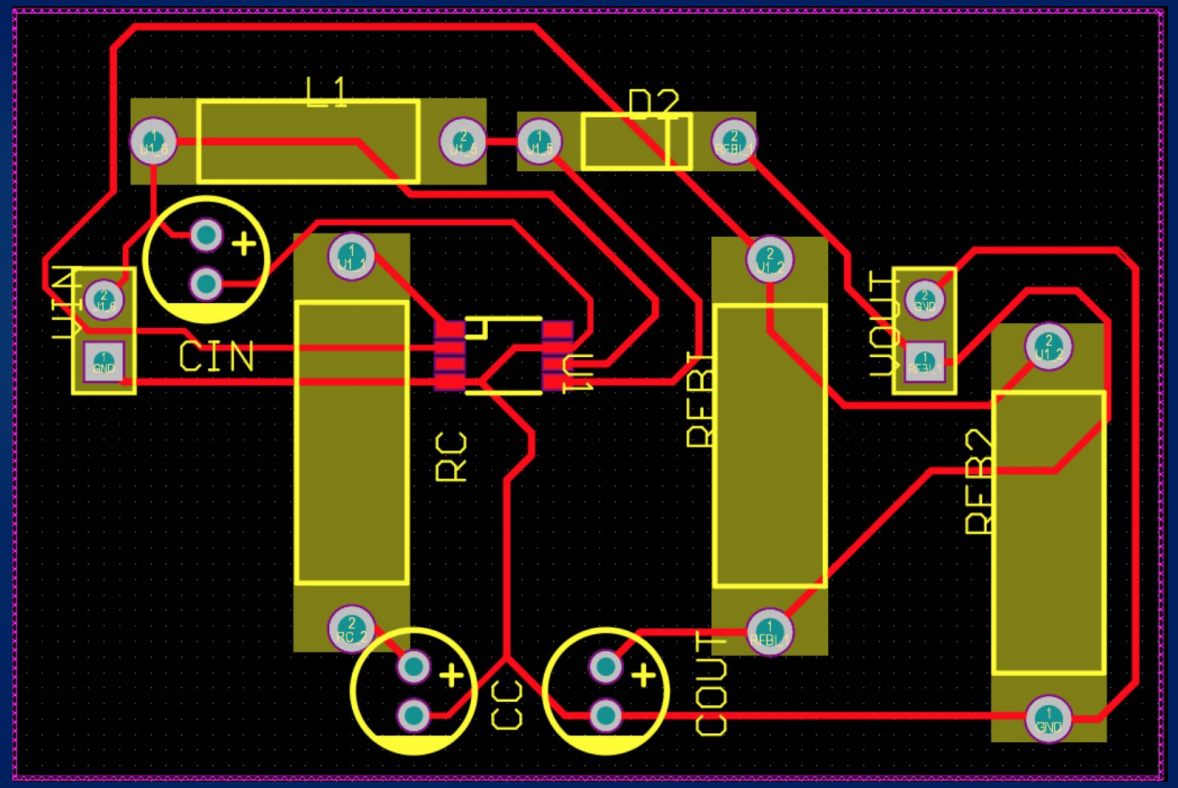


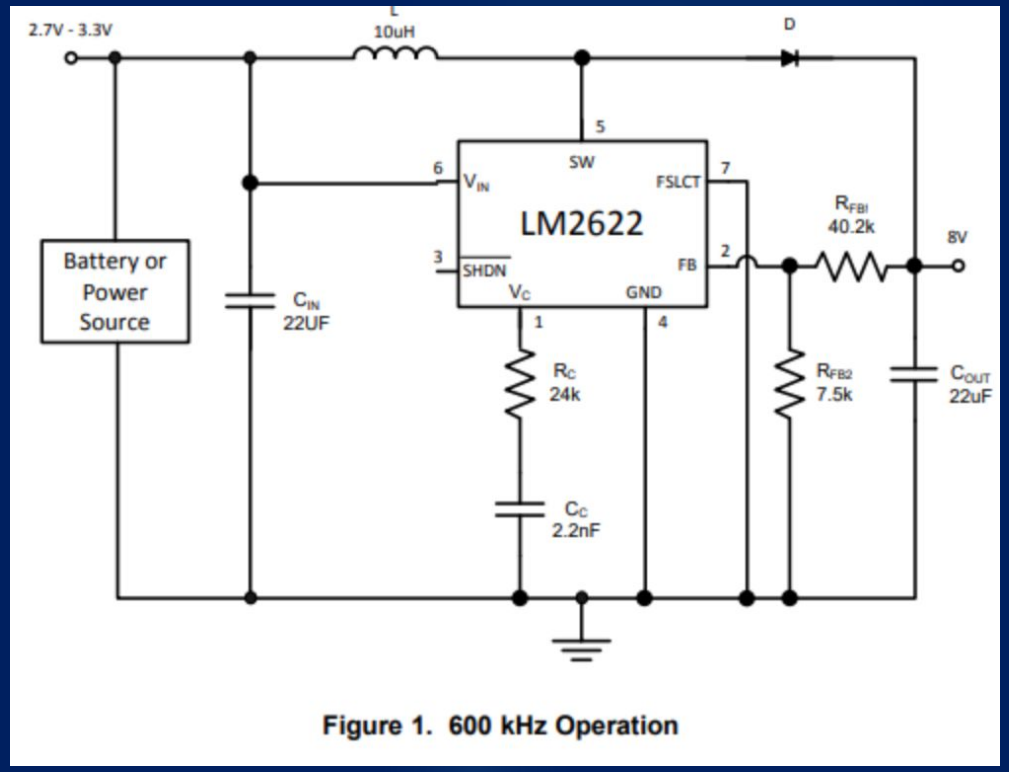
Prototipo 2

- Elevador de Voltaje: LM2622
- Cargador de Arranque: Open OCD
- Mejoras a la Varilla Programadora
- Módulos de Comunicación Inalámbrica mas compactos

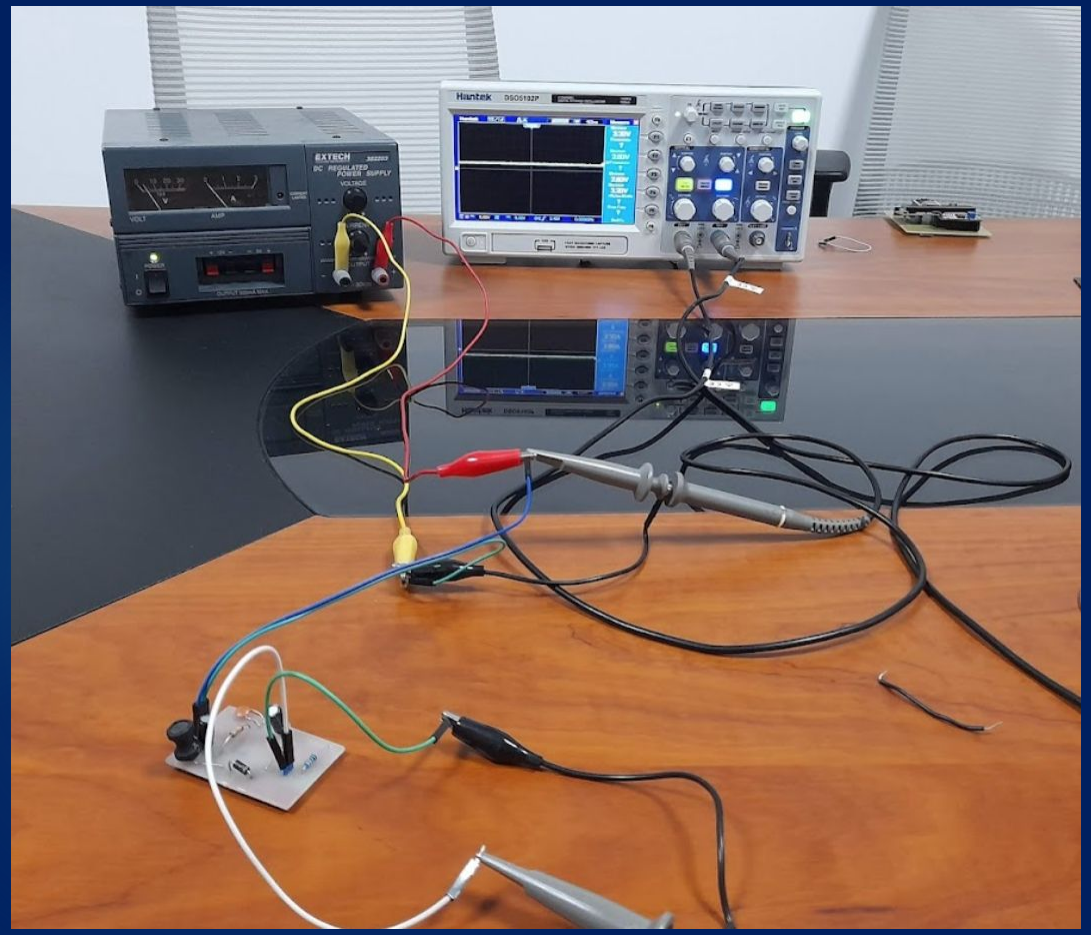
Prototipo 2: Elevador de Voltaje

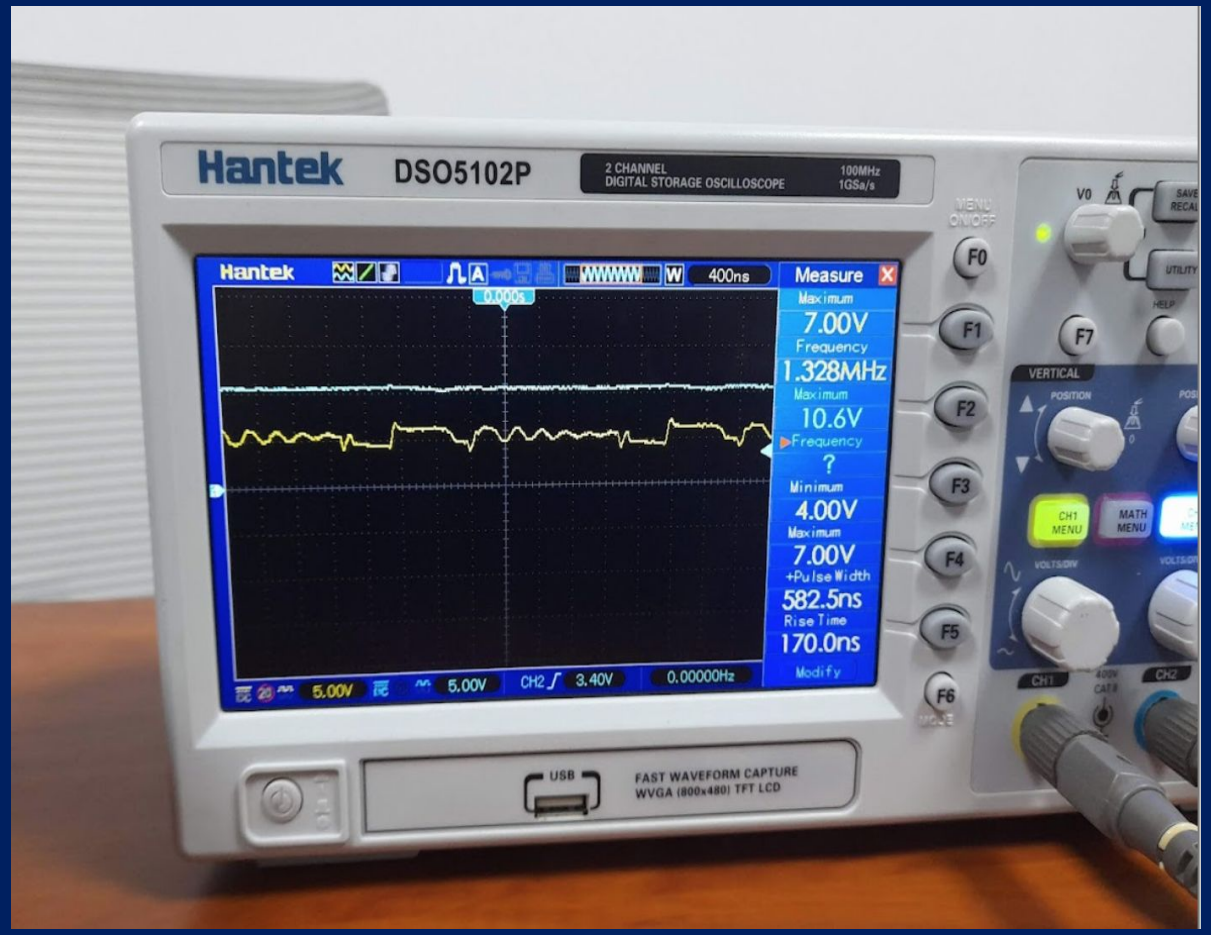
- Elevador de voltaje conmutado para tomar el voltaje de entrada (5V) y generar 10 V para el XTR111 con una frecuencia de 600 kHz





Prototipo 2: Elevador de Voltaje

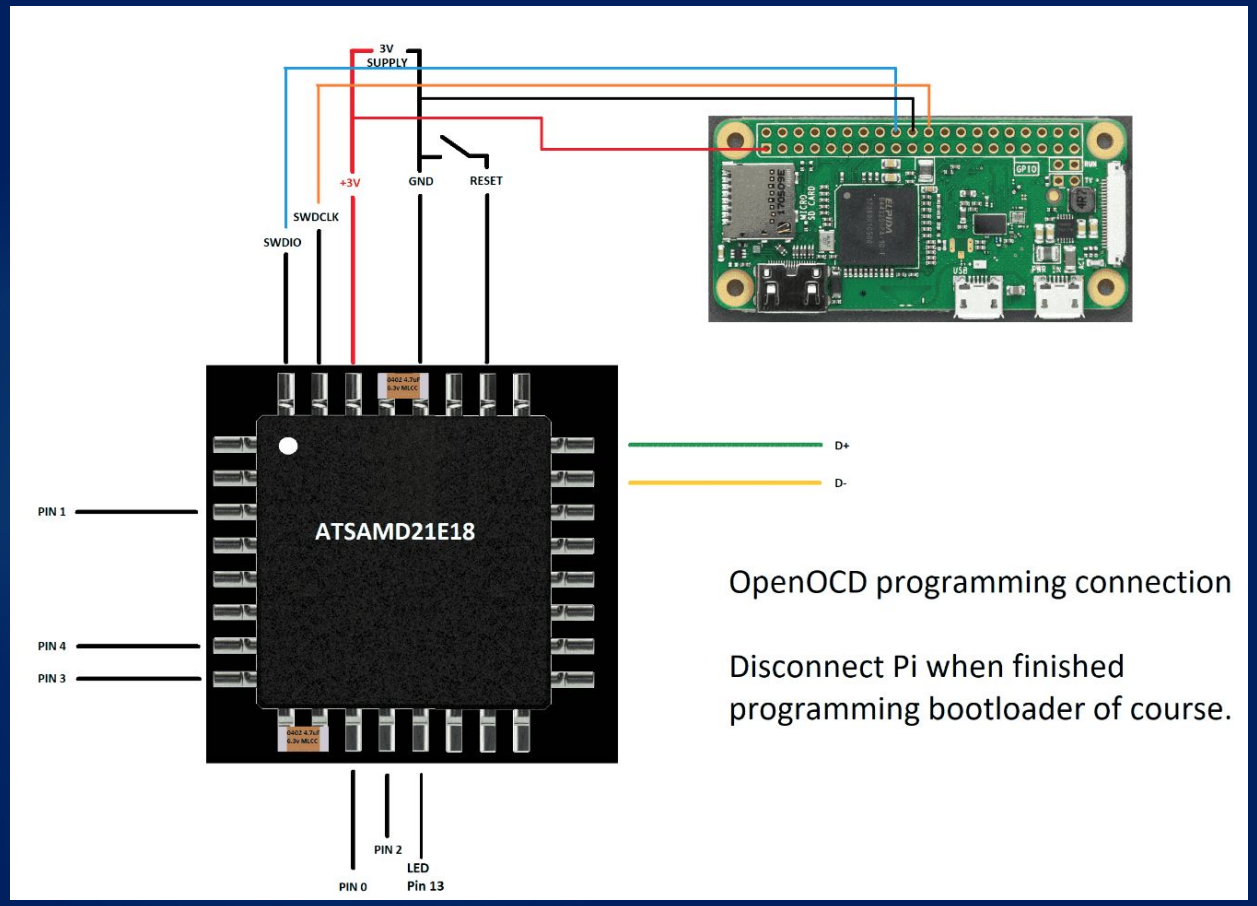




Prototipo 2: Open OCD

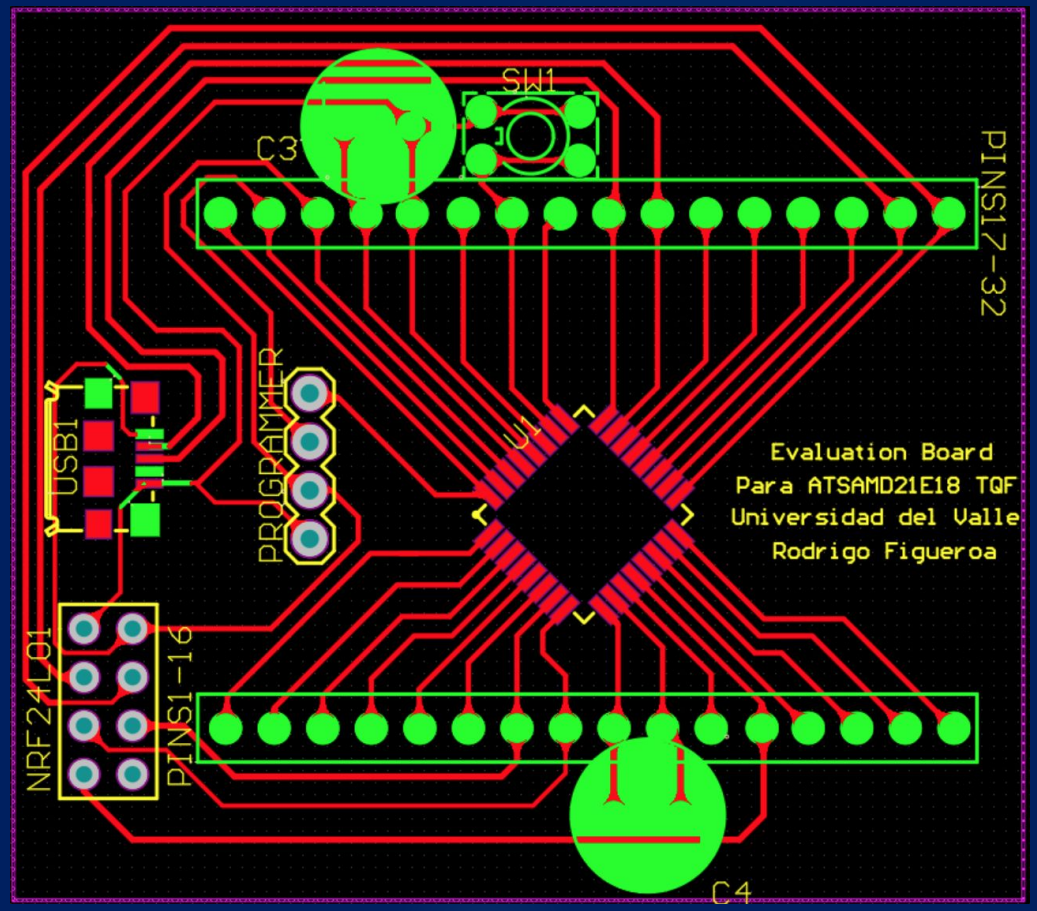
- Cargador de Arranque = Bootloader
- Protocolo SWD
- Reducción de Costos de $9 a $4
- Versatilidad y posibilidad de modificar el estimulador con facilidad

Prototipo 2: Open OCD



OpenOCD programming connection

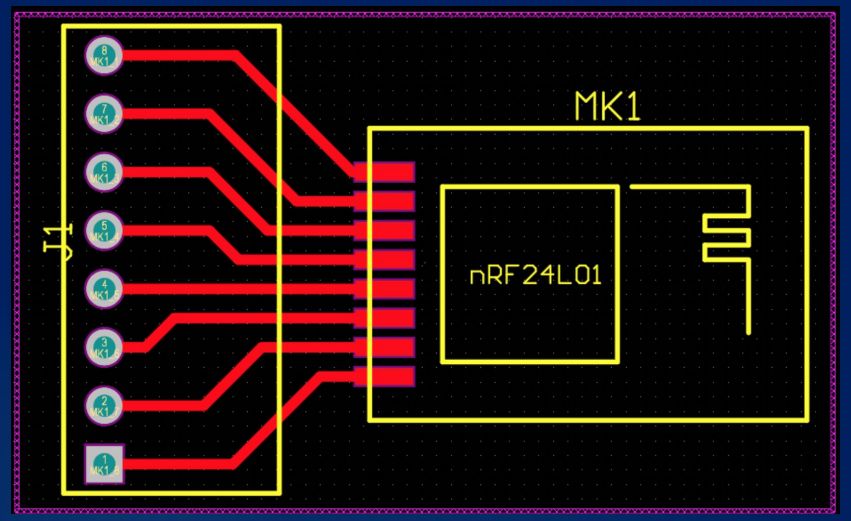
Disconnect Pi when finished programming bootloader of course.

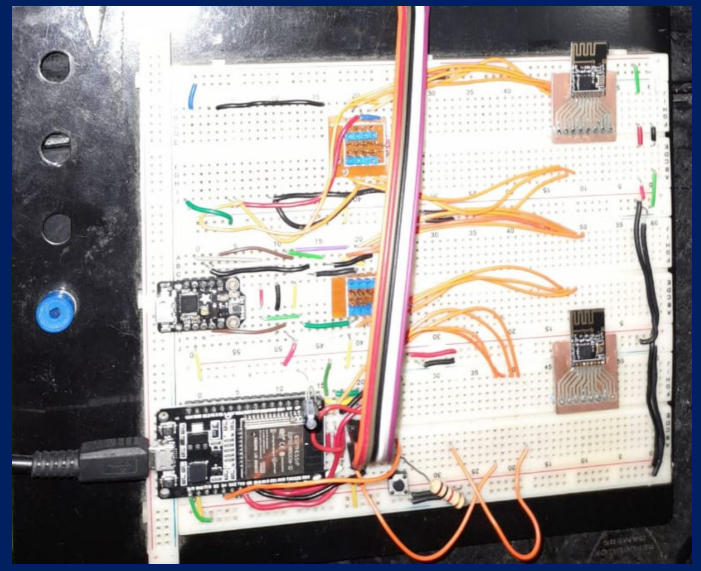


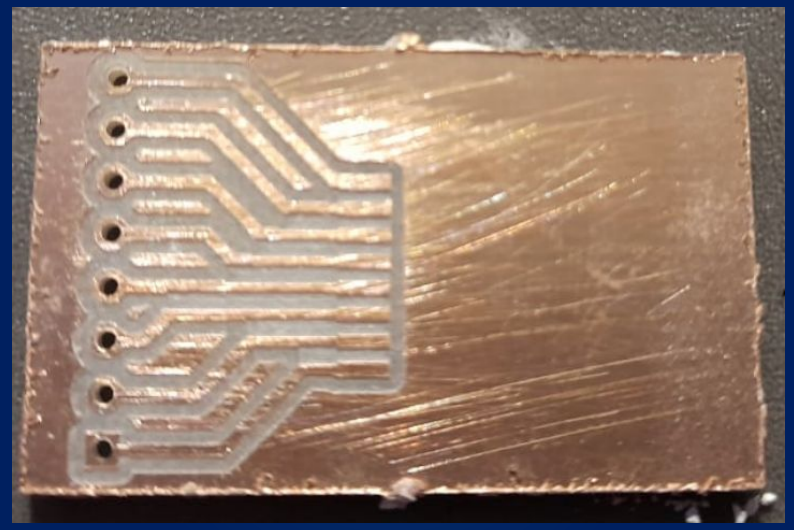
Prototipo 2: Mini NRF24L01

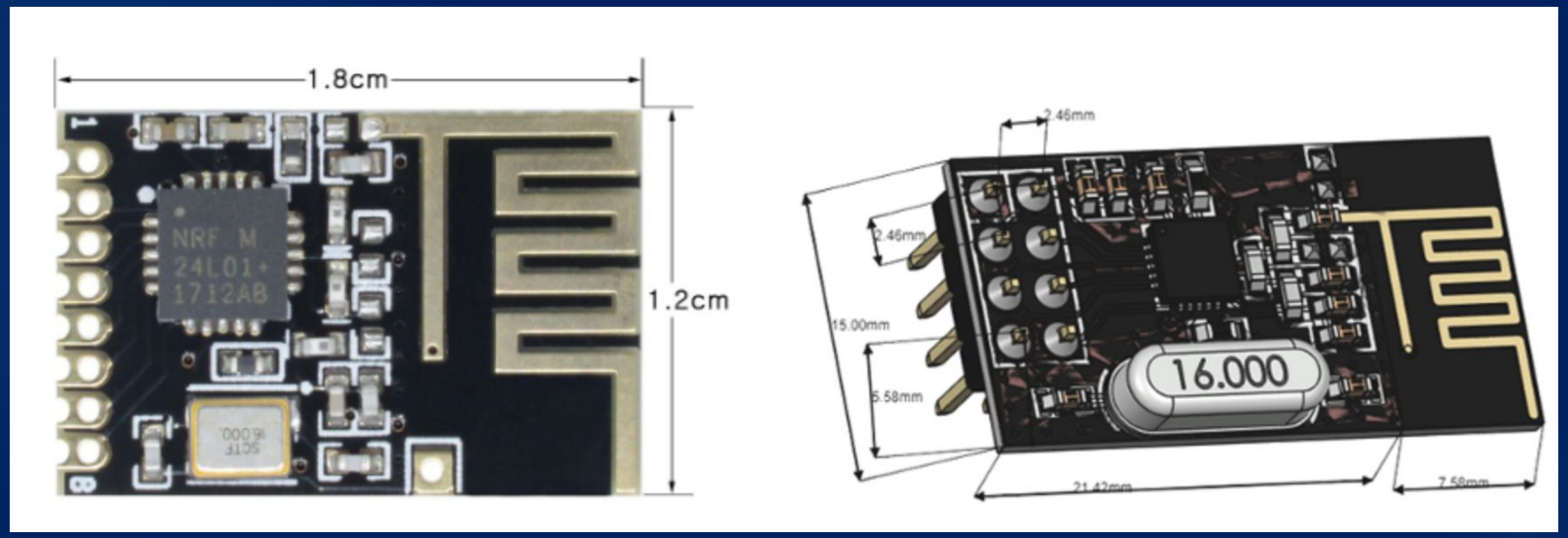
- Reducción de tamaño del 40%
- Reducción de costos del 75%
- Mismas propiedades de funcionamiento

Prototipo 2: Mini NRF24L01





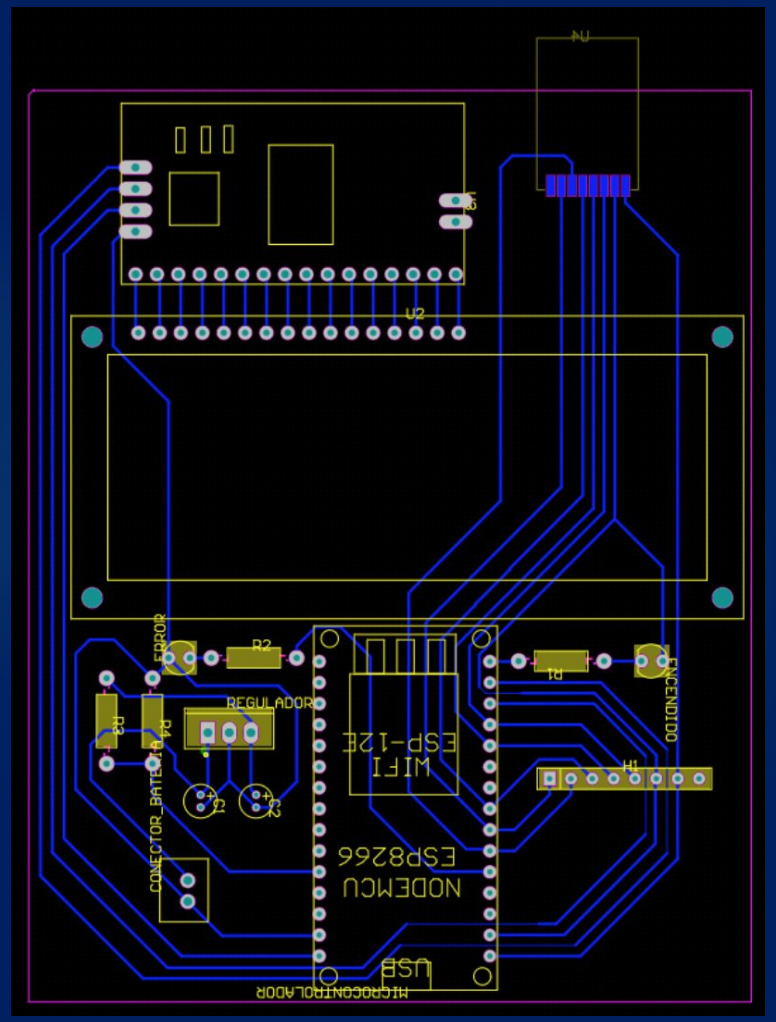


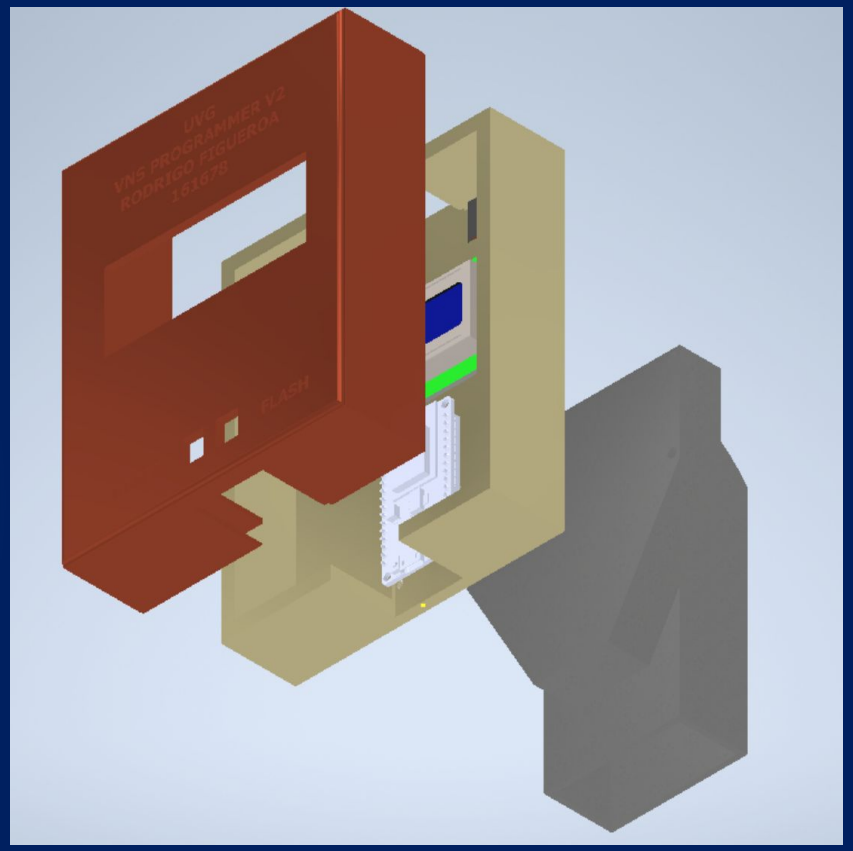


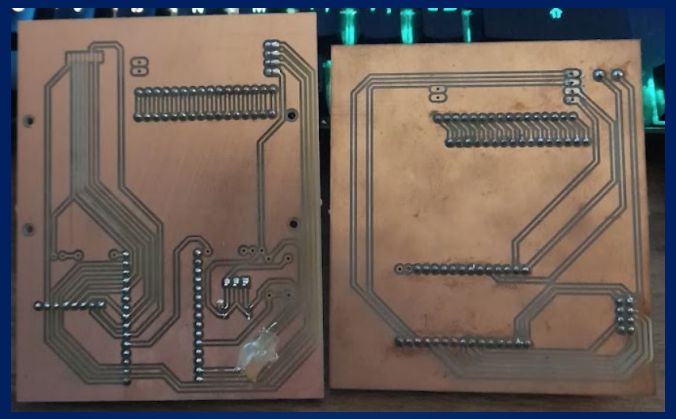
Prototipo 2:Varilla Programadora

- Fuente de alimentación mediante 2 baterías 18650 de 2100 mAh
- Agarradera para almacenar las baterías
- Rediseño del PCB
- Regulador de Voltaje de 5V
- Mini NRF24L01

Prototipo 2:Varilla Programadora



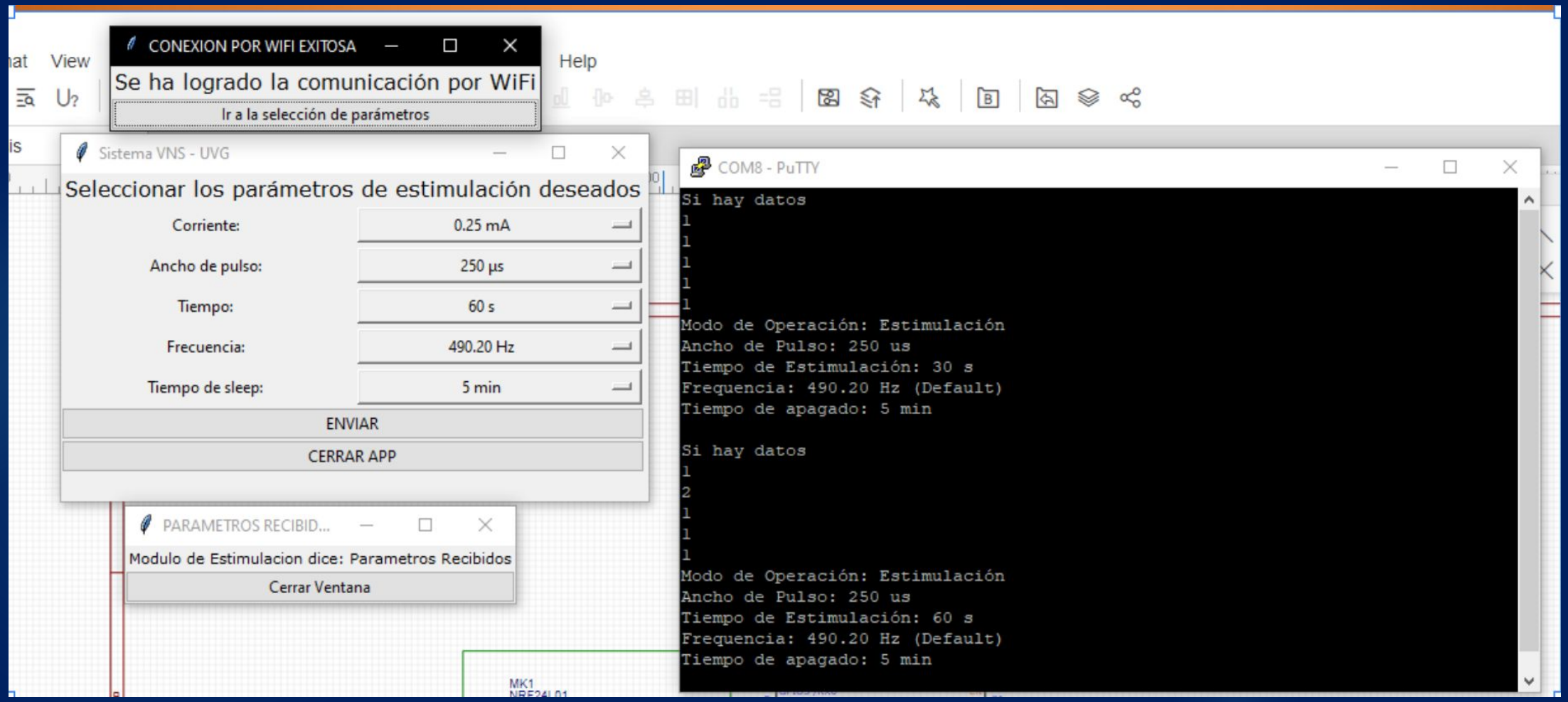




Resultados De Diseño y Fabricación/ Prototipos Finales

- Varilla Programadora V3
- Modulo Estimulador V3
- Modulo elevador de voltaje V2

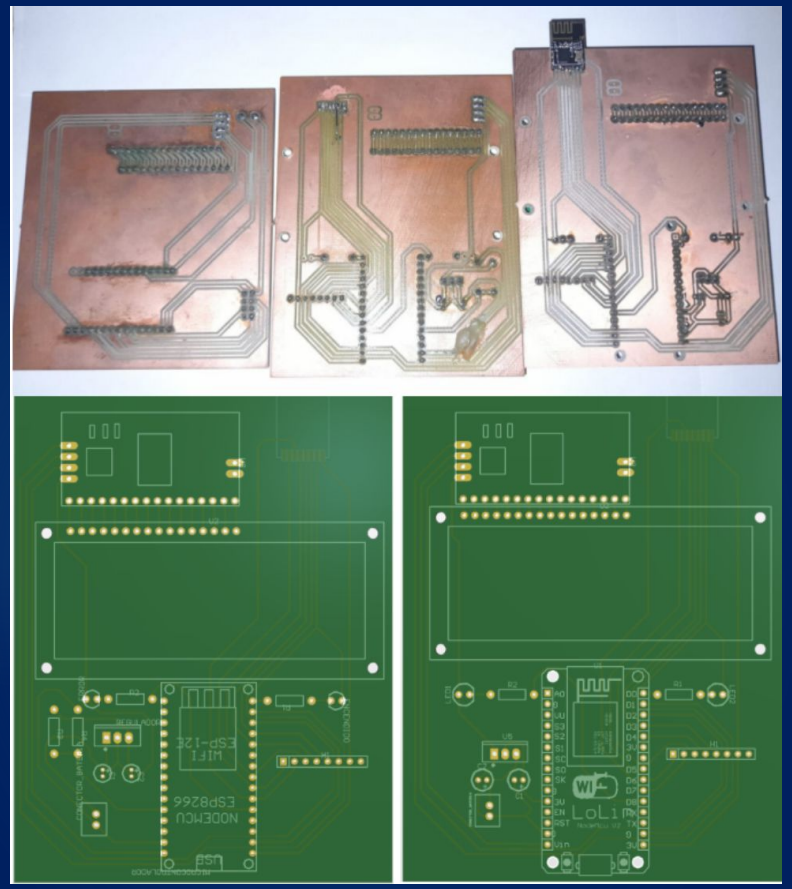
Prototipos Finales: Comunicación RF

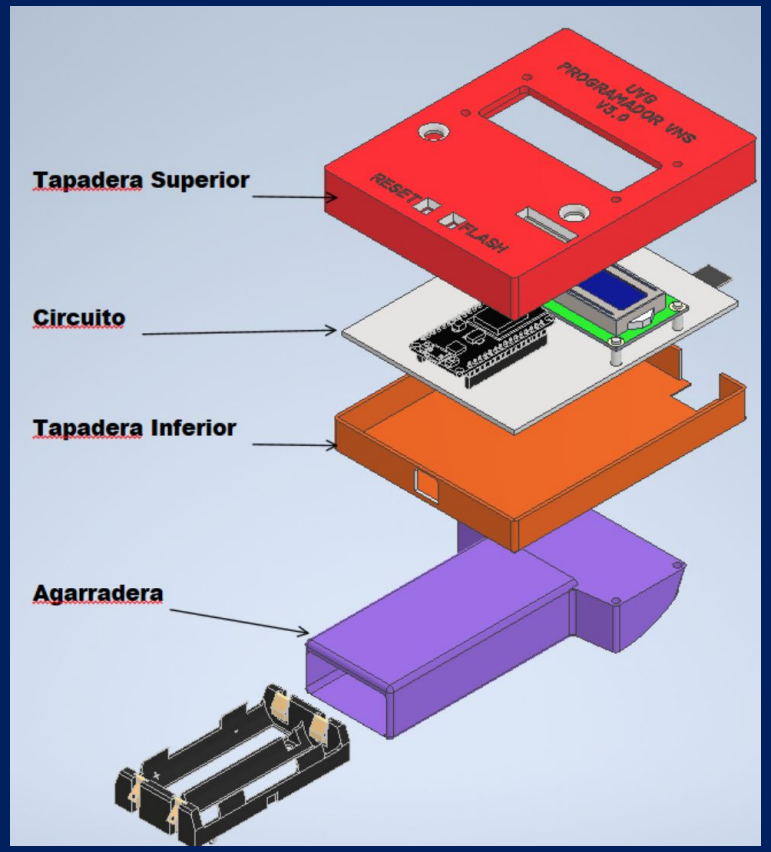


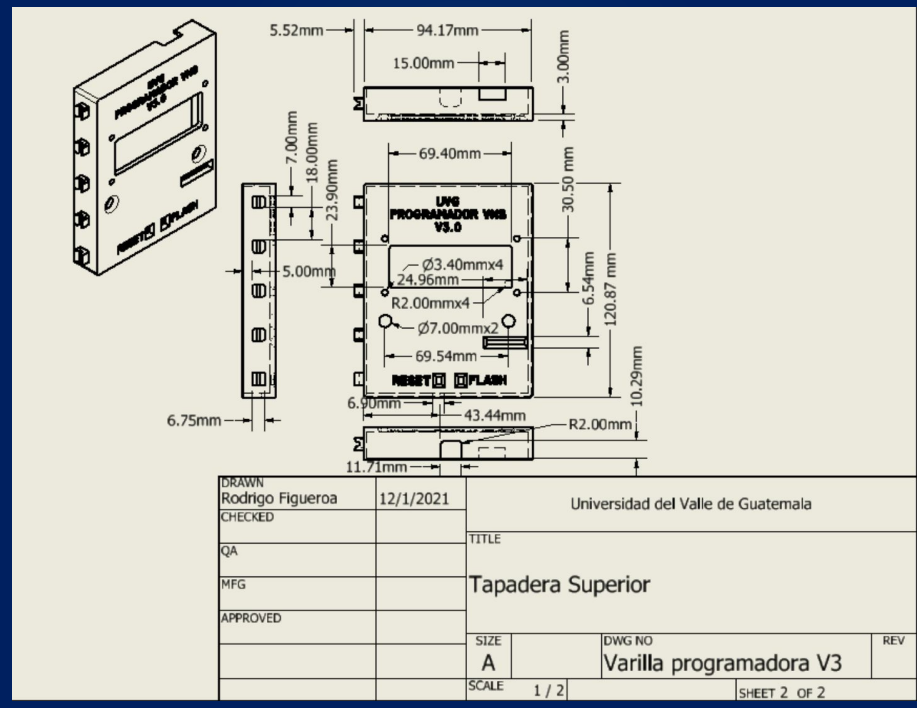
Prototipos Finales: Varilla programadora

- Ultimas modificaciones al PCB
- Mayor funcionalidad por medio de indicadores
- Diseno final de la carcasa
- Diseno con consideraciones para utilizarse con un ESP8266 o ESP32

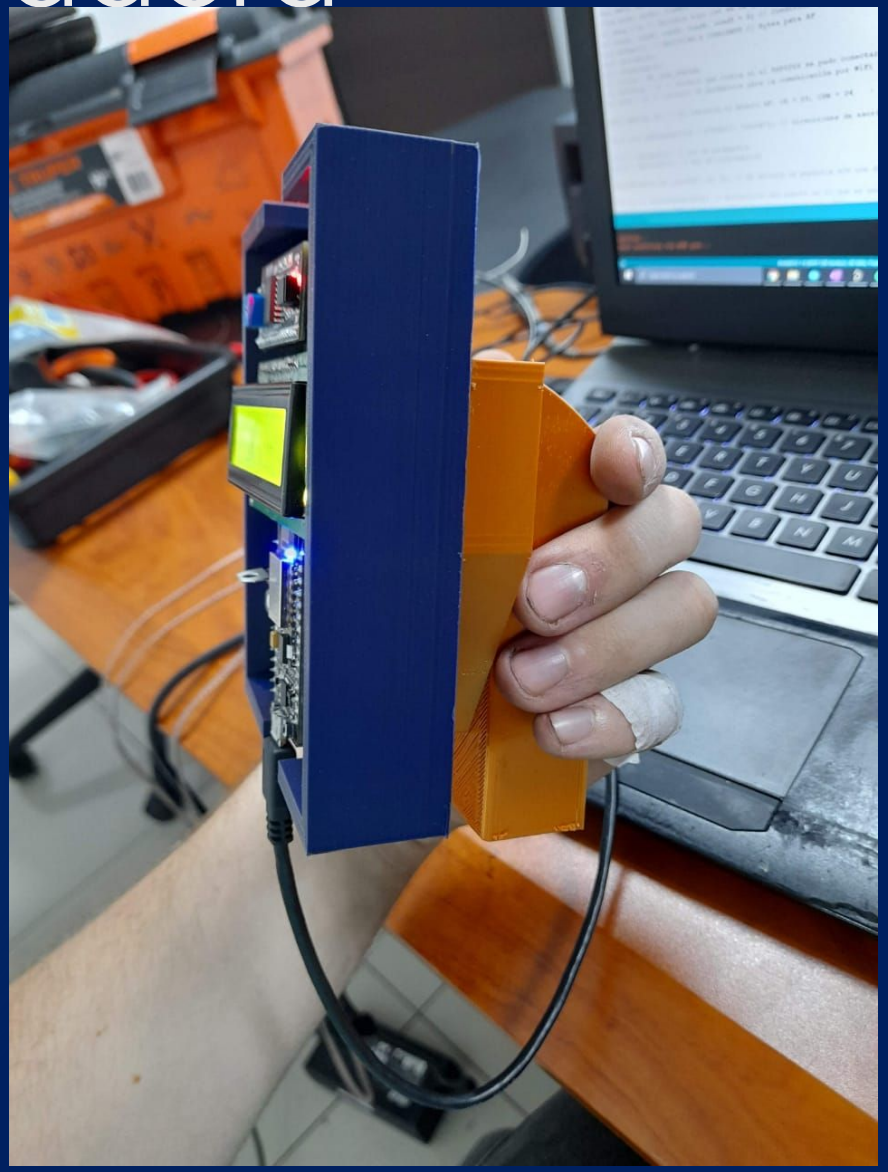
Prototipos Finales: Varilla programadora







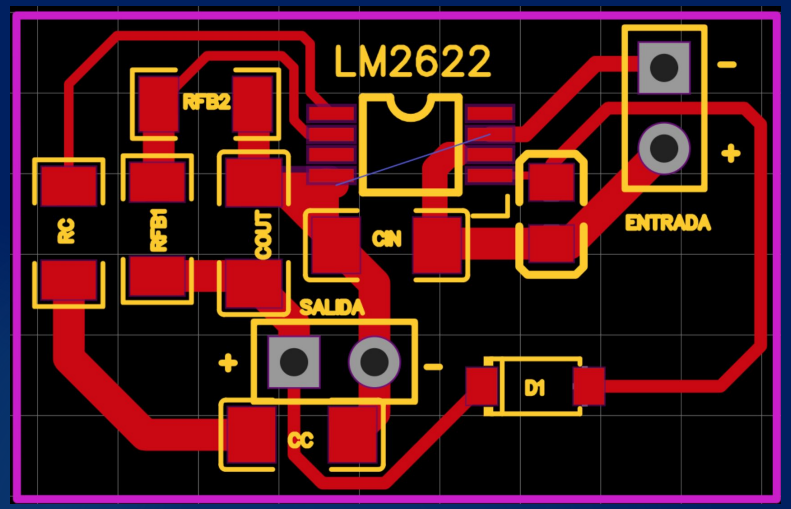
Prototipos Finales: Varilla programadora

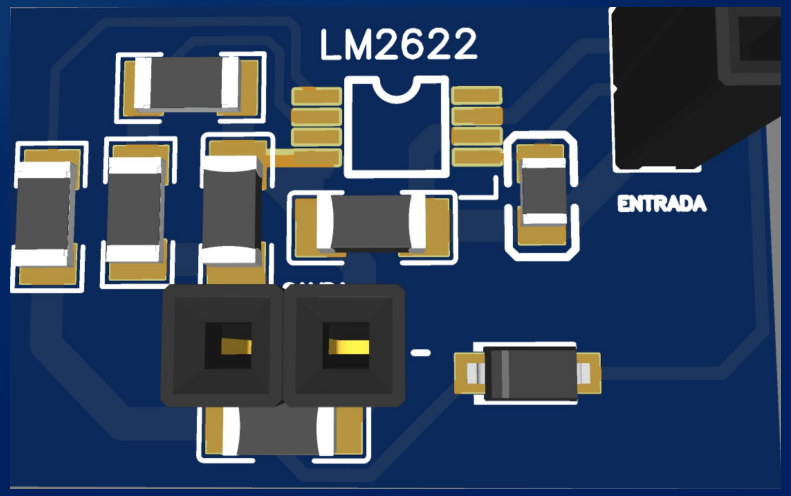


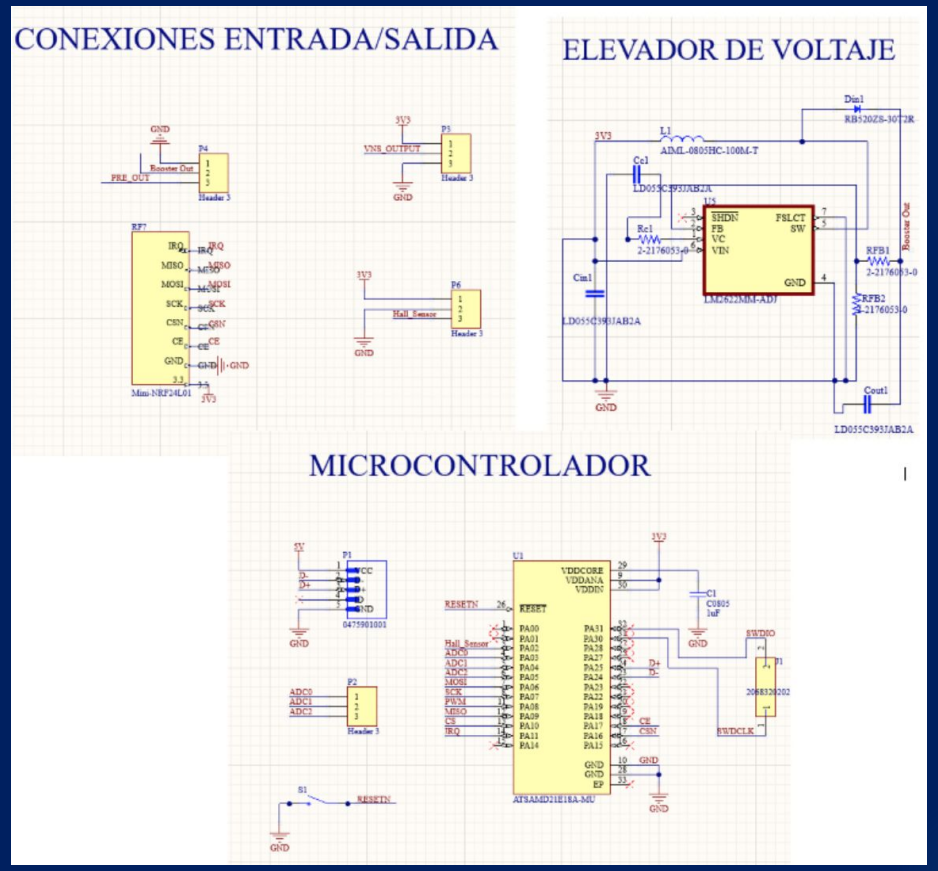
Prototipos Finales: Modulo Estimulador

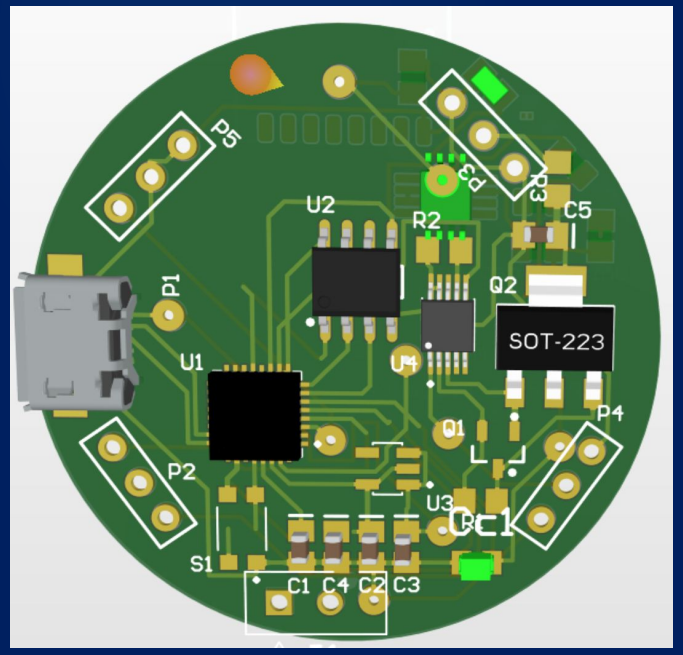
- Mini NRF24L01
- Elevador de voltaje
- Programación por medio de SWD

Prototipos Finales: Modulo Estimulador





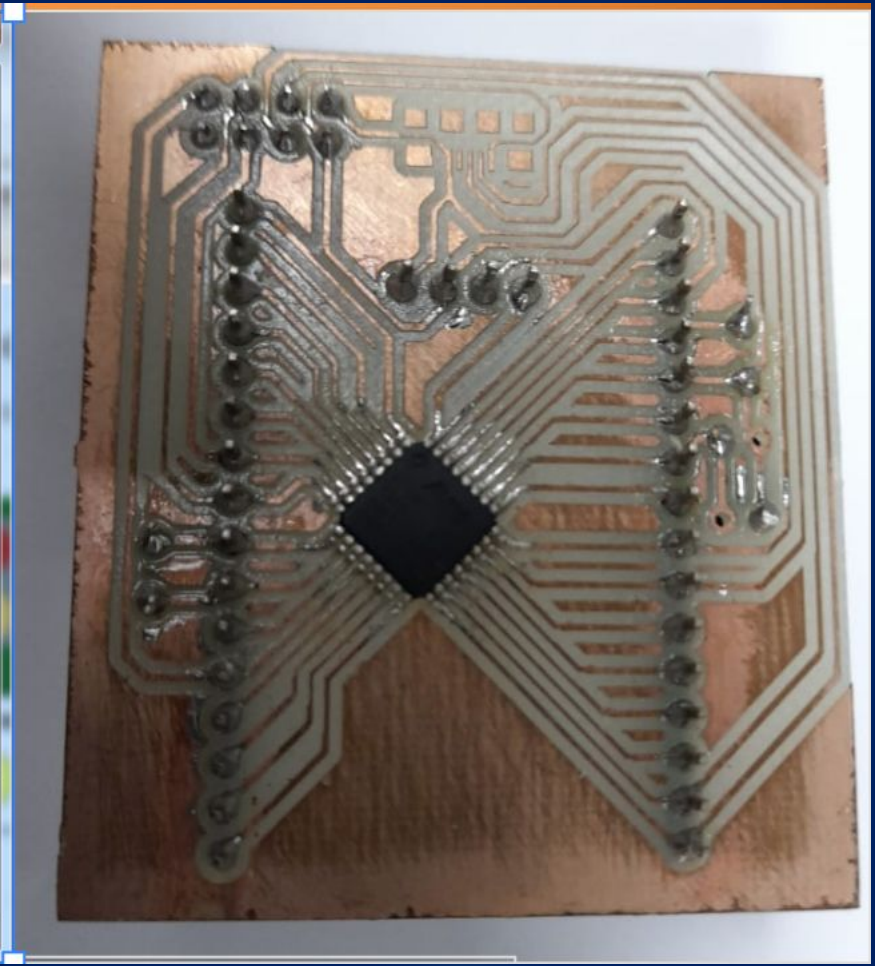




Prototipos Finales: Open OCD

pi@raspberrypi: ~/bootloader

```
^Cpi@raspberrypi ~/bootloader $ sudo openocd
Open On-Chip Debugger 0.10.0-dev-00247-g73b676c (2016-03-16-17:02)
Licensed under GNU GPL v2
For bug reports, read
        http://openocd.org/doc/doxygen/bugs.html
BCM2835 GPIO nums: swclk = 25, swdio = 24
BCM2835 GPIO config: srst = 18
srst_only separate srst_gates_jtag srst_push_pull connect_deassert_srst
srst_only separate srst_gates_jtag srst_push_pull connect_deassert_srst
adapter speed: 400 kHz
cortex_m reset_config sysresetreq
srst_only separate srst_nogate srst_push_pull connect_deassert_srst
adapter_nsrst_delay: 100
adapter_nsrst_assert_width: 100
Info : BCM2835 GPIO JTAG/SWD bitbang driver
Info : SWD only mode enabled (specify tck, tms, tdi and tdo gpios to add JTAG mo
de)
Info : clock speed 400 kHz
Info : SWD IDCODE 0x019e4838
Error: Could not initialize the debug port
    TargetName         Type       Endian TapName            State
--  ------------------ ---------- ------ ------------------ ------------
 0* at91samd21g18.cpu  cortex_m   little at91samd21g18.cpu  unknown
Error: Could not initialize the debug port
Error: Target not examined yet
in procedure 'reset' called at file "openocd.cfg", line 16
in procedure 'ocd_bouncer'
```



Estudio de Biocompatibilidad

- Costo Efectividad de un material Biocompatible
- 8 Materiales
- Consideraciones en términos de propiedades mecánicas, fabricabilidad, disponibilidad local e internacional y costo
- Tipo de Bio-compatibilidad deseada = Materiales Bio-inertes

Estudio de Biocompatibilidad

Metals:

Current General Labeling	Possible Specific Labeling
Made from CoCr alloy	CoCr alloy (ASTM F1537 Alloy 3), which contains*: Cobalt Chromium Molybdenum Aluminum Lanthanum

*Other materials may be present at trace levels.

Polymers:

Current General Labeling	Possible Specific Labeling
Made from acrylic	[Polymer Trade Name]™, Acrylate which contains*: polymethyl methacrylate

*Other materials may be present at trace levels.

Current General Labeling	Possible Specific Labeling
Made from UHMWPE	[Polymer Trade Name]™ Ultra-high Molecular Weight Polyethylene (UHMWPE), which contains*: Polyethylene Vitamin E (amt in ug)

*Other materials may be present at trace levels.

Ceramics:

Current General Labeling	Possible Specific Labeling
Made from zirconia	Contains the following ceramics*: Zirconium oxide Yttrium oxide

*Other materials may be present at trace levels.

Decision Matrix
Example for Battery

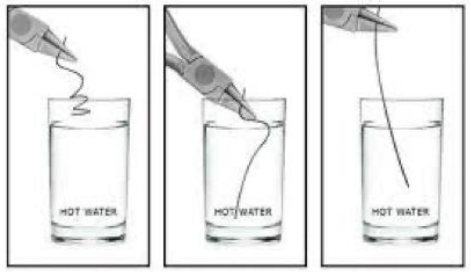
CRITERIA	Mandatory (Y=1/N=0)?	Weight	ENTER SCORES SCALE	Extend Old Battery Life	Buy New Batteries	Collect Experient Data With Alternative Experiment	Cancelled Experiment
Mission Success (Get Experiment Data)	1	30	3 = Most Supportive 1 = Least Supportive	2	3	3	0
Cost per Option	0	10	3 = Least Expensive 1 = Most Expensive	1	2	3	1
Risk (Overall Option Risk)	0	15	3 = Least Risk 1 = Most Risk	2	1	2	3
Schedule	0	10	3 = Shortest Schedule 1 = Longest Schedule	3	2	1	3
Safety	1	15	3 = Most Safe 1 = Least Safe	2	1	2	3
Uninterrupted Data Collection	0	20	3 = Most Supportive 1 = Least Supportive	3	1	2	1
WEIGHTED TOTALS in %		100%	3	73%	60%	77%	0%

Preferred Solution

Estudio de Biocompatibilidad

Entrada	Peso	Descripcion
Precio	30	En esta categoria se desea cuantificar el precio por gramo del material a ser utilizado. Se busca que el precio sea representativo no solo del material en bruto, sino del material mas todos los procesos de manufactura necesarios para permitirnos moldear una carcaza con el mismo
Acesibilidad	15	Una parte fundamental de poder fabricar cualquier cosa, es saber si la materia prima esta disponible localmente. Los precios de importacion ademas de otras posibles tarifas fronterisas podrian dificultar de sobremanera el poder obtener el material. Se quiere saber que tan facil es de consegui o de mandar a traer
Facilidad de Manufactura	15	Para poder fabricar la carcaza basandonos en un modelo CAD, es necesario saber el metodo de fabricacion de la carcaza. Depediendo del material, se pueden utilizar tecnicas additivas o subtractivas de manufactura para darle la forma a la pieza que queremos. Si un material requiere de muchos procesos para poderlo moldear en la forma que se requiere, esto es otro factor que puede elevar la fabricacion y el costo de la misma
Propiedades Mecanicas	10	Dado que el dispositivo es implantable, es necesario que este tenga cierta resistencia a los impactos y pueda soportar la vida de una persona activa. Un material que sea demasiado fragil no solo pone en riesgo el estimulador, sino que tambien a la vida de la persona
Peso	5	Es importante reducir el impacto del implante en el cuerpo del paciente. No podemos cargar al paciente con un kg de metal a la hora de quererle implantar un dispositivo. Al reducir el peso del mismo, no solo garantizamos un mayor confort para el paciente, sino que tambien garantizamos una mejor adhesion al tejido
Biocompatibilidad	25	La biocompatiilidad viene en muchas formas y la manera en que se adapatan los materiales al cuerpo del paciente es muy importante. Hay que garantizar que no va exsistir una respuesta negativa por parte del cuerpo a la hora de introducir un componente con un material extrano. Se pretenderia que el material biocompatible perfecto fuera completamente esteril, y pudiera no solo introducirse en el cuerpo del paciente y que el mismo cuerpo formara tejido
TOTAL	100	

Estudio de Biocompatibilidad

Ti-6Al-4V	ZrO2
	
Nitinol	ASTM F75

Estudio de Biocompatibilidad

SS316L	SS304
ASTM F562	PTFE

Estudio de Biocompatibilidad

Numero	Material	Nombre	Esfuerzo ultimo de Tension	Procesos de Manufactura disponibles	Tipo de Biocompatibilidad	Densidad g/cm^3
1	Ti-6Al-4V	90% Titanio, 6% Aluminio 4% Vanadio	860 Mpa	Substractiva	Ideal, completamante inerte	4.512
2	ZrO2	Dioxido de Zirconio/ Zirconia	750 Mpa	Additiva/Substractiva	Decente, parcialmente inerte	6.501
3	SS316L	Acero inoxidable 316 grado 4	515 Mpa	Substractiva	Ideal, completamante inerte	7.85
4	SS304	Acero inoxidable con cromo y niquel	720 Mpa	Substractiva	Ideal, completamante inerte	8
5	Nickel-Titanio	60NiTi	895 Mpa	Substractiva	Ideal, completamante inerte	6.7
6	Cromo-Cobalto	ASTM F75	960 Mpa	Substractiva	Ideal, completamante inerte	8.3
7	Cobalto-Cromo-Mol	ASTM F562	569 Mpa	Substractiva	Decente, parcialmente inerte	8.43
8	PTFE	Polytetrafluoroethylene	20.68 Mpa	Aditiva/Substractiva	Decente, parcialmente inerte	2.2

Estudio de Biocompatibilidad

	Ti-6Al-4V		
	Vendedor 1	Vendedor 2	Vendedor 3
Nombre	Baoji Hanz Material Technology	Tekna	Goodfellow
Precio /g	$0.055	$5.23	$0.175
Pais	China	Canda	Alemania
Tarifas?	Importacion	Importacion	$750
Referencias	https://spanish.alibaba.com/product-detail/astm-b265-grade-5-ti6al4v-	http://www.tekna.com/spherical-powders/ti64-titanium-alloy	http://www.goodfellow.com/E/Titanium-Aluminium-Vanadium-
Como viene el material?	Barras	Polvo	Barra 10 cm & 1cm de diametro
Tiempo estimado de Arribo	20 dias min	12 dias min	27 dias min

	SS304		
	Vendedor 1	Vendedor 2	Vendedor 3
Nombre	MetalsDepot	Goodfellow	Sunflex
Precio /g	$0.02	$0.175	$0.005
Pais	USA	Alemania	India
Tarifas?	Importancion	$750	N/A
Referencias	https://www.metalsdepot.com/stainless-steel-products/stainless-plate-	http://www.goodfellow.com/E/Titanium-Aluminium-Vanadium-	https://www.sunflexmetal.com/astm-a276-ss-316l-round-bars-
Como viene el material?	Plancha de .2 pulgadas de grosor de 1ftx1ft	Barra 10 cm & 1cm de diametro	Barras de Acero
Tiempo estimado de Arribo	14 dias min	27 dias min	35 dias min

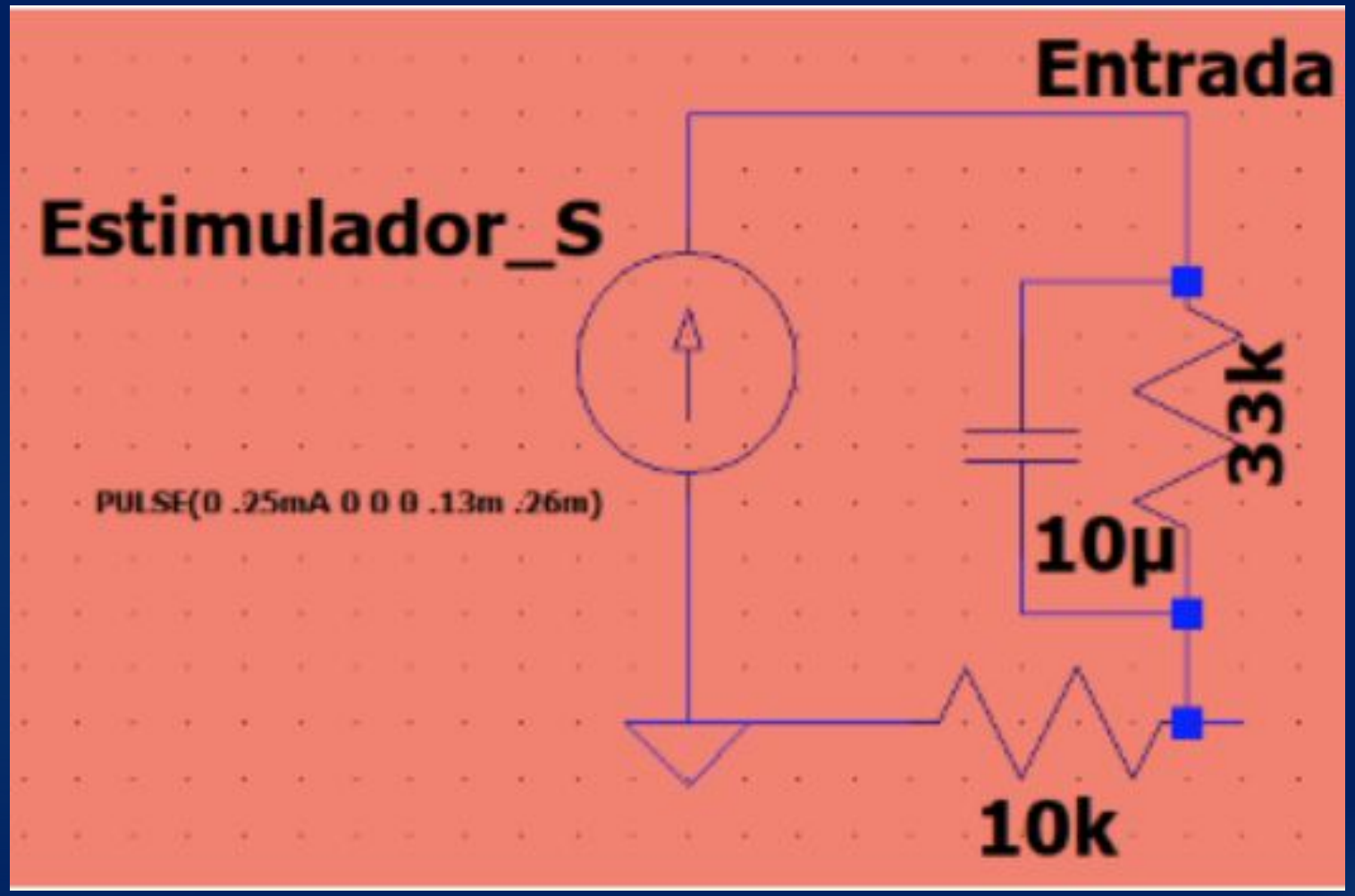
Resultado de Estudio de Biocompatibilidad

Matriz de Decision			Ti-6Al-4V	ZrO2	SS316L	SS304	Nickel-Titanio	Cromo-Cobalto	Cobalto-Cromo-Mol	PTFE
Criterio	Peso %	Escala								
Precio	30	8= El mas barato 1= El mas caro	5	4	6	7	1	3	2	8
Acesibilidad	15	8= El mas facil de conseguir 1= El mas dificil de conseguir	4	1	6	8	1	2	3	7
Facilidad de Manufactura	15	8= El mas facil de manufacturar 1= El mas dificl de trabajar	6	1	8	7	3	5	4	2
Propiedades Mecanicas	10	8= El mas resitente a esfuerzos de impacto 1= El mas endeble	6	5	2	4	7	8	3	1
Peso/Ergonomia	5	8= El menos denso 1= El mas denso	7	6	4	3	5	2	1	8
Biocompatibilidad/Bioseguridad	25	8= Completamente Inerte 1= Posible toxicidad para el usuario	8	7	4	2	3	6	5	1
Totales en %	100%	8	74	51	66	68	33	54	41	56

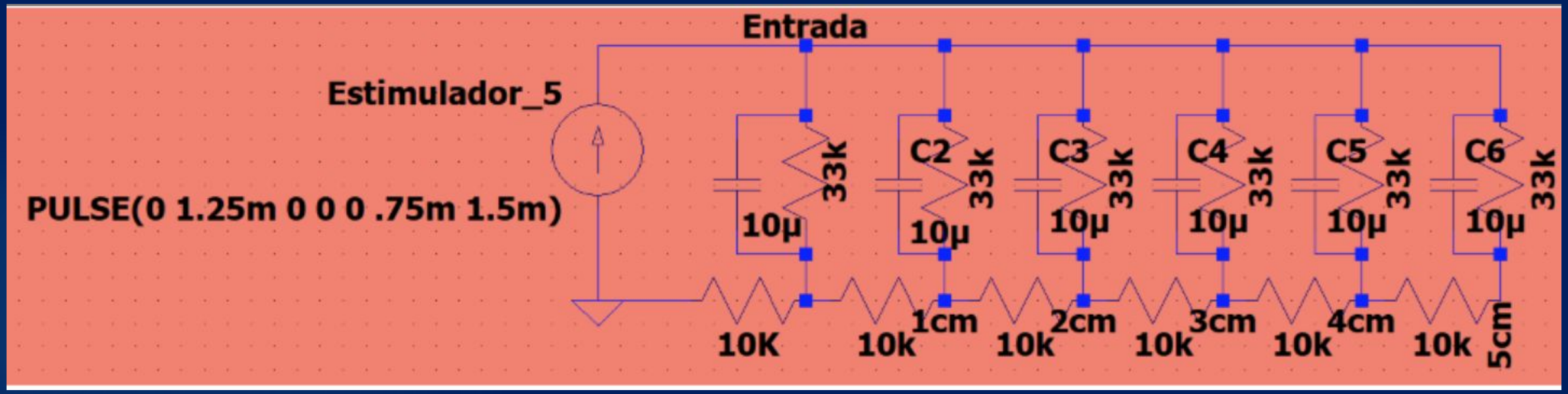
Modelo del Nervio Vago

- Modelo Teórico descriptivo
- Pruebas teóricas Replicables
- Variación de Parámetros para simular el “peor de los casos”
- Demostración de estimulación con una fuente de voltaje vs una fuente de corriente

Modelo del Nervio Vago



Modelo del Nervio Vago



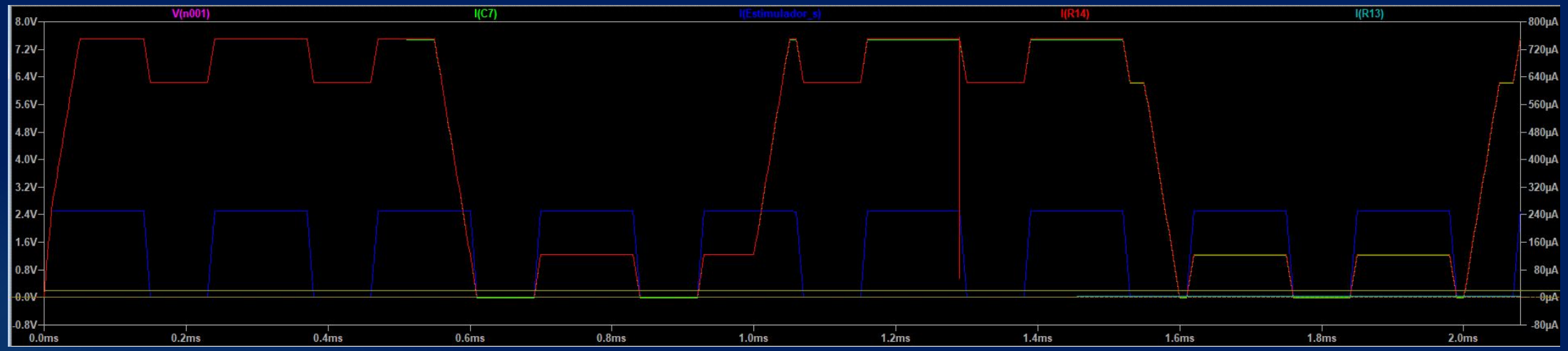
Modelo del Nervio Vago

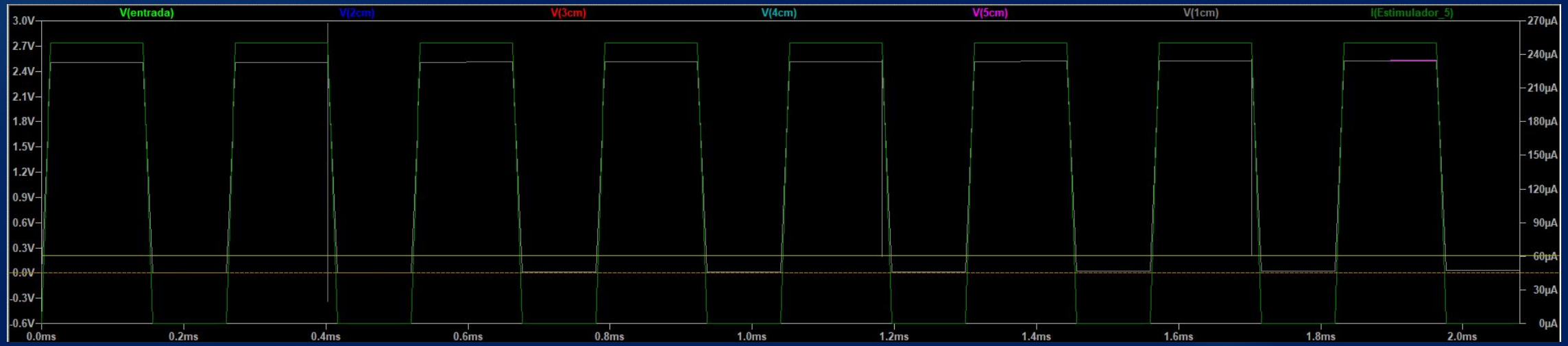
$$V_{salida} = \frac{R_m \times R_l \times I_{estimulador}}{\frac{1}{R_m} + \frac{1}{R_l} + C_m \times 2\pi \times f}$$

Pruebas en el modelo del nervio vago

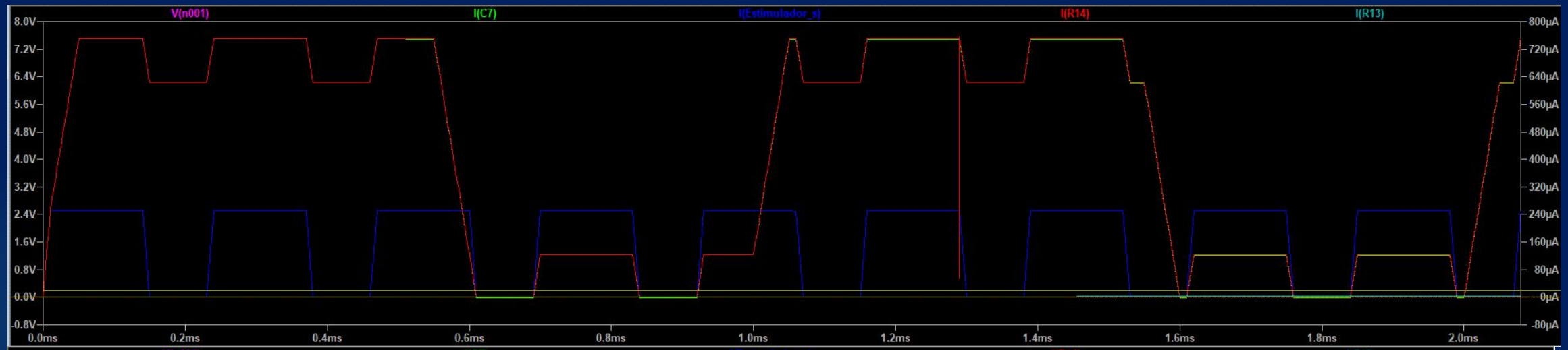
- 24 pruebas con una sola sección de 1 cm de tejido nervioso.
- 24 Pruebas con 5 secciones de 1 cm de tejido nervioso.
- 5 pruebas para evaluar la respuesta transitoria al incrementar la corriente de la fuente de manera lineal.
- Variaciones de Amplitud, frecuencia y valores de resistencias y capacitancias

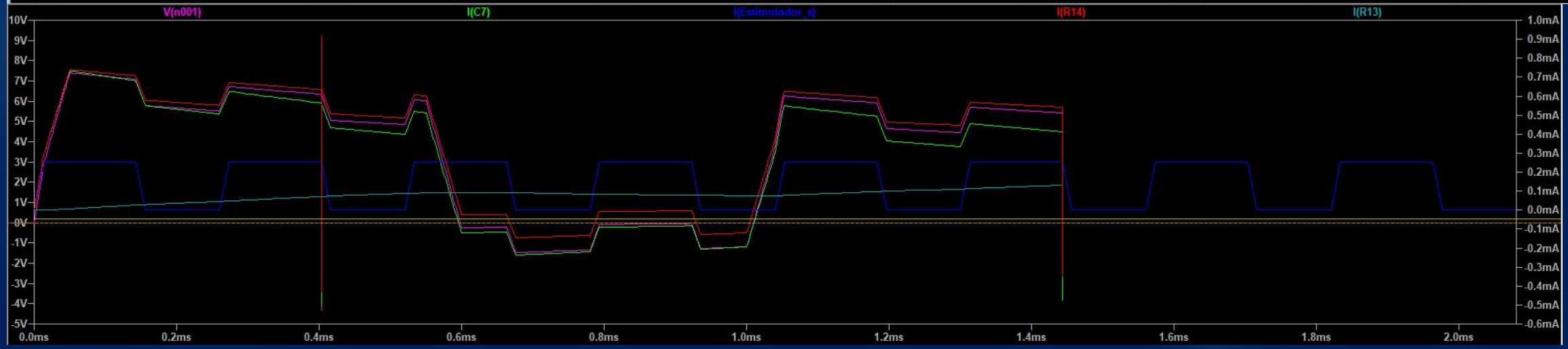
Pruebas en el modelo del nervio vago- 1 cm vs 5 cm



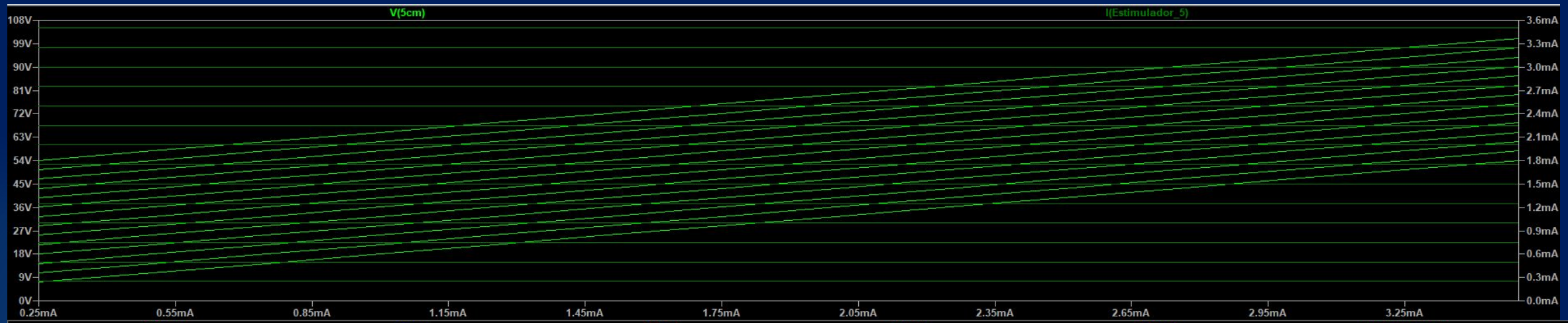


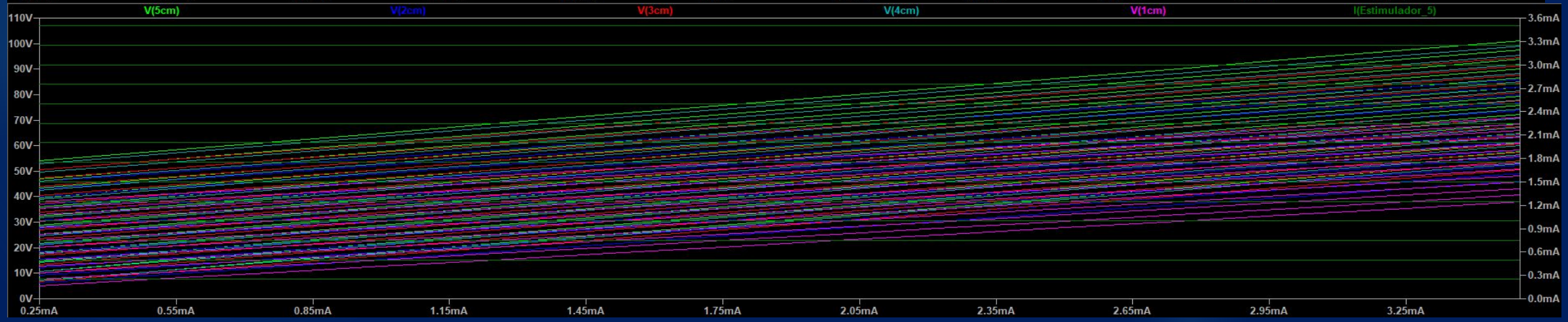
Pruebas en el modelo del nervio vago- Mielina



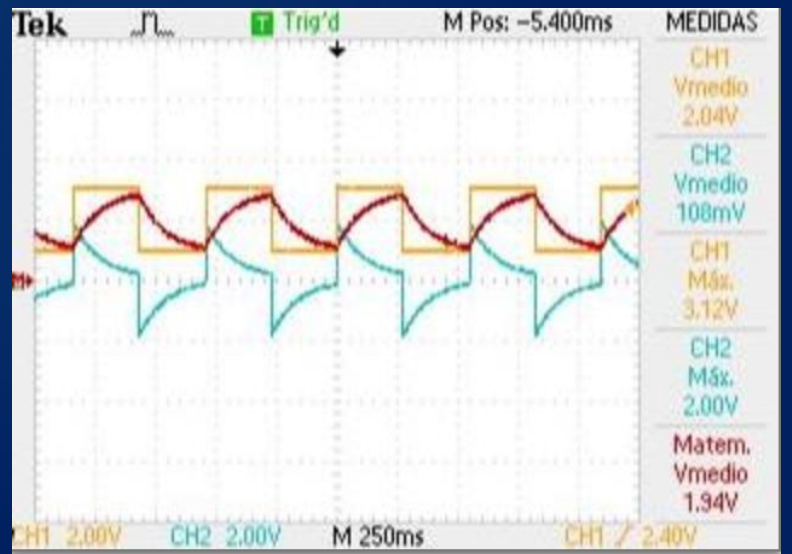


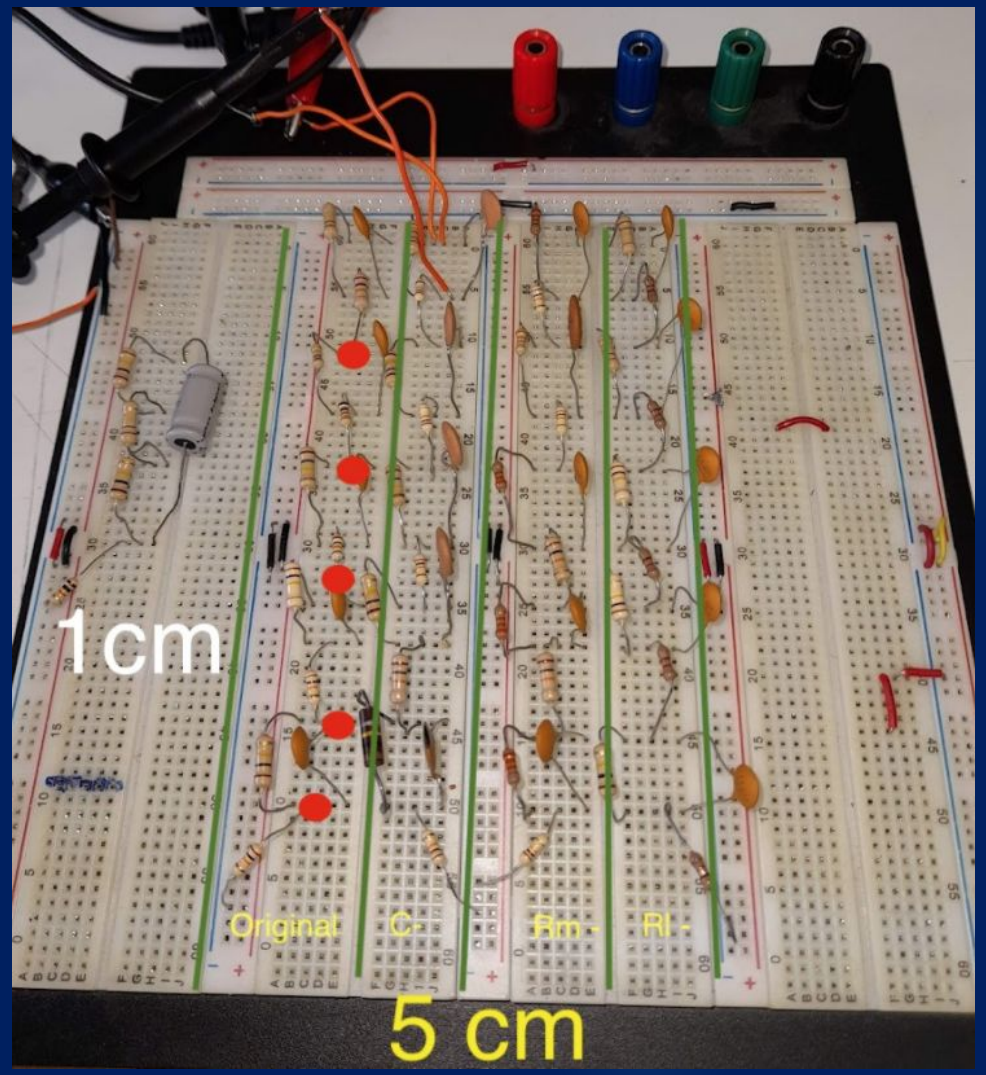
Pruebas en el modelo del nervio vago- Análisis transitorio





Pruebas en el modelo del nervio vago-Fuente de Voltaje





Conclusiones

- Se logró comunicar de manera exitosa el estimulador y la varilla programadora por el uso de un módulo RF.
- La opción que presenta la mayor costo-efectividad para la carcasa hecha de un material bio-compatible del estimulador, es la aleación de Titanio 64 o Titanio-Aluminio Vanadio.
- Se cuenta con una plataforma portátil para la varilla programadora, que consta de una placa de circuitos y una carcasa impresa en 3D

Conclusiones

- El integrar el elevador de voltaje LM2622 al PCB del estimulador representa una reducción en el espacio necesario de almacenamiento de un 50 %.
- Se recreó un modelo del nervio vago a partir de un circuito RC modelado por medio de un caso especial de la ecuación del telégrafo.
- Se validaron los parámetros de descarga del módulo estimulador por medio de un modelo idealizado de una extensión de tejido nervioso.
- Se pudo demostrar que el uso de un estimulador que funciona como una fuente de corriente es más efectivo que uno que funcionara como una fuente de voltaje.

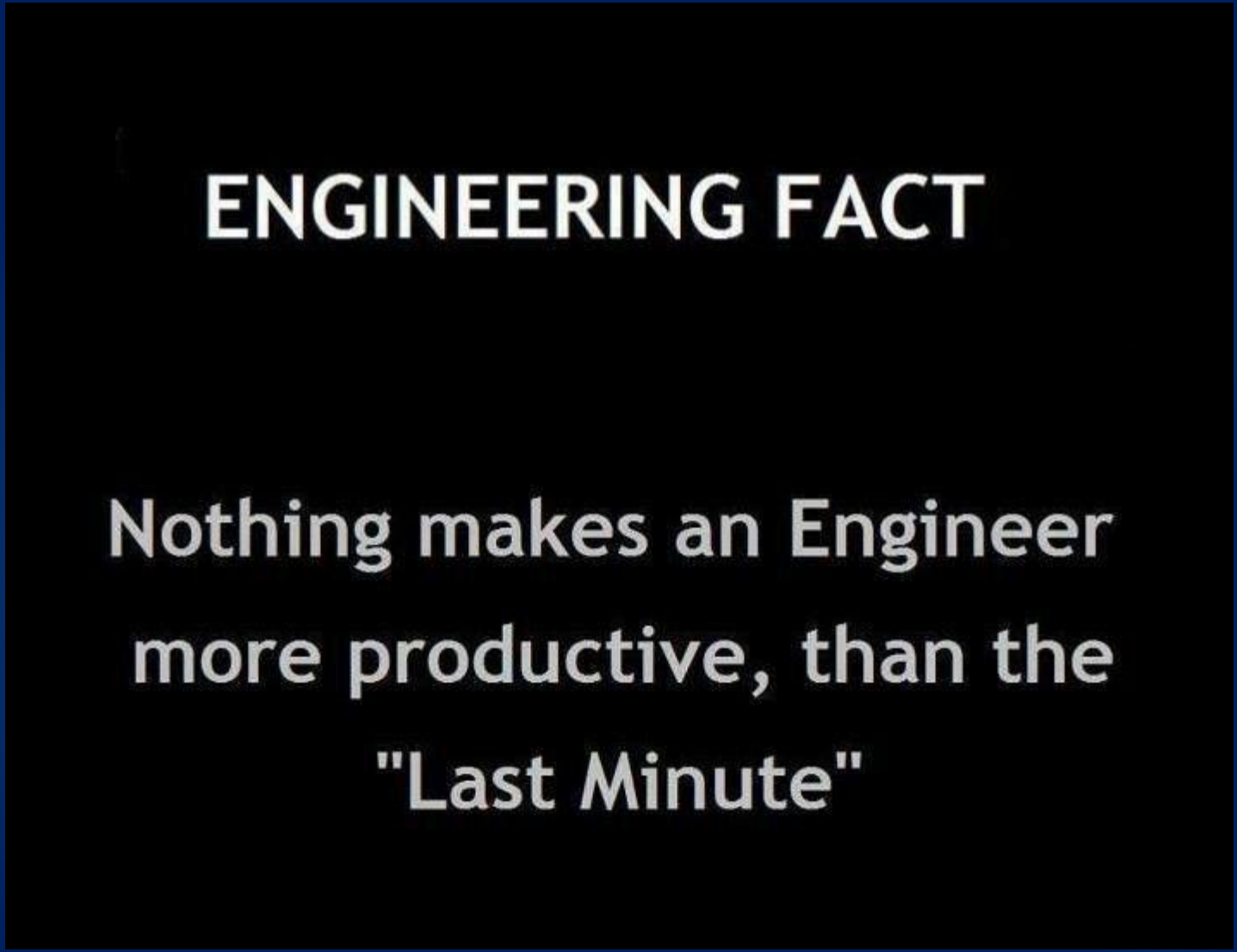
Recomendaciones

- Fabricar el modulo estimulador como PCB multicapa
- Fabricar el mango de la carcasa de la varilla programadora con TPU 95
- Hacer pruebas con la V2 del elevador de voltaje
- Volver a realizar las pruebas de neuro-estimulación con la versión mejorada del modulo estimulador
- Mejorar la interfaz de la varilla programadora y migrarla a una aplicación de teléfono
- Reducir el consumo de potencia de ambos componentes utilizando interrupciones

Referencias Bibliográficas

- LivaNova, “VNS Therapy System Epilepsy Physician’s Manual,”Bioinspiration & bio-mimetics, vol. 1, n.o1, pág. 164, 2020
- HUMANA,Refractory Epilepsy. dirección:https://humanagt.org/epilepsia.
- FDA,Conveying Materials Information about Medical Devices to Patients and Health-care Providers: Considerations for a Framework. dirección:https://www.fda.gov/media/148860/download.
- ARMdv,ARM DS-5 ARM DSTREAM System and Interface Design Reference Guide.dirección:https://developer.arm.com/documentation/dui0499/k/arm-dstream-target-interface-connections/signal-descriptions/serial-wire-debug.
- NRF24l01 Channel switching. dirección:https://arduino.stackexchange.com/questions/79452/nrf24l01-channel-switching.

Gracias!


ENGINEERING FACT
Nothing makes an Engineer
more productive, than the
"Last Minute"