



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIERÍA  
INDUSTRIAL VALENCIA

TRABAJO FIN DE GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

# DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MODELO 3D CEREBRAL PARA LA SIMULACIÓN DE LA TERAPIA DE ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA (DBS)

AUTOR: JORGE RAMÍREZ ZAMORA

TUTOR: JAVIER SAIZ RODRÍGUEZ

COTUTORES CARMEN SOLANES GALBIS  
ANTONIO GUTIÉRREZ MARTÍN

Curso Académico: 2020-21

# Índice general

Resumen	III
Resum	VII
Abstract	IX
Índice general	XI
I Memoria	1
1 Introducción	3
1.1 Enfermedad de Parkinson	3
1.1.1 Aspectos generales.	3
1.1.2 Cuadro clínico y diagnóstico.	4
1.1.3 Contexto anatómico.	5
1.1.4 Tratamiento de la enfermedad de Parkinson.	10
1.2 Deep Brain Stimulation (DBS)	12
1.2.1 Evolución histórica. Aplicaciones.	12
1.2.2 Sistema DBS	13
1.2.3 Mecanismos de acción de DBS	14
1.2.4 Cirugía DBS	15
1.2.5 Modelos matemáticos para la simulación en DBS	17
1.2.6 Motivación y justificación	18
2 Objetivos	19
2.1 Objetivos generales.	19
2.2 Objetivos específicos.	19
2.3 Objetivos secundarios	20

3	Materiales y métodos	21
3.1	Esquema metodológico general	21
3.2	Materiales	22
3.2.1	Datos	22
3.2.2	Software	24
3.3	Procedimiento para el desarrollo del modelo 3D	24
3.3.1	Segmentación de las estructuras anatómicas	25
3.3.2	Segmentación de las conectividades del STN	26
3.4	Cálculo y obtención del VTA	27
4	Resultados	29
4.1	Modelo computacional 3D del modelo	29
4.1.1	Geometría del modelo	29
4.1.2	Geometría los electrodos	32
4.1.3	Método de elementos finitos y condiciones de contorno	33
4.1.4	Mallado	34
4.1.5	Validación del modelo	35
4.2	Consideraciones en la evaluación de la estimulación en DBS	37
4.3	Efecto de la amplitud de la estimulación	38
4.3.1	Electrodo cuadripolar	38
4.3.2	Electrodo direccional	40
4.4	Efecto de la posición del electrodo respecto del STN	42
4.4.1	Variación de la posición con el electrodo cuadripolar	43
4.4.2	Variación de la posición con el electrodo direccional	45
4.5	Efecto de la polaridad del electrodo cuadripolar versus direccional	46
4.6	Limitaciones del modelo	53
5	Conclusiones y líneas futuras	55
5.1	Conclusiones	55
5.2	Aportaciones del TFG	57
5.3	Futuras líneas de investigación y aplicación clínica	57
	Bibliografía	59
	Anexos	65
A	Coordenadas de las diferentes posiciones del electrodo	67
B	Valores de los volúmenes de las estructuras activadas dependiendo del modelo, polaridad y posición del electrodo.	69

II Presupuesto	75
6 Presupuesto	77
6.1 Presupuestos parciales	77
6.1.1 Introducción y objetivo	77
6.1.2 Costes de mano de obra	77
6.1.3 Costes de <i>software</i> y <i>hardware</i>	78
6.1.4 Presupuesto final	79



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUOLA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIERÍA  
INDUSTRIAL VALENCIA

Curso Académico:



# Agradecimientos

Gracias, gracias y gracias. A todas esas personas que, especialmente en estos cuatro años de carrera, han hecho que hoy sea como soy.

A los que han hecho posible hacer este trabajo. A Javier, por sacar tiempo para este TFG y orientarme en todo momento. A Antonio, por la ilusión con la que nos has enseñado el maravillo mundo del cerebro. Y a ti especialmente, Carmen, porque sin ti este trabajo no habría salido adelante. Por ser un ejemplo de trabajo constante y enseñarme la importancia de ser paciente en esta vida (no sé si lo he conseguido).

A mis amigos, a las maravillosas personas que me ha dado la universidad. Porque estoy muy orgulloso de decir que sois parte de mi.

A mis padres y a mi hermana, porque sois lo que más quiero en este mundo. A vosotras mamá y Lucía, por ser las mujeres de mi vida. Por apoyarme en cualquier cosa que haga y, sobre todo, aguantarme día a día. En particular a ti, papá. Sin saberlo, has sido la motivación de este trabajo.

A mis abuelos, por ser mis segundos padres. Fíjate yaya, tu nieto es casi ya un *“ingeniero medio-médico”*. Y qué orgulloso estoy de que lo puedas ver.

Lo que hay aquí escrito no es más que otra muestra de lo mucho que he aprendido gracias a los que tengo siempre a mi lado. Y por eso es por lo que doy gracias a Dios. Por todo lo que tengo, por lo que quiero y por lo que no.

Esto va dedicado a ti, abuelito. Don Zamorano, desde allí donde estés, espero que te guste.

“Felices los que saben reírse de sí mismos,  
porque nunca terminarán de divertirse.”

Tomás Moro.

En qué mundo vivimos,  
rodeados de incertidumbres,  
aquí entre muchedumbres,  
aguardando, desistimos.

En qué mundo vivimos,  
repleto de bellas cosas,  
abrazando mariposas,  
esperando, adormecemos.

En qué mundo vivimos  
que ya no es mundo.

J.R.

# Resumen

La estimulación cerebral profunda (DBS) es una terapia utilizada para el tratamiento de enfermedades neurológicas como Parkinson, distonía y temblor esencial. Es una técnica cada vez más utilizada en neurocirugía, pese a que sus mecanismos de acción todavía no están completamente asentados. En el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP), la estructura diana es el núcleo subtalámico (STN), el cual puede ser estimulado mediante diferentes modelos de electrodos.

El objetivo del trabajo es desarrollar un modelo 3D del cerebro con el fin de determinar de forma objetiva el efecto del diseño del electrodo sobre el Volumen de tejido activado (VTA) en las estructuras anatómicas estimuladas, con el fin de dar soporte al clínico y seleccionar el modelo de electrodo y la polaridad que podría optimizar el efecto de la estimulación en la terapia de DBS en la enfermedad de Parkinson.

La metodología empleada en este trabajo se basa en el desarrollo de un modelo cerebral que incluye los diferentes tejidos del cerebro, así como las principales estructuras anatómicas que se estimulan en DBS, haciendo hincapié en las áreas de los ganglios basales que se relacionan con la EP, como es la zona incerta y los campos de Forel (H, H1 y H2). Además, se han introducido las principales conectividades del STN que han sido extraídas de la tractografía, a partir de imágenes de tensor de difusión.

También se incluye dos diseños distintos de electrodos usados en DBS: el electrodo cuadripolar y el electrodo direccional. Modificando la amplitud de la estimulación, la polaridad y la posición del electrodo respecto del STN, se obtiene el VTA para cada uno de los casos considerados, con el fin de establecer aquellos parámetros que maximizan la estimulación cerebral profunda en Parkinson.

Jorge Ramírez Zamora  
jorraza@etsii.upv.es

**Palabras Clave:** DBS, STN, Parkinson, estimulación, conectividad, electrodo, cuadripolar, direccional, modelo tridimensional, VTA.



# Resum

L'estimulació cerebral profunda (DBS) és una teràpia utilitzada per al tractament de malalties neurològiques com el Parkinson, distonia i tremolor essencial. És una tècnica cada vegada més utilitzada en neurocirurgia, a pesar que els seus mecanismes d'acció encara no estan completament assentats. En el tractament de l'EP, l'estructura diana és el nucli subtalàmic (STN), el qual pot ser per estimulat per mitjà de diferents models d'elèctrodes.

L'objectiu del treball és desenvolupar un model 3D del cervell a fi de determinar de forma objectiva l'efecte del disseny de l'elèctrode sobre el volum de teixit activat (VTA) en les estructures anatòmiques estimulades, per a donar suport al clínic i seleccionar el model d'elèctrode i la polaritat que podria optimitzar l'efecte de l'estimulació en la teràpia de DBS en la malaltia de Parkinson.

La metodologia empleada en este treball es basa en el desenvolupament d'un model cerebral que inclou els diferents teixits del cervell, així com les principals estructures anatòmiques que s'estimulen en DBS, fent insistència en les àrees dels ganglis basals que es relacionen amb l'EP, com és la zona incerta i els camps de forel (H, H1 i H2) . A més s'han introduït les principals connectivitats del STN que han sigut extretes de la tractografia a partir d'imatges de tensor de difusió.

D'altra banda, també s'inclou dos dissenys diferents d'elèctrodes usats en DBS: l'elèctrode quadripolar i l'elèctrode direccional. Modificant l'amplitud de l'estimulació, la polaritat i la posició de l'elèctrode respecte del STN, s'obté el VTA per a cada un dels casos considerats, a fi d'establir aquells paràmetres que maximitzen l'estimulació cerebral profunda en Parkinson.

Jorge Ramírez Zamora  
jorraza@etsii.upv.es

**Paraules clau:** DBS, STN, Parkinson, estimulació, connectivitat, elèctrode, quadripolar, direccional, model tridimensional, VTA.



# Abstract

Deep brain stimulation (DBS) is a therapy used to treat neurological diseases such as Parkinson's, dystonia, and essential tremor. It is a technique increasingly used in neurosurgery, even though its mechanisms of action are not yet fully established. For the PD treatment, the target structure is the subthalamic nucleus (STN), which can be stimulated by different electrode models.

The main objective of this work is to develop a 3D model of the brain in order to objectively determine the effect of the electrode design on the Activated Tissue Volume (VTA) in the stimulated anatomical structures, in order to support the clinician and select the electrode model and polarity that could optimize the effect of stimulation in DBS therapy for Parkinson's disease treatment.

The methodology used in this work is based on the development of a brain model that includes the different tissues of the brain, as well as the main anatomical structures that are stimulated in DBS, emphasizing the areas of the basal ganglia that are related to PD, as is the zona incerta and the forel fields (H, H1 and H2). In addition, the main connectivities of the STN have been introduced that have been extracted from the tractography, from diffusion tensor images.

Also included are two different electrode designs used in DBS: the quadripolar electrode and the directional electrode. By modifying the amplitude of the stimulation, the polarity and the position of the electrode with respect to the STN, the VTA is obtained for each of the cases considered, in order to establish then those parameters that maximize deep brain stimulation in Parkinson's.

Jorge Ramírez Zamora  
jorraza@etsii.upv.es

**Keywords:** DBS, STN, Parkinson's, stimulation, connectivity, electrode, quadripolar, directional, three-dimensional model, VTA.



# Índice de figuras

1.1. <b>Prevalencia mundial de la enfermedad de Parkinson por edad y sexo, 2016.</b> La prevalencia se expresa como el porcentaje de la población afectada por la enfermedad. El sombreado indica intervalos de incertidumbre del 95 % [2]. . . .	4
1.2. <b>Prevalencia estandarizada por edad a nivel mundial de la enfermedad de Parkinson por 100000 habitantes para ambos sexos, 2016</b> [2]. . . . .	4
1.3. <b>Ganglios basales en un corte coronal.</b> Imagen obtenido de Itakura et al. [7]. .	6
1.4. <b>Estructuras y conectividades de los ganglios basales.</b> En la imagen aparecen señaladas las aferencias y la forma en que estás conectadas las diferentes áreas [9].	7
1.5. <b>Comunicación interna entre núcleos basales y su relación con otras estructuras del SNC.</b> El modelo fisiopatológico de los ganglios basales en estados sanos (A) y en la enfermedad de Parkinson (B). Adaptada de López del Val et al [11]. . . . .	9
1.6. <b>A la izquierda, la organización funcional del circuito motor de los de los ganglios basales. A la derecha, división del STN.</b> Los ganglios basales se dividen en subregiones motoras, asociativas y límbicas. La colocación del electrodo cuadripolar debe cubrir la parte motora dorsolateral del STN, a una distancia segura del STN límbico. Figura adaptada de Munkhof et al. y Rodríguez-Oroz et al. [12], [13]. . . . .	10
1.7. <b>Cronología del desarrollo de la tecnología y del dispositivo DBS</b> [19]. . .	13
1.8. <b>Partes que conforman un sistema DBS. A)</b> Esquema de la implantación del sistema DBS. <b>B)</b> Neuroestimulador de DBS (abajo) con sus respectivos componentes (arriba). Presenta una tecnología de alimentación filtrada para evitar que la energía de radiofrecuencia (RF) dañe el dispositivo (1), uso mínimo de material ferroso para reducir movimientos no deseados del dispositivo y cables causados por tirones magnéticos (2) y diodos de protección para prevenir fallos cuando al exponerse a interferencias electromagnéticas (3). <b>C)</b> Electrodo cuadripolar (izquierda) y electrodo direccional (derecha). . . . .	13

1.9. <b>Efectos de la enfermedad de Parkinson y DBS en las redes de ganglios basales. (A)</b> Estado normal con salida fisiológica equilibrada a la corteza motora. <b>(B)</b> En la enfermedad de Parkinson, la pérdida dopaminérgica en el SNc genera desequilibrios excitadores e inhibidores generalizados. El STN recibe menos señales inhibitorias del GPe y en consecuencia envía mayores señales excitadoras a las principales estructuras de salida de los ganglios basales (GPi y SNr). Esto da lugar a que el tálamo se inhiba y envíe menos información excitadora a la corteza motora, lo que se traducirá en la rigidez y bradicinesia, características de la EP. <b>(C)</b> Con STN-DBS, el núcleo se desacopla de sus aferencias. La salida excitadora de GPi y SNr se reduce, lo que a su vez envía una señal más homogénea y equilibrada a la corteza motora a través del tálamo, reduciendo por tanto la rigidez y la bradicinesia. (Esta figura está simplificada y no se ha considerado la vía hiperdirecta desde la corteza motora hasta el STN) [21]. . . . .	14
1.10. <b>Implante de electrodo DBS a nivel STN para un enfermo de Parkinson.</b> Para ello se ha adaptado el atlas de Schaltenbrand a la RM del paciente. Incorporación del estudio DT del tracto subtálamo-palidal (TSP). Imagen ofrecida por el Dr. Antonio Gutiérrez a partir del software StealthStation de Medtronic. . . . .	15
1.11. <b>Generación de estructuras DBS de la planificación DBS a partir del Software SURETUNE de Medtronic. A)</b> Representación de los Ganglios de la Base implicados en la vía STN-Palidal mediante el Atlas de Yelnik-Bardinet SCM-Paris [22] sobre una RM-T2 y con atlas Adaptado. Representación del electrodo DBS y del VTA (en verde) generado activando el contacto 3 a $V = 2V$ , con $P_W = 60s$ y $f = 130Hz$ . <b>B)</b> Representación de las conectividades del STN adaptado al atlas Yelnik 3D. Cabe destacar que la conectividad STN-GPi está formada por los campos de Forel (H, H1, H2), la ZI y el asa lenticular. La conectividad STN-motor está formada por la conectividad cortex motor y premotor (1), la conectividad palidal (2) y la conectividad mesencefálica (3). . . . .	16
1.12. <b>Cirugía de Parkinson.</b> A la izquierda, introducción de las cánulas que se usan como guía para la inserción de los electrodos. A la derecha, imagen postoperatoria para la visualización de la correcta posición de los electrodos [23]. . . . .	16
3.1. <b>Esquema del proceso usado para la extracción de las estructuras del modelo 3D del cerebro.</b> . . . . .	22
3.2. <b>Esquema de la metodología usada para la obtención y cálculo del VTA.</b>	22
3.3. <b>Vista coronal (izquierda) y axial (derecha) en una RM-T2 en las que se señalan algunas de las estructuras claves a segmentar.</b> . . . . .	23
3.4. <b>Secuencia de transformaciones que se realiza sobre la imagen DWI para obtener finalmente la visualización del DTI.</b> De izquierda a derecha: adquisición del DWI, cálculo de tensor de difusión, obtención de la imagen escalar y transformación a la imagen DTI [33]. . . . .	24

3.5. <b>A la izquierda, segmentación manual en AMIRA de algunos tejidos del modelo en plano coronal. A la derecha, segmentación en 3DSlicer de las estructuras GPi, GPe, ZI, STN, H, H1 y H2 en plano coronal a partir del atlas Lau et al [34].</b> . . . . .	25
3.6. <b>Generación en 3D de las estructuras de los ganglios basales a partir de las segmentaciones realizadas con el atlas Lau et al [34] sobre la intersección de plano axial y coronal (izquierda) y sobre plano axial (derecha).</b> . . . . .	25
3.7. <b>Arriba, la extracción de las conectividades como fibras individuales a partir del DTI en 3D Slicer. Abajo, la generación de las máscaras compactas en 3DSlicer para ser importadas al modelo como estructuras tridimensionales.</b> Se representa en rojo el dominio compacto que sustituye en el modelo al haz de fibras que forman la conectividad subtálamo-palidal, en verde el GPi y en azul el STN. GPi: globo pálido interno, STN: núcleo subtalámico. . . . .	26
3.8. <b>Umbral (V/mm) para la activación axonal bajo el efecto de campo eléctrico en función del diámetro D del axón.</b> . . . . .	27
4.1. <b>Modelo tridimensional del cerebro I.</b> A parte de los tejidos externos, también se incluyen las estructuras anatómicas de los ganglios basales. . . . .	31
4.2. <b>Modelo tridimensional del cerebro II.</b> Se incluyen las áreas circundantes al STN y GPi, como los campos de forel H, H1 y H2, la zona incerta, la sustancia negra y el núcleo rojo . . . . .	31
4.3. <b>Modelo tridimensional del cerebro III.</b> Se incluyen tres de las principales conectividades del STN con otras regiones cerebrales: la conectividad mesencefálica, la conectividad subtálamo-palidal y la vía piramidal. . . . .	31
4.4. <b>Geometría y dimensiones de los electrodos utilizados en este trabajo.</b> a) Electrodo cuadripolar modelo 3389 Medtronic. b) Electrodo cuadripolar con interfase.c) Electrodo direccional modelo SenSight B33005 de Medtronic. . . . .	32
4.5. <b>Mallado de las estructuras.</b> a) Mallado adaptativo del hueso. b) Mallado adaptativo de las estructuras más pequeñas que se encuentran en el modelo volumétrico del cerebro . . . . .	34
4.6. <b>Simulación mediante método de elementos finitos en dos dimensiones del potencial eléctrico generado por un electrodo DBS ajustado con en el polo 0.</b> Arriba a la izquierda, distribución espacial del potencial eléctrico generada en un medio homogéneo según el estudio de Alonso [37]. Se hace uso de líneas rojas paralelas al eje del electrodo para evaluar el potencial eléctrico a diferentes distancias del polo activado. A la derecha se presenta el potencial eléctrico a lo largo de cada línea de evaluación. Las líneas de evaluación más próximas al electrodo presentan un mayor potencial eléctrico. Abajo, la misma reproducción de las gráficas según el modelo de este trabajo. . . . .	36

4.7. <b>Validación del modelo para la generación del VTA en función de la polaridad del electrodo. A) y C) VTA con electrodo cuadripolar y direccional según el estudio de Buhlmann et al. [28]. B) y D) VTA con electrodo cuadripolar y direccional generados por el modelo desarrollado en este trabajo.</b> . . . . .	36
4.8. <b>Distribución de los contactos en A) el electrodo cuadripolar y B) el electrodo cuadripolar.</b> . . . . .	37
4.9. <b>Representación del VTA (en rojo) sobre el STN (en azul) con electrodo cuadripolar colocado en posición central estimulando con el polo 2 en vista a) sagital b) axial y c) coronal. La amplitud de la estimulación aumenta de izquierda a derecha con <math>V_0 = -1V</math>, <math>V_0 = -2V</math> y <math>V_0 = -3V</math></b> . . . . .	39
4.10. <b>Volumen de diferentes estructuras estimuladas (<math>mm^3</math>) en función de la amplitud de la estimulación para electrodo cuadripolar en posición central activando el polo 2. Se trata de una estimulación catódica (-), y <math>V_0</math> es representado en el eje x en valor absoluto. STN: núcleo subtalámico.</b> . . . . .	40
4.11. <b>Representación del VTA (en rojo) sobre el STN (en azul) con electrodo direccional colocado en posición central estimulando con el contacto 2B en vista a) sagital b) axial y c) coronal. El potencial de estimulación aumenta en amplitud de izquierda a derecha con <math>V_0 = -1V</math>, <math>V_0 = -2V</math> y <math>V_0 = -3V</math>. En la parte superior se especifica el polo activado (en naranja) desde una vista superior.</b> . . . . .	41
4.12. <b>Volumen de diferentes estructuras estimuladas (<math>mm^3</math>) en función de la amplitud de la estimulación para electrodo direccional en posición central con el polo 2B. Se trata de una estimulación catódica (-), y <math>V_0</math> es representado en el eje x en valor absoluto. STN: núcleo subtalámico.</b> . . . . .	42
4.13. <b>Variación del VTA generado dependiendo de la amplitud de estimulación catódica (<math>V_0</math> es representado en el eje x en valor absoluto) para los dos tipos de electrodos. Se ha escogido para la representación la posición central y el contacto 2 y 2A respectivamente. VTA: volumen de tejido activado</b> . . . . .	42
4.14. <b>Representación de las tres posiciones del electrodo cuadripolar respecto del STN. Dentro del recuadro se visualiza la posición del electrodo, STN y GPI respecto de la cabeza. S (superior), I (inferior), P (posterior), A (anterior).</b> . . . . .	43
4.15. <b>Variación de las estructuras estimuladas en función de la posición del electrodo cuadripolar manteniendo activo el polo 1. A) Variación del volumen de STN motor estimulado. B) Variación del volumen de STN asociativo estimulado. C) Variación del volumen de vía piramidal estimulada. Se trata de una estimulación catódica (-), y <math>V_0</math> es representado en el eje x en valor absoluto. STN: núcleo subtalámico.</b> . . . . .	44
4.16. <b>Representación del VTA (en rojo) sobre el STN (azul) con electrodo cuadripolar para una estimulación de <math>V_0 = -2V</math> en el polo 2 en corte axial para las posiciones a) medial b) central c) lateral. Se trata de una estimulación catódica (-), y <math>V_0</math> es representado en el eje x en valor absoluto.</b> . . . . .	45

4.17. <b>Relación entre la orientación de los polos en el electrodo direccional respecto a la letra asignada (A, B, C).</b> En azul se representa el STN (núcleo subtalámico). En la parte inferior izquierda se muestra la posición del electrodo respecto a la cabeza. P: posterior; A: anterior; I: inferior; L: lateral. . . . .	45
4.18. <b>Variación de las estructuras estimuladas en función de la posición del electrodo direccional manteniendo activo el polo 1B.</b> A) Variación del volumen de STN motor estimulado. B) Variación del volumen de STN asociativo estimulado. C) Variación del volumen de vía piramidal estimulada. Se trata de una estimulación catódica (-), y $V_0$ es representado en el eje $x$ en valor absoluto. STN: núcleo subtalámico. . . . .	46
4.19. <b>Representación del VTA (en rojo) sobre el STN (azul) con electrodo direccional para una estimulación de <math>V_0 = -2V</math> en el polo 1C en corte coronal para las posiciones a) medial b) central c) lateral.</b> . . . . .	46
4.20. <b>Volúmenes de las estructuras estimuladas a) STN motor b) STN asociativo c) vía piramidal y d) zona incerta en función de la polaridad del electrodo cuadripolar en posición central.</b> Todas ellas son estimulaciones catódicas y monopolares, donde $V_0$ es representado en el eje $x$ en valor absoluto. STN: núcleo subtalámico. . . . .	47
4.21. <b>Representación del VTA (en rojo) y del STN (en azul) con el electrodo direccional en posición central.</b> El polo activado es siempre el 1, siendo de izquierda a derecha el polo 1A, 1B y 1C. La dirección en la que se genera el VTA se puede observar en el plano a) sagital b) axial y c) coronal. . . . .	48
4.22. <b>Volúmenes de las estructuras estimuladas a) STN motor b) STN asociativo c) vía piramidal y d) ZI en función de la polaridad del electrodo direccional.</b> Todas ellas son estimulaciones en monopolar en posición central. Se trata de una estimulación catódica (-), y $V_0$ es representado en el eje $x$ en valor absoluto. STN: núcleo subtalámico. ZI: zona incerta . . . . .	49
4.23. <b>Volumen del campo de forel H1 estimulado.</b> Se han considerado los únicos 6 escenarios en los que se ha producido dicha estimulación. Todas ellas son estimulaciones en monopolar, cuya posición del electrodo viene indicada entre paréntesis. Las cuatro primeras se corresponden a estimulaciones con el electrodo cuadripolar (polos 2 y 3), y las dos últimas con el electrodo direccional (polos 1A y 2C). Se trata de una estimulación catódica (-), y $V_0$ es representado en el eje $x$ en valor absoluto. . . . .	50
4.24. <b>Representación de las estructuras que quedan estimuladas para <math>V = -2V</math> en el polo 2 con el electrodo cuadripolar en posición central.</b> Para poder distinguir correctamente las estructuras no se ha representado el VTA, no se muestra el VTA. ZI: zona incerta; STN: núcleo subtalámico, VTA: volumen de tejido activado. . . . .	50

4.25. <b>Representación de los volúmenes de cada una de las estructuras o conectividades respecto del VTA total.</b> Para todas ellas se ha realizado una estimulación a $-2V$ . Las dos primeras columnas corresponden a un electrodo cuadripolar, y las tres columnas siguientes a un electrodo direccional. Se recuadra en rojo el volumen de STN motor activado con respecto del total VTA, que es el principal objetivo a estimular en DBS. STN: núcleo subtalámico; VTA: volumen de tejido activado; ZI: zona incerta. . . . .	51
4.26. <b>Representación del VTA (en rojo) en el STN (azul) con el electrodo direccional para un posición lateral y activación del polo 1C (medial).</b> Con esta disposición y configuración se optimiza al máximo la estimulación en Parkinson de acuerdo a los estudios realizados en este trabajo. . . . .	53

# Índice de tablas

1.1. Principales síntomas motores y no motores de la enfermedad de Parkinson [5]	5
1.2. Efectos de la Levodopa y DBS en enfermos de Parkinson avanzados [16]	11
1.3. Efectos funcionales y clínicos del DBS en las principales estructuras estimuladas [18]	12
4.1. Conductividades eléctricas de los diferentes tejidos y elementos incluidos en el modelo de conductor volumétrico del cerebro para una frecuencia de estimulación de 130 Hz.	30
4.2. Volúmenes de las estructuras del modelo. Se consideran solo las estructuras segmentadas de los ganglios basales. No se incluye el volumen de los tejidos que envuelven dichas estructuras o áreas porque presentará mayor variabilidad biológica en función de la geometría de la persona.	30
4.3. Condiciones de contorno del modelo.	34
4.4. Parámetros del mallado del modelo que ofrecen información sobre la calidad de la malla en función de la estructura mallada.	35
4.5. Valores de volumen activados y porcentajes respecto del VTA total con cada una de las estructuras para los supuestos representados en la Figura 4.8 . Se presenta en azul aquellas estructuras que interesan estimular y en naranja las áreas que se deben evitar estimular.	39
4.6. Valores de volumen activados y porcentajes respecto del VTA total con cada una de las estructuras para los supuestos representados en la Figura 4.8 .Se presenta en azul aquellas estructuras que interesan estimular y en naranja las áreas que se deben evitar estimular.	40
4.7. Efectos secundarios inducidos por STN-DBS y las estructuras estimuladas en función de la posición del electrodo [45].	44
4.8. Principales resultados clínicos dependiendo de la polaridad del electrodo, el tipo de electrodo y la posición respecto del STN.	52

A.1. Coordenadas de las posiciones del electrodo (en mm) en función de su localización respecto del STN. . . . .	67
6.1. Descomposición de los costes de mano de obra de las personas que han intervenido para la realización del TFG . . . . .	78
6.2. Descomposición de los costes de software que han sido usados para la realización del TFG. . . . .	78
6.3. Descomposición de los costes de hardware que ha sido usado para la realización del TFG. . . . .	79
6.4. Presupuesto global del proyecto . . . . .	79

# Índice general

Resumen	III
Resum	VII
Abstract	IX
Índice general	XI
I Memoria	1
1 Introducción	3
1.1 Enfermedad de Parkinson	3
1.1.1 Aspectos generales.	3
1.1.2 Cuadro clínico y diagnóstico.	4
1.1.3 Contexto anatómico.	5
1.1.4 Tratamiento de la enfermedad de Parkinson.	10
1.2 Deep Brain Stimulation (DBS)	12
1.2.1 Evolución histórica. Aplicaciones.	12
1.2.2 Sistema DBS	13
1.2.3 Mecanismos de acción de DBS	14
1.2.4 Cirugía DBS	15
1.2.5 Modelos matemáticos para la simulación en DBS.	17
1.2.6 Motivación y justificación	18
2 Objetivos	19
2.1 Objetivos generales.	19
2.2 Objetivos específicos.	19
2.3 Objetivos secundarios	20

3	Materiales y métodos	21
3.1	Esquema metodológico general	21
3.2	Materiales	22
3.2.1	Datos	22
3.2.2	Software	24
3.3	Procedimiento para el desarrollo del modelo 3D	24
3.3.1	Segmentación de las estructuras anatómicas	25
3.3.2	Segmentación de las conectividades del STN	26
3.4	Cálculo y obtención del VTA	27
4	Resultados	29
4.1	Modelo computacional 3D del modelo	29
4.1.1	Geometría del modelo	29
4.1.2	Geometría los electrodos	32
4.1.3	Método de elementos finitos y condiciones de contorno	33
4.1.4	Mallado	34
4.1.5	Validación del modelo	35
4.2	Consideraciones en la evaluación de la estimulación en DBS	37
4.3	Efecto de la amplitud de la estimulación	38
4.3.1	Electrodo cuadripolar	38
4.3.2	Electrodo direccional	40
4.4	Efecto de la posición del electrodo respecto del STN	42
4.4.1	Variación de la posición con el electrodo cuadripolar	43
4.4.2	Variación de la posición con el electrodo direccional	45
4.5	Efecto de la polaridad del electrodo cuadripolar versus direccional	46
4.6	Limitaciones del modelo	53
5	Conclusiones y líneas futuras	55
5.1	Conclusiones	55
5.2	Aportaciones del TFG	57
5.3	Futuras líneas de investigación y aplicación clínica	57
	Bibliografía	59
	Anexos	65
A	Coordenadas de las diferentes posiciones del electrodo	67
B	Valores de los volúmenes de las estructuras activadas dependiendo del modelo, polaridad y posición del electrodo.	69

II Presupuesto	75
6 Presupuesto	77
6.1 Presupuestos parciales	77
6.1.1 Introducción y objetivo.	77
6.1.2 Costes de mano de obra	77
6.1.3 Costes de <i>software</i> y <i>hardware</i>	78
6.1.4 Presupuesto final	79



Parte I

Memoria



## Capítulo 1

# Introducción

*En este capítulo de introducción se va a introducir el marco teórico a partir del cual se desarrolla este trabajo. Por un lado, se expondrá algunos de los aspectos relevantes de la enfermedad de Parkinson (EP), explicando su neurofisiopatología y los tratamientos que existen para la enfermedad. Por otro lado también se expondrá qué es la Estimulación Cerebral Profunda (DBS) y su mecanismo de acción. Finalmente, se comentará el estado del arte en la simulación DBS así como la justificación y motivación que ha llevado a hacer este trabajo.*

## 1.1 Enfermedad de Parkinson

### 1.1.1 Aspectos generales

La enfermedad de Parkinson (EP) es actualmente el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente, por detrás de la enfermedad del Alzheimer. La EP es una enfermedad crónica y degenerativa cuya incidencia aumenta con el envejecimiento.

En pleno siglo XXI los trastornos neurológicos son ahora la principal fuente de discapacidad a nivel mundial, y el trastorno neurológico que presenta un mayor crecimiento a nivel global es la enfermedad de Parkinson, que se da más habitualmente entre hombres. Todos los estudios epidemiológicos han mostrado que tanto la incidencia como la prevalencia de la EP es de 1,5 a 2 veces mayor en hombres que en mujeres, tal y como se muestra en la Figura 1.1 [1]. De 1990 a 2015, el número de personas con EP se duplicó a más de 6 millones. Como consecuencia del envejecimiento, se prevé que este número se duplique a más de 12 millones de enfermos para el año 2040.

La prevalencia de esta enfermedad se estima alrededor 0,3% de la población general, presentándose en torno al 1% en mayores de 60 años. La prevalencia estandarizada se presenta en la Figura 1.2 . La incidencia estimada es de 8 a 18 por 100.000 habitantes/año [3].

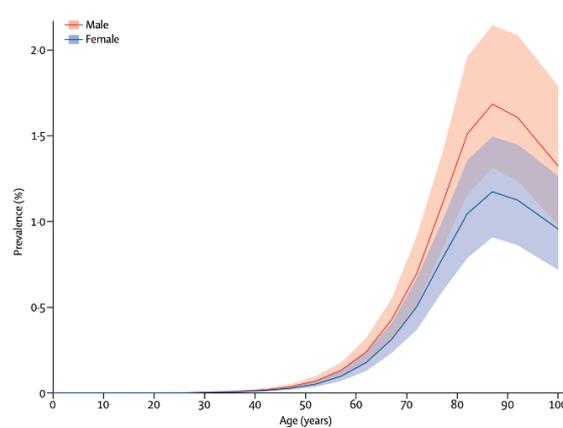


Figura 1.1: Prevalencia mundial de la enfermedad de Parkinson por edad y sexo, 2016. La prevalencia se expresa como el porcentaje de la población afectada por la enfermedad. El sombreado indica intervalos de incertidumbre del 95 % [2].

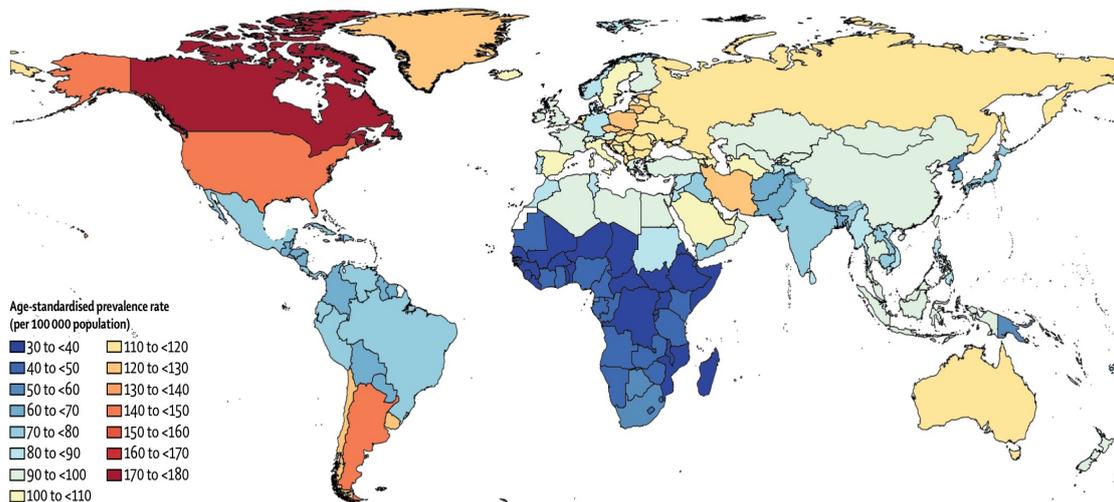


Figura 1.2: Prevalencia estandarizada por edad a nivel mundial de la enfermedad de Parkinson por 100000 habitantes para ambos sexos, 2016 [2].

### 1.1.2 Cuadro clínico y diagnóstico

La EP se caracteriza clínicamente por alteraciones fundamentalmente motoras, a lo que se le suele llamar la tríada motora [4]:

- **Bradicinesia:** enlentecimiento del movimiento y decremento en la velocidad y la amplitud con que se efectúan, llegando a generar bloqueos en la continuidad del movimiento.
- **Rigidez:** resistencia al movimiento pasivo de extremidades cuando el enfermo está relajado.
- **Temblor en reposo:** se da en el 70 % de los casos, y presenta una frecuencia de 4 a 6 Hz, que cesa con la iniciación del movimiento

Es por todo ello por lo que ha sido históricamente considerada y estudiada como una patología motora. Sin embargo, en las últimas décadas se ha tenido cada vez más en consideración los

**Tabla 1.1: Principales síntomas motores y no motores de la enfermedad de Parkinson [5]**

Síntomas motores	Síntomas no motores
Temblor Bradicinesia, hipocinesia, acinesia	Hiposmia Síntomas psiquiátricos (depresión, ansiedad apatía etc.)
Rigidez Inestabilidad postural	Trastornos del sueño Demencia, deterioro cognitivo
Hiponimia Alteraciones en la marcha	Disfagia, disartria. Síntomas gastrointestinales.
Microfagia	Síntomas cardiovasculares (variaciones de la PA, disritmias, etc.)

síntomas no motores (sensoriales, autonómicos y cognitivos), a los cuales se las ha dado especial relevancia por parte del equipo clínico dada la alta frecuencia e impacto en la calidad de vida del paciente. Algunos de los principales síntomas motores y no motores se presentan en la Tabla 1.1.

Actualmente el diagnóstico de sospecha es principalmente clínico, y los marcadores biológicos específicos existentes para la detección de la EP no son congruentes. Exploraciones complementarias como la Resonancia Magnética (RM) o pruebas como el DaTSCAN, una técnica de neuroimagen funcional que es usada como biomarcador del transportador de la dopamina,

### 1.1.3 Contexto anatómico

Los ganglios basales son masas subcorticales las cuales quedan incluidas dentro del sistema motor extrapiramidal. A diferencia del sistema piramidal, en el que las lesiones pueden paralizar al individuo, las lesiones en el sistema motor extrapiramidal van a desencadenar movimientos anormales involuntarios [6]. Las estructuras que forman parte de los ganglios basales son: núcleo estriado (putamen y caudado), núcleo subtalámico (STN) y el globo pálido interno (GPi) y externo (GPe), con sus conexiones con la sustancia negra pars compacta (SNc), la sustancia negra pars reticulata (SNr) y el núcleo ventro-lateral del tálamo (ver Figura 1.3)[3].

La base anatómica de la EP deriva de la pérdida o destrucción de las células dopaminérgicas de la SNc, y en menor grado, en el globo pálido (GP), el putamen y núcleo caudado [4]. Todas estas estructuras están interconectadas tanto anatómicamente como funcionalmente y, a través de proyecciones al tálamo y tronco cerebral, cuyo salida principal es el complejo GPi/SNr, componen la red red córtico-subcortical. A continuación, se va a explicar con mayor detalle la función de las estructuras anatómicas relacionadas con la EP y que intervienen en la terapia de DBS, empezando por las estructuras formadas por sustancia gris.

- **GP:** está dividido en GPi y GPe. Su principal función es regular los movimientos no conscientes, modulando los impulsos excitatorios del cerebelo a través de sinapsis en las que fluye el neurotransmisor GABA, el compuesto inhibitorio más importante del sistema nervioso. Junto con el cerebelo permite realizar movimientos armoniosos y mantener la postura. En caso de que se produzca algún daño en el GPi, aparecerán afectaciones en la motricidad manual y en la marcha, entre otras conductas ordinarias [3].

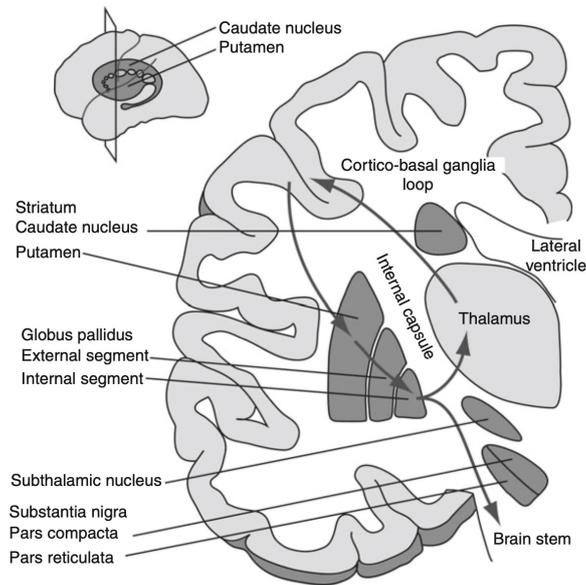


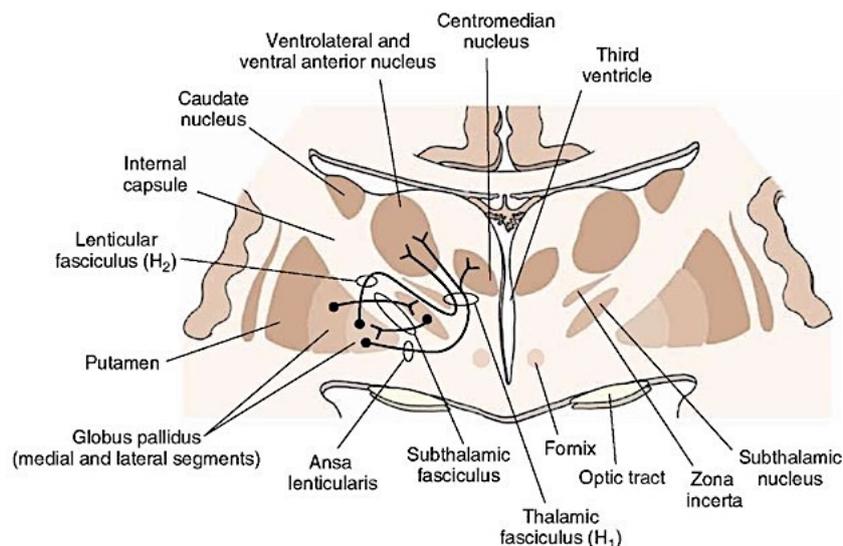
Figura 1.3: Ganglios basales en un corte coronal. Imagen obtenido de Itakura et al. [7].

- **STN:** estructura esencial en la terapia DBS debido a la gran cantidad de aferencia que recibe. Presenta neuronas que van a emitir proyecciones hacia el tálamo, la corteza cerebral y, sobre todo, la sustancia negra y el globo pálido. Las células del STN presentan glutamato, produciendo efectos excitadores sobre la sustancia negra y el globo pálido [6]. Particularizando en la técnica quirúrgica DBS, se ha estudiado que la estimulación es más efectiva dentro de la porción lateral y dorsal del STN, que corresponde a la región motora anterior del núcleo [7].
- **Sustancia negra (SN):** se trata de un núcleo mesencefálico motor compuesto por la sustancia negra pars reticulata (SNr) y la sustancia negra pars compacta (SNc), al cual está compuesta por células pigmentadas que generan dopamina, de ahí el color oscuro. La base anatomopatológica de la EP se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la SNc [3]. La sustancia negra está formada por neuronas dopaminérgicas con efecto inhibitor, que se conectan con la corteza cerebral, la médula espinal, el hipotálamo y los núcleos basales. Tanto el GPi como la SNr son la principal eferencia motora del núcleo lenticular hacia el tálamo [6].
- **Zona incerta:** es una franja de sustancia gris que se sitúa entre el fascículo talámico (H1) y el fascículo lenticular (H2), posicionado dorsalmente respecto del STN e inferior al tálamo. Esta estructura forma parte de la vía extrapiramidal, conectada con la corteza motora. Va a estar implicada en el control del movimiento postural y relacionado con el temblor en reposo [6].

A continuación, se detallan las principales áreas formadas por sustancia blanca relacionadas con la enfermedad de Parkinson.

- **Ansa lenticularis (AL):** se trata de fibras de los ganglios basales que cruzan por debajo de la cápsula interna y atraviesan el campo de Forel H, conectándose al fascículo lenticular (campo de Forel H2) [6].
- **Campos de Forel (H, H1, H2):** haces de fibras localizadas en la región subtalámica. Está formado por los campos de Forel H, H1 y H2.
  - **Campo H de Forel:** localizado ventralmente respecto de la ZI. A través de él pasan fibras del AL y fibras ascendentes de los núcleos cerebelosos.
  - **Campo H1 de Forel:** localizado tegmental dorsomedial a la zona incierta, en la ZI y el tálamo. Está formado por las fibras que forman el fascículo talámico.
  - **Campo H2 (fascículo lenticular):** localizado ventrolateralmente respecto de la ZI, formado por las fibras que forman el fascículo lenticular. Tiene su origen en el GPi, atraviesa la Zi hasta llegar al campo H2 de Forel, posteriormente hace un pequeño giro estrecho alrededor del borde medial de la zona incierta, y se une a las fibras del AL, y en conjunto pasan a través del campo H1 para alcanzar los núcleos anterior y ventral lateral del tálamo.

Cabe destacar, en esta parte, el papel que juegan los campos de Forel. Estas áreas estuvieron entre las primeras estructuras cerebrales usadas como estructura objetivo para la cirugía cerebral estereotáctica en trastornos del movimiento, aliviando de forma temporal el temblor esencial y el temblor parkinsoniano tras la colocación del electrodo en el campo H de Forel. También se ha estudiado que la estimulación dirigida al STN que invade estructuras periféricas como los campos H1 y H2 de Forel, el tracto palidosubtalámico y ZI ofrecen una supresión a largo plazo de la rigidez, demostrando la eficacia del DBS del ZI caudal (cZI) en el temblor parkinsoniano severo [8]. Todas las estructuras detalladas anteriormente quedan recogidas en la Figura 1.4.



**Figura 1.4: Estructuras y conectividades de los ganglios basales.** En la imagen aparecen señaladas las aferencias y la forma en que están conectadas las diferentes áreas [9].

Para entender el funcionamiento de la enfermedad de Parkinson, cabe señalar que el estriado es el núcleo que más aferencia recibe, tanto de la corteza cerebral, a través del neurotransmisor excitatorio ácido glutámico, como de otros núcleos talámicos. Por otro lado, las eferencias del estriado acaban en el GP y la SNr mediante dos vías diferentes [10]:

- La vía directa, que genera una acción inhibitoria sobre el GPi/SNr mediante neurotransmisor GABA.
- La vía indirecta, que a su vez está formada por tres tractos: la vía estriado-palidal (mediante neurotransmisor inhibitor GABA); la vía pálido-subtalámica (mediante neurotransmisor inhibitor GABA) y la vía subtálamo-palidal (mediante neurotransmisor excitatorio glutamato). La acción conjunta de la vía indirecta es excitar (por desinhibición) el complejo GPi/SNr.

A través de estas dos vías es posible la regulación de la actividad del GPi/SNr, el cual es responsable del control motor del cuerpo. A su vez, este complejo emite proyecciones inhibitorias al tálamo, conectándose finalmente mediante conexiones glutamatérgicas con la corteza cerebral [10].

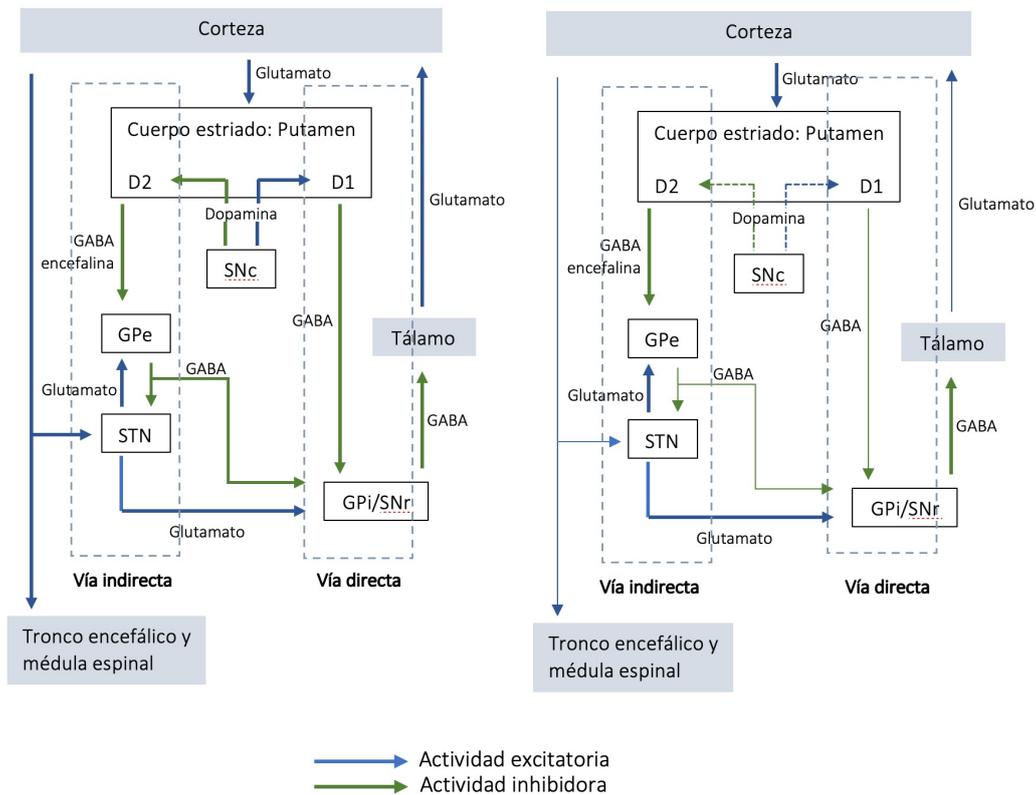
A partir de esta compleja red de fibras, los ganglios basales están perfectamente relacionados y conectados, permitiendo regular el movimiento voluntario, controlar la postura y el aprender nuevas habilidades motoras [10].

Es por ello por lo que van a ser alteraciones de los ganglios basales las que van a generar enfermedades como el Parkinson, cuyo origen radica en la falta de generación de dopamina en la SNc. Dicho proceso aparece esquematizado en la Figura 1.5 y explicado a continuación.

Dentro de los núcleos basales, es el cuerpo estriado la entrada principal de información, a través del cual se recibe información de zonas de la corteza cerebral. Por otra parte, el punto de salida del circuito es el complejo GPi/SNr, que se comunica mediante el neurotransmisor GABA con el tálamo, es decir, el producto final del circuito de los núcleos basales es el neurotransmisor inhibitor GABA, y es a través del aumento o disminución de la producción de este neurotransmisor que los núcleos basales influirán directamente sobre la actividad del tálamo y por lo tanto sobre la corteza cerebral.

Como se observa en la Figura 1.5, los núcleos basales tienen dos vías de comunicación: una directa y una indirecta. La vía directa de los núcleos basales involucra el envío de GABA y otros neurotransmisores inhibitorios desde el cuerpo estriado al complejo GPi/SNr, por lo que su actividad GABAérgica sobre el tálamo queda inhibida. Por el contrario, la vía indirecta está compuesta por 3 segmentos diferenciados: la vía estriado-palidal, la vía pálido-subtalámico (ambas GABAérgicas e inhibitorias) y la vía subtálamo-pálida (glutamatérgica y excitatoria). Es decir, su acción final sobre el complejo GPi/SNr es excitatoria, lo que se traduce en que la vía indirecta inhibe el movimiento en la corteza cerebral mientras que la vía directa lo facilita. Por otro lado, también se incluye una vía a través de la cual el STN también se activa gracias a proyecciones excitadoras de la corteza, la denominada vía "hiperdirecta", una conexión que no estaba incluida en el modelo original.

La dualidad entre la vía directa e indirecta cuando se mantienen en equilibrio facilitan o inhiben la comunicación tálamo-cortical. Es necesario mencionar que la dopamina está en una posición clave para la modulación de ambas vías. Este neurotransmisor es liberado en los terminales del



**Figura 1.5: Comunicación interna entre núcleos basales y su relación con otras estructuras del SNC.** El modelo fisiopatológico de los ganglios basales en estados sanos (A) y en la enfermedad de Parkinson (B). Adaptada de López del Val et al [11].

cuerpo estriado, ejerciendo una acción opuesta sobre las vías directa e indirecta según el receptor dopaminérgico sobre el que actúa, siendo inhibitoria (a través de receptores D2) en la vía indirecta y excitadora (a través de los receptores D1) en la vía directa.

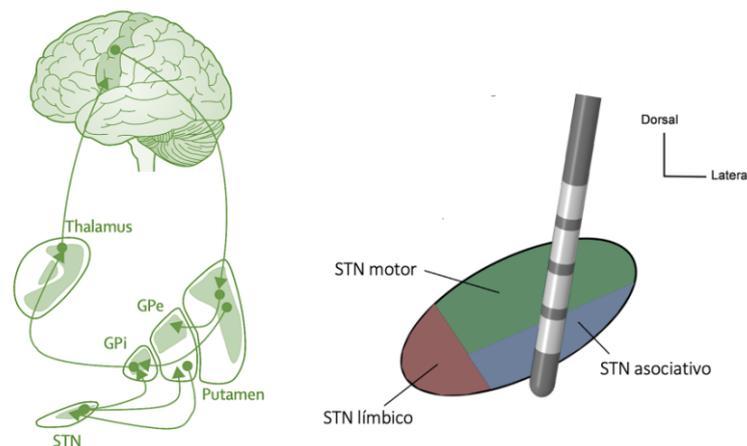
Respecto a los cambios neurofisiológicos de los núcleos basales en la enfermedad de Parkinson, el desajuste en la comunicación de los ganglios basales se ve representado por las flechas más finas o gruesas de la Figura 1.5 en función de si hay menor o mayor actividad respectivamente que en comparación con el circuito de un sujeto sano. Tras la diferencia de dopamina del SNc hacia el cuerpo estriado, (representado por las flechas discontinuas) se desarrolla una inactividad de la vía directa, por lo que el núcleo de salida no está inhibiéndose y, por otra parte, la vía directa genera una sobreestimulación de este núcleo de salida. Si el complejo GPi/SNr está hiperactivado, su función inhibitoria sobre el tálamo es mucho mayor que en una situación de normalidad y, por lo tanto, la comunicación tálamo-corteza cerebral también se verá reducida.

De forma resumida, se podría determinar que en la EP se genera una hiperactividad del STN y, en consecuencia, del complejo GPi/SNr. La secuencia de acontecimientos que conducen a estas alteraciones puede resumirse de la siguiente forma:

1. La degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la SNc condiciona un déficit de dopamina en el cuerpo estriado

2. La vía directa está hipoactiva, que al ser una vía GABAérgica, se refuerza la hiperfunción del complejo GPi/SNr.
3. Al mismo tiempo se genera una excesiva inhibición de las neuronas del GPe, dando lugar a la desinhibición del STN.
4. La hiperactividad de las neuronas del STN refuerza la hiperfunción del complejo GPi/SNr. Este desequilibrio entre las vías directa e indirecta se traduce en una excesiva inhibición de las neuronas talámicas, por lo que también se altera el refuerzo de los ganglios basales sobre los movimientos iniciados por las neuronas corticales.

Por otro lado, los ganglios basales están anatómicamente segregados en tres circuitos: motor, asociativo y límbico. La porción dorso-lateral de los ganglios basales forma el circuito motor, que se proyectan sobre el córtex motor primario y el área motora suplementaria. La porción ventromedial de los núcleos da lugar al circuito límbico, conectado a las áreas límbicas corticales. La sección que se halla anatómicamente entre ambas forma el circuito asociativo, proyectándose sobre el córtex prefrontal [3]. En la estimulación del STN para cirugía de Parkinson, es esencial que el electrodo esté generando únicamente activación motora, estimulando en la menor proporción posible la parte asociativa y límbica, con el fin de conseguir los mejores resultados clínicos motores y evitar efectos secundarios [12], tal y como se observa en la Figura 1.6.



**Figura 1.6:** A la izquierda, la organización funcional del circuito motor de los de los ganglios basales. A la derecha, división del STN. Los ganglios basales se dividen en subregiones motoras, asociativas y límbicas. La colocación del electrodo cuadrupolar debe cubrir la parte motora dorsolateral del STN, a una distancia segura del STN límbico. Figura adaptada de Munkhof et al. y Rodríguez-Oroz et al. [12], [13].

#### 1.1.4 Tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Los tratamientos actuales disponibles para la EP están diseñados para restaurar la actividad dopaminérgica de la SNc, buscando siempre mejora de los síntomas motores. Sin embargo, existe una escasez de opciones farmacológicas para el tratamiento de las características no motoras, que a menudo suelen ser los aspectos más discapacitantes de la enfermedad. En la actualidad, no existe ningún tratamiento establecido capaz de ralentizar, detener o modificar el avance de la enfermedad. Los fármacos comúnmente utilizados para la EP incluyen aquellos basados en la administración exógena de compuestos con actividad dopaminérgica, como por ejemplo levodopa

o agonistas de la dopamina, y aquellos que inhiben el metabolismo de la dopamina endógena, por ejemplo, COMT o inhibidores de MAO-B [14].

La estimulación cerebral profunda (DBS) ha proporcionado beneficios notables para personas con una variedad de afecciones neurológicas. Actualmente esta cirugía es usada solo en aquellos pacientes que cumplen los requisitos. El candidato ideal para ser sometido a DBS debe presentar una buena respuesta a levodopa, presentando síntomas motores que no pueden ser controlados ni regulados con las medicaciones. Por otro lado, la DBS no está indicado para pacientes con una edad mayor a 70 años (ya que la enfermedad está demasiado avanzada y puede haber más riesgos en la cirugía), así como en pacientes con deterioro cognitivo o alteraciones psiquiátricas [15].

Algunas de las diferencias existentes entre el tratamiento con levodopa y DBS se recogen en la Tabla 1.2. La estimulación del STN o del GPi puede reducir sustancialmente la bradicinesia, la rigidez, el temblor y las dificultades para caminar en personas con EP. Sin embargo, el mecanismo de acción de DBS sigue sin conocerse de forma precisa. Los estudios sobre los mecanismos de acción de DBS podrán resolver cuestiones fundamentales como las bases fisiopatológicas de enfermedades como el Parkinson o la distonía, así como la relación entre las diferentes estructuras y la anatomía funcional de algunos circuitos cerebrales [7].

**Tabla 1.2: Efectos de la Levodopa y DBS en enfermos de Parkinson avanzados [16]**

Síntoma	Efecto de la devodopa	Efecto de la DBS
Rigidez	Mejora	Mejora
Temblor	Mejora	Mejora
Marcha	Respuesta única de cada paciente	Estudios reportan mejor equilibrio con GPi-DBS.
Discinesia	Puede mejorar	Mejora
Periodos off	En enfermos de Parkinson los ajustes en la medicación pueden no mejorar los estados off	Mejora
Función cognitiva	Puede empeorar durante los periodos off	Estudios han concluido peor fluencia verbal
Apatía y estado de ánimo	Puede mejorar	Puede empeorar con STN-DBS, particularmente cuando han sufrido bajadas de medicación rápidas.
Habla	No cambia	Puede empeorar, especialmente con STN-DBS bilateral
Calidad de vida	Mejora	Mejora

## 1.2 Deep Brain Stimulation (DBS)

### 1.2.1 Evolución histórica. Aplicaciones.

La estimulación cerebral profunda es un procedimiento neuroquirúrgico que permite una neuro-modulación controlada basada en circuitos, usado comúnmente para el tratamiento de trastornos del movimiento como la enfermedad de Parkinson, temblor esencial y distonía [17]. Sus principales aplicaciones aparecen recogidas en la Tabla 1.3.

**Tabla 1.3:** Efectos funcionales y clínicos del DBS en las principales estructuras estimuladas [18]

Estructura estimulada	Patología a tratar. Efectos neuronales	Efectos clínicos
STN	Enfermedad de Parkinson. Modula la comunicación entre la corteza motora primaria y el STN	Mejoría en el procesamiento de señales sensitivas. Mejoría en el inicio del movimiento, así como en la marcha y en la rigidez. Mejoría en la memoria visual y reconocimiento de gestos
GPI	Distonía. Modulación de las vías indirecta y directa que conecta GPI con los ganglios basales	Mejoría en el equilibrio y la marcha. Mejoría de la distonía. Mejoría en la deglución y del habla.
Vim (núcleo ventral intermedio del tálamo)	Temblor esencial. Reduce la actividad de las áreas sensitivo-motoras primarias, premotoras y de asociación	Disminución tanto del temblor esencial como del temblor refractario a la terapia.

Los sistemas DBS modernos, tomados del campo cardíaco, consisten en un electrodo intracraneal, un cable de extensión y un generador de pulsos (IPG). Los avances en los campos de la ingeniería y de la imagen médica, así como una mejor comprensión de los trastornos cerebrales y los circuitos asociados permiten enfocar la DBS de una forma más precisa y técnica [19].

A lo largo de la historia, los avances en el campo de los marcapasos cardíacos han permitido que los generadores de impulsos para DBS evolucionen de dispositivos externos a pequeños dispositivos implantables recargables. Otro avance realizado recientemente son los sistemas DBS de circuito cerrado, que registran y estimulan simultáneamente la actividad neuronal, permitiendo ajustar la estimulación de acuerdo con los biomarcadores neuronales específicos de la enfermedad. Sin embargo, el mayor avance realizado hasta la fecha es el diseño de electrodos DBS direccionales, en el que el campo eléctrico se puede dirigir o moldear para focalizar la estimulación de las estructuras anatómicas individuales que se desea [19]. Este avance no ha sido ideado tanto para optimizar la terapia DBS ya existente, sino más bien para evitar efectos secundarios indeseados como consecuencia de la estimulación de áreas neuroanatómicas que no son las estructuras diana de estas cirugías [19]. En la Figura 1.7 se resumen los principales avances en DBS en estas últimas décadas. De toda la cronología, cabe destacar la realización de la primera intervención con DBS en 1948, aunque no sería hasta los ochenta que se empezarían a usar los primeros sistemas DBS completamente internalizados con baterías de litio implantadas a nivel subclavicular. Es en 2002

cuando se empieza a usar el modelo de electrodo cuadrupolar, y finalmente en 2015 se empieza a comercializar el electrodo direccional.

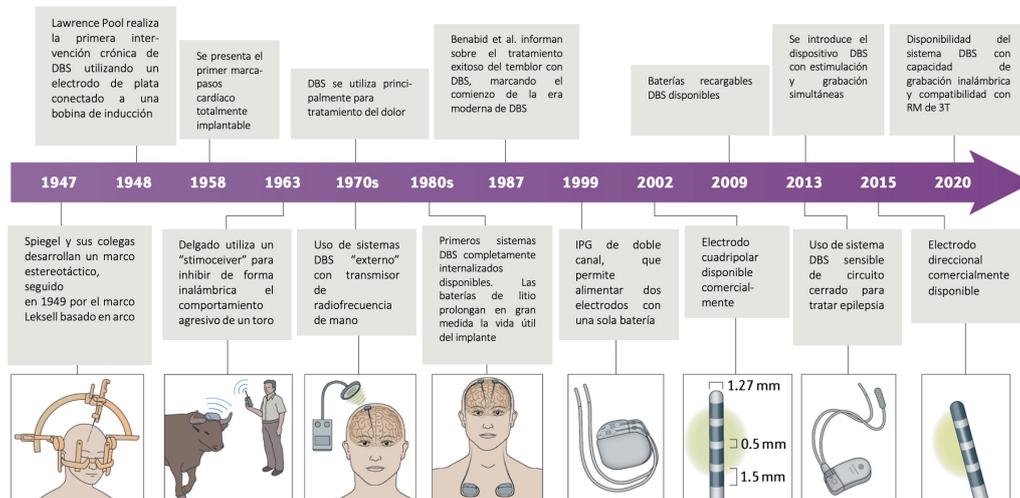


Figura 1.7: Cronología del desarrollo de la tecnología y del dispositivo DBS [19].

### 1.2.2 Sistema DBS

Los componentes principales por los cuales está formado el sistema DBS se presentan en la Figura 1.8. Las tres partes fundamentales del sistema DBS son: los dos electrodos, incluidos en cables con una extensión de entre 33 y 42 cm; los cables extensores que conectan el electrodo con el estimulado, y que se pasan por detrás de la oreja; y por último el neuroestimulador, el cual contiene una batería cuya vida útil está entre los 8 y 9 años, en función de los niveles de estimulación que se proporcionen al paciente. Cabe mencionar que la batería se va agotando a lo largo del día, por lo que es necesario que sea recargada cada cierto tiempo, recomendablemente cada uno o dos días [20].

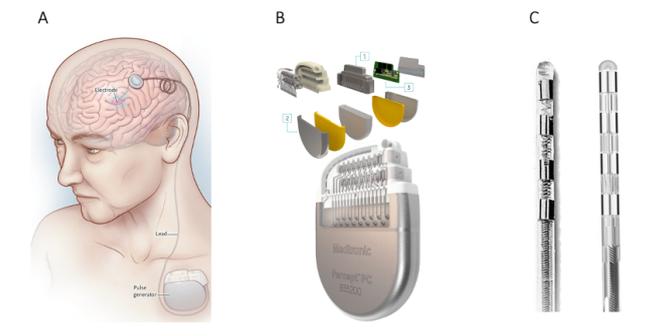
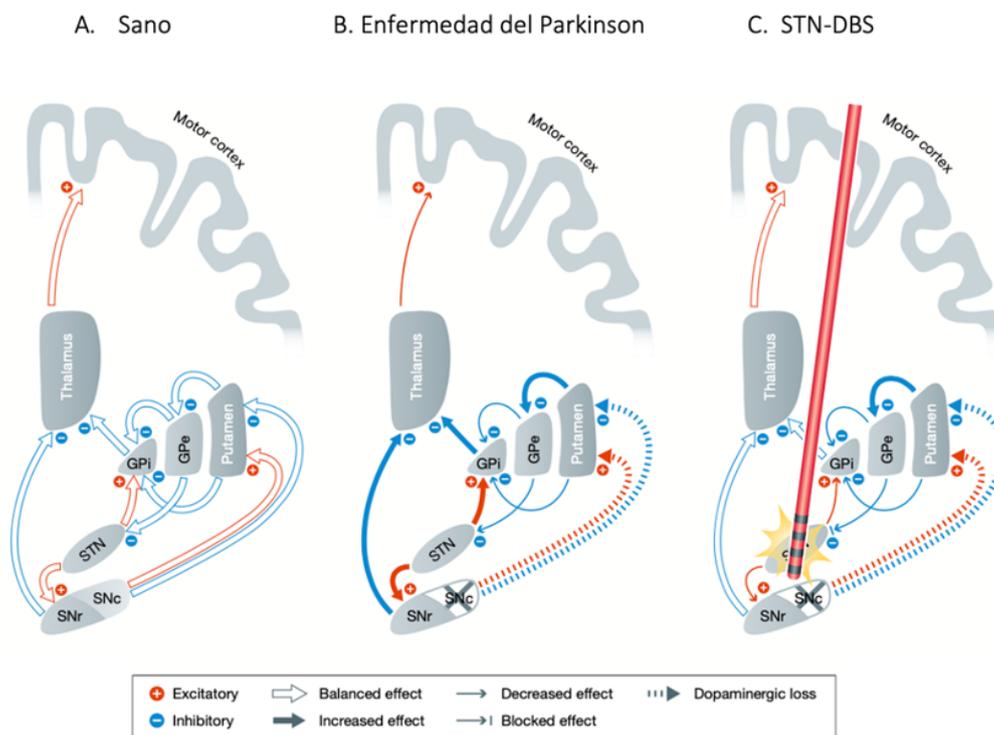


Figura 1.8: Partes que conforman un sistema DBS. A) Esquema de la implantación del sistema DBS. B) Neuroestimulador de DBS (abajo) con sus respectivos componentes (arriba). Presenta una tecnología de alimentación filtrada para evitar que la energía de radiofrecuencia (RF) dañe el dispositivo (1), uso mínimo de material ferroso para reducir movimientos no deseados del dispositivo y cables causados por tirones magnéticos (2) y diodos de protección para prevenir fallos cuando al exponerse a interferencias electromagnéticas (3). C) Electrodo cuadrupolar (izquierda) y electrodo direccional (derecha).

### 1.2.3 Mecanismos de acción de DBS

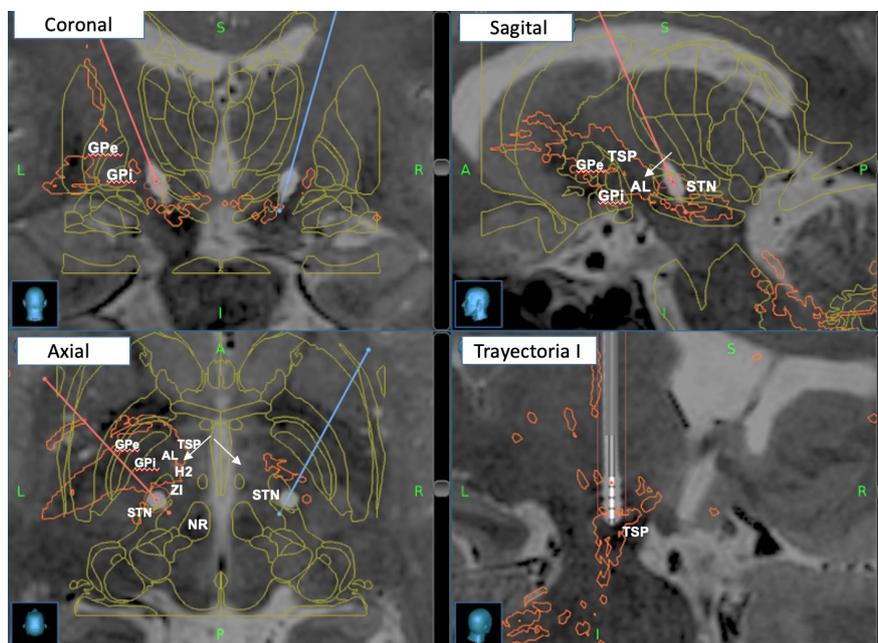
Los mecanismos en los cuales se basa la estimulación cerebral profunda todavía no son bien comprendidos. Actualmente se está investigando cómo la estimulación eléctrica, que normalmente es usada para excitar neuronas, puede generar un efecto terapéutico similar al de una lesión en las mismas estructuras diana. Es decir, el efecto final del DBS no es estimular sino inhibir la actividad anormal. Inicialmente aparecieron dos teorías generales para entender los efectos de la DBS. La primera propone que la DBS induce una ablación funcional, suprimiendo la actividad del STN hiperactivo; la segunda propone que la DBS modifica la actividad patológica del STN hiperactivo [21]. A partir de estas dos ideas, una de las propuestas más asentadas es la generación de un bloqueo por despolarización de la transmisión de señales neuronales a partir de la inactivación de los canales iónicos dependientes de voltaje, produciendo una inhibición sináptica del soma por la activación de terminales aferentes [21], pese a que la evidencia de que la DBS induce en el STN un cambio de la actividad oscilatoria muy similar al producido por la medicación con levodopa está cada vez más asentada. De forma esquemática, en la Figura 1.9 se muestra las modificaciones a nivel de redes neuronales que introduce la estimulación cerebral profunda.



**Figura 1.9: Efectos de la enfermedad de Parkinson y DBS en las redes de ganglios basales.** (A) Estado normal con salida fisiológica equilibrada a la corteza motora. (B) En la enfermedad de Parkinson, la pérdida dopaminérgica en el SNc genera desequilibrios excitadores e inhibitorios generalizados. El STN recibe menos señales inhibitorias del GPe y en consecuencia envía mayores señales excitadoras a las principales estructuras de salida de los ganglios basales (GPi y SNr). Esto da lugar a que el tálamo se inhiba y envíe menos información excitadora a la corteza motora, lo que se traducirá en la rigidez y bradicinesia, características de la EP. (C) Con STN-DBS, el núcleo se desacopla de sus aferencias. La salida excitadora de GPi y SNr se reduce, lo que a su vez envía una señal más homogénea y equilibrada a la corteza motora a través del tálamo, reduciendo por tanto la rigidez y la bradicinesia. (Esta figura está simplificada y no se ha considerado la vía hiperdirecta desde la corteza motora hasta el STN) [21].

#### 1.2.4 Cirugía DBS

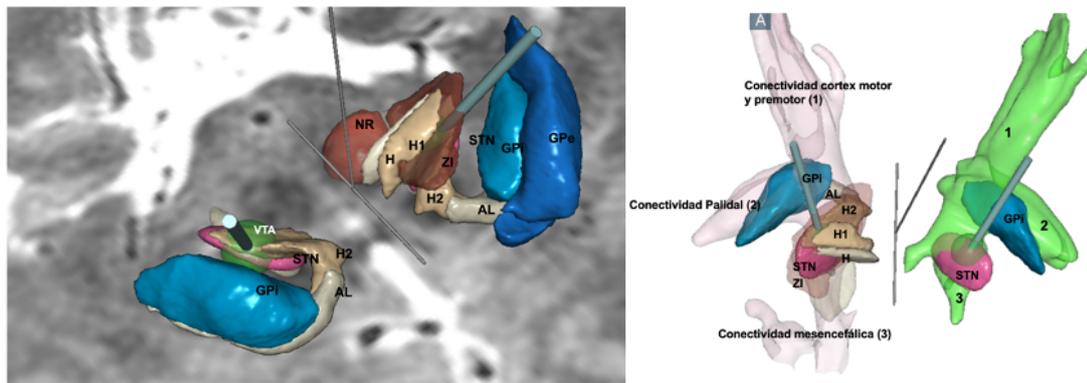
Tras la correcta selección del paciente para realizarle la intervención, el equipo de neurocirugía planifica la colocación y el modo de entrada del electrodo, así como los parámetros de estimulación. En el caso de la EP, se realiza una estimulación bilateral, colocando dos electrodos que estimulan respectivamente los dos STN [12]. Tal y como se ha comentado en este capítulo (ver sección 1.2.3), la relevancia de las conectividades entre las estructuras es esencial. En todas las planificaciones se hace uso de atlas neuroanatómicos que se superponen sobre la resonancia magnética craneal que se le ha realizado recientemente al paciente. Un ejemplo de ello se muestra en la Figura 1.10, en el que previo a la intervención, se hace uso del sistema de navegación quirúrgica StealthStation (Medtronic), el cual presenta a través de una interfaz intuitiva un software de registro de pacientes y una visualización avanzada para navegar por los procedimientos de neurocirugía, en la cual se puede seguir en todo momento la trayectoria que sigue el electrodo.



**Figura 1.10: Implante de electrodo DBS a nivel STN para un enfermo de Parkinson.** Para ello se ha adaptado el atlas de Schaltenbrand a la RM del paciente. Incorporación del estudio DT del tracto subtálamo-palidal (TSP). Imagen ofrecida por el Dr. Antonio Gutiérrez a partir del software StealthStation de Medtronic.

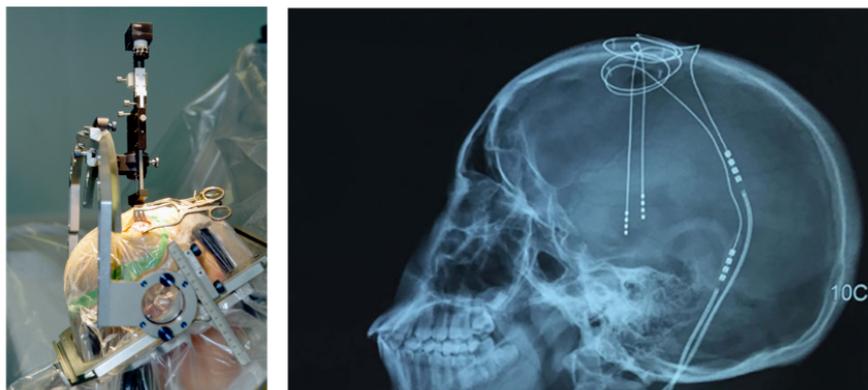
Posterior a la cirugía, se importa toda la información de planificación quirúrgica a softwares como SureTune, que también contiene un atlas deformable 3D que permite al equipo clínico definir con mayor precisión las estructuras anatómicas o la región exacta del cerebro que se desea estimular a partir de la fusión de la imagen de RM y del TAC intraoperatorio una vez ya se ha implantado el electrodo. De esta forma, el software proporciona una visualización del VTA para ayudar a los médicos a tomar decisiones sobre cómo programar, o ajustar, la terapia DBS de su paciente (ver Figura 1.11).

Dependiendo del hospital en el que se realice la intervención, se usa anestesia general o anestesia local. Habitualmente, se hace uso de un marco de estereotaxia para inmovilizar el cráneo y calcular las coordenadas del STN. Una vez en el quirófano, se trepana el cráneo para introducir las cánulas (Figura 1.12A), a través del cual se introduce el electrodo de DBS según el ángulo



**Figura 1.11: Generación de estructuras DBS de la planificación DBS a partir del Software SU-RETUNE de Medtronic.** A) Representación de los Ganglios de la Base implicados en la vía STN-Palidal mediante el Atlas de Yelnik-Bardinet SCM-Paris [22] sobre una RM-T2 y con atlas Adaptado. Representación del electrodo DBS y del VTA (en verde) generado activando el contacto 3 a  $V = 2V$ , con  $P_W = 60s$  y  $f = 130Hz$ . B) Representación de las conectividades del STN adaptado al atlas Yelnik 3D. Cabe destacar que la conectividad STN-GPi está formada por los campos de Forel (H, H1, H2), la ZI y el asa lenticular. La conectividad STN-motor está formada por la conectividad cortex motor y premotor (1), la conectividad palidal (2) y la conectividad mesencefálica (3).

y la dirección predefinidos. En el caso del Hospital Universitari i Politènic La Fe de Valencia, a lo largo de la cirugía se van realizando imágenes de TAC intraoperatoria. Estas imágenes son corregistradas sobre la imagen de RM con la planificación, y se evalúa la exactitud de la posición o si es necesario la recolocación del electrodo. Tras la colocación de los electrodos, se le realiza una incisión a nivel subclavicular para introducir el neuroestimulador, que será conectado a los electrodos a través de las extensiones que bajan hasta la base del cráneo y pasan por detrás de la oreja. Finalmente, al paciente se le realiza un TAC para comprobar que los electrodos están correctamente implantados (Figura 1.12).



**Figura 1.12: Cirugía de Parkinson.** A la izquierda, introducción de las cánulas que se usan como guía para la inserción de los electrodos. A la derecha, imagen postoperatoria para la visualización de la correcta posición de los electrodos [23].

Algunas de las principales complicaciones que se producen en cirugía de DBS son: infección, sangrado cerebral, accidente cerebrovascular o una incorrecta colocación del electrodo. La principal limitación que existe en estos procedimientos es la falta de precisión del brazo robótico encargado

de posicionar el electrodo que, debido a posibles errores en la calibración, puede desviarse de la posición programada. También es desconocido el tejido o las zonas exactas que serán estimuladas con el electrodo, información que puede ser obtenida de forma aproximada a partir de modelos que simulen el volumen de tejido activado.

### ***1.2.5 Modelos matemáticos para la simulación en DBS***

En los últimos diez años se han desarrollado algunos modelos de elementos finitos generalizados y específicos de DBS con el objetivo de simular el volumen de tejido activado (VTA), así como los requisitos necesarios para que la estimulación sea efectiva. En uno de los primeros modelos desarrollado por McIntyre et al. [24] utilizaron modelos de elementos finitos junto con un modelo de fibra (neurona talamocortical) para estudiar el VTA (Volumen de tejido activado) generado durante la DBS. Por un lado, Butson et al. [25] evalúan los efectos de varias propiedades eléctricas del tejido y la interfaz electrodo-tejido durante la DBS. Realizan estudios de gran relevancia en el campo, estudiando los cambios en la altura y el diámetro de contacto para modular el tamaño y la forma del VTA. Para ello deformaron un atlas cerebral para ajustarlo a la RM del paciente para la visualización del tálamo y el STN. Otros grupos han utilizado modelos relacionados con el paciente o específicos del paciente, como el caso de Armstrong et al. [26], que usan modelos particulares de paciente para visualizar el campo eléctrico en la DBS y correlacionarlo con la anatomía de GPi. También han estudiado la relación entre la activación neuronal y la distribución del campo eléctrico durante la DBS. Todos ellos coinciden en la necesidad poder modificar el campo eléctrico generado en el electrodo debido a la existencia de efectos secundarios que aparecen cuando se estimulan áreas que no son el objetivo de la cirugía [27].

En cuanto al tipo de electrodo, Buhlmann et al. [28] desarrollan uno de los primeros diseños de electrodo direccional con el objetivo de ajustar el campo eléctrico y, en particular, el VTA alrededor del electrodo con respecto al núcleo diana correspondiente, de forma que se puedan reducir los efectos secundarios, alcanzando una activación más selectiva y parcial de la estructura diana para una aplicación óptima de nuevas estrategias de estimulación. Generaron un modelo de elementos finitos (FEM) del electrodo y estudiaron el VTA para ese diseño de electrodo. De acuerdo con el análisis computacional que realizaron, observaron que la estimulación dirigida podría reducir la aparición de efectos secundarios. Por otro lado, Horn et al. [29] han desarrollado una de las herramientas más importantes en DBS. Se trata de un software de código abierto que permite una reconstrucción precisa y rápida de los contactos de DBS, generando un procedimiento semiautomático. Vasques et al. [30] también trataron con modelos de elementos finitos para investigar un diseño de electrodo para estimulación cerebral profunda en distonía activando GPi.

Respecto a la configuración y el efecto de los electrodos, Fabiola et al. [31] comparan las distribuciones de campo eléctrico de diferentes electrodos de DBS, estudiando las variaciones del tamaño del VTA en función del diámetro de fibra y de la anchura de pulso con el que se estimula. Sin embargo, uno de los estudios más esclarecedores sobre los electrodo direccionales es el de Anderson et al. [32], en el que proponen un algoritmo para automatizar la programación de DBS casi en tiempo real para una gran variedad de diseños de electrodos usados en DBS. El objetivo de dicho algoritmo es maximizar la activación del tejido diana y aproximar la activación de las neuronas en todas las direcciones. Consiguen demostrar la eficacia del algoritmo para la programación de un electrodo situado en el para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con tres diseños de electrodo diferente: modelo de Medtronic 3389 (cuatro polos cilíndricos), el

STNacute (dos contactos cilíndricos, seis contactos direccionales en los polos centrales) y el cable Medtronic-Sapiens (40 contactos circulares direccionales). Estos estudios demuestran las ventajas del uso del electrodo direccional, ya que activan un mayor volumen del área objetivo que los electrodos cilíndricos en la colocación de cables centrales y fuera del objetivo.

### ***1.2.6 Motivación y justificación***

La enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades neurodegenerativas y crónicas que mayor prevalencia presentan a nivel mundial, hecho que se va agravando conforme la edad media de la población aumenta, siendo cada mayor el impacto económico y social de la enfermedad sobre la población.

Se continúa investigando para entender mejor el origen de la enfermedad y conseguir realizar un diagnóstico lo más temprano posible, ya que está demostrado que aparece un fase preclínica mucho antes de la manifestación de las primeras afecciones motoras, que podrían ser detectables a partir de pruebas de imagen médica.

Actualmente los mayores avances en la enfermedad de Parkinson están principalmente orientados a buscar diferentes vías de tratamiento de la enfermedad diferentes a los fármacos, ya que conforme la enfermedad avanza el efecto de medicinas con la levodopa pierde eficacia. Es por ello que, gracias a los avances que se han producido en medicina y la ingeniería, se ha conseguido reforzar los conocimientos que existen respecto a la neuromodulación y el efecto que tiene estimular zonas profundas del cerebro en enfermedades como el Parkinson.

El hecho de que la DBS sea mucho más mínimamente invasiva respecto de otros tipos de neurocirugía, así como la posibilidad de ser reversible, es una técnica que cada vez se usa más en pacientes que cumplen los requisitos apropiados. Pese a ello, la intervención no está exenta de problemas y son varios los efectos secundarios que pueden aparecer si el electrodo no está correctamente posicionado o si la amplitud de la estimulación es demasiado grande, alcanzando áreas que no son el objetivo principal.

Ante estos desafíos, los importantes avances que se están produciendo en el mundo de la imagen médica y de la computación están permitiendo generar modelos cerebrales en los que poder simular los efectos producidos a partir de la estimulación, así como analizar qué modelos de electrodos son óptimos a la hora de focalizar la estimulación. Son todas estas las razones que han llevado a comparar en este trabajo el efecto de la amplitud, la polaridad, y la posición del electrodo en DBS, así como el efecto de dos tipos de electrodo distintos.

## Capítulo 2

# Objetivos

*En este capítulo se presentan tanto los objetivos generales como los objetivos específicos que se han pretendido conseguir a partir de la realización de este trabajo.*

### 2.1 Objetivos generales

El principal objetivo que se busca con este trabajo es el de generar un modelo 3D del cerebro lo más completo posible en el cual se incluyan no solo las principales estructuras y áreas anatómicas para entender la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson, sino también las conectividades cerebrales que son fundamentales para comprender las bases de la estimulación cerebral profunda.

En dicho modelo se incluirán también dos modelos de electrodos usados en DBS, tanto un electrodo cuadripolar como un electrodo direccional, los cuales representan dos formas diferentes de orientar la intervención, así como también la interfase electrodo-tejido que se genera alrededor de los polos del electrodo, para finalmente validar el modelo.

A partir del modelo generado en este trabajo se pretende valorar la eficacia de la estimulación con ambos electrodos, variando la amplitud, la posición del electrodo y su polaridad.

### 2.2 Objetivos específicos

De forma más concreta, se ha querido conseguir con este trabajo:

- Demostrar las ventajas e inconvenientes del uso de dos modelos de electrodos en DBS: el modelo cuadrilobar 3389 y el modelo direccional SenSight B33005, ambos de Medtronic.
- Determinar la correcta colocación del electrodo con el fin de maximizar la estimulación.
- Valorar y comparar las diferentes polaridades programables con el electrodo direccional y cuadripolar

## 2.3 Objetivos secundarios

A lo largo del desarrollo de este trabajo también se ha buscado conseguir los siguientes objetivos:

- Conocer y familiarizarse con imágenes de resonancia magnética, así como distinguir las diferentes estructuras de los ganglios basales con un papel importante en la EP.
- Obtener nuevos conocimientos sobre algunas de las técnicas más novedosas en el campo de la neuromodulación, así como entender su aplicación dentro de un quirófano.
- Aprender a usar softwares nuevos tanto para la segmentación de imagen como para la simulación computacional, entre los que se incluyen COMSOL, AMIRA, 3DSlicer o Mesh-mixer.

Es importante destacar que se trata del primer estudio en el que se compara el modelo cuadrupolar 3389 con el nuevo modelo del electrodo direccional SenSight B33005 de Medtronic, que ha empezado a ser utilizado en el Hospital Universitari i Politècnic la Fe de Valencia en junio de 2021.

# Materiales y métodos

*En este capítulo se presentan la metodología seguida para realizar el trabajo así como los datos de los que se ha partido. Tras exponer de forma resumida el esquema metodológico general, se expone el procedimiento llevado a cabo para la generación del modelo, explicando cómo se han obtenido las segmentaciones de las estructuras anatómicas y de las conectividades.*

### 3.1 Esquema metodológico general

A lo largo de este trabajo se ha realizado un modelo computacional tridimensional del cerebro con el fin de obtener y evaluar el efecto del campo eléctrico generado por dos tipos de electrodos diferentes usados en DBS, el electrodo cuadripolar y el electrodo direccional, a partir del método de elementos finitos. De esta forma se determina VTA y las estructuras a las cuales afecta dicha estimulación.

En las Figuras 3.1 y 3.2, se presenta de forma esquemática la metodología llevada a cabo para realizar dicho modelo. El objetivo es simular la distribución del campo eléctrico para posteriormente obtener el VTA. Para ello, se han seguido los siguientes pasos:

1. Se parte de la imagen de RM y DTI (Imagen de Tensor de Difusión) del mismo paciente
2. Segmentación de los tejidos del cerebro y de las estructuras de los ganglios basales
3. Inclusión de las conectividades a partir de las segmentación del DTI
4. Generación del modelo 3D del cerebro
5. Cálculo del VTA como el campo eléctrico necesario para alcanzar el potencial umbral que despolariza las fibras motoras de los ganglios basales.

Con el objetivo de optimizar la estimulación, se realizan simulaciones en las que se varía:

- El modelo de electrodo: cuadripolar o direccional
- La posición del electrodo respecto del STN: central, medial o lateral
- La polaridad del electrodo: activación de los diferentes polos.

Finalmente se obtienen como parámetros de evaluación el volumen de cada una de las estructuras activadas y el porcentaje de dicha estructura activada respecto al VTA total, que permiten comparar cuantitativamente los resultados

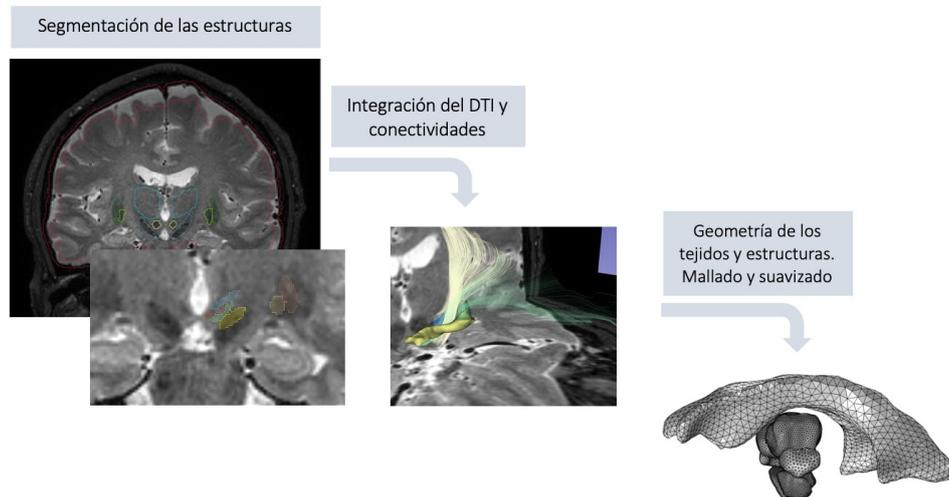


Figura 3.1: Esquema del proceso usado para la extracción de las estructuras del modelo 3D del cerebro.

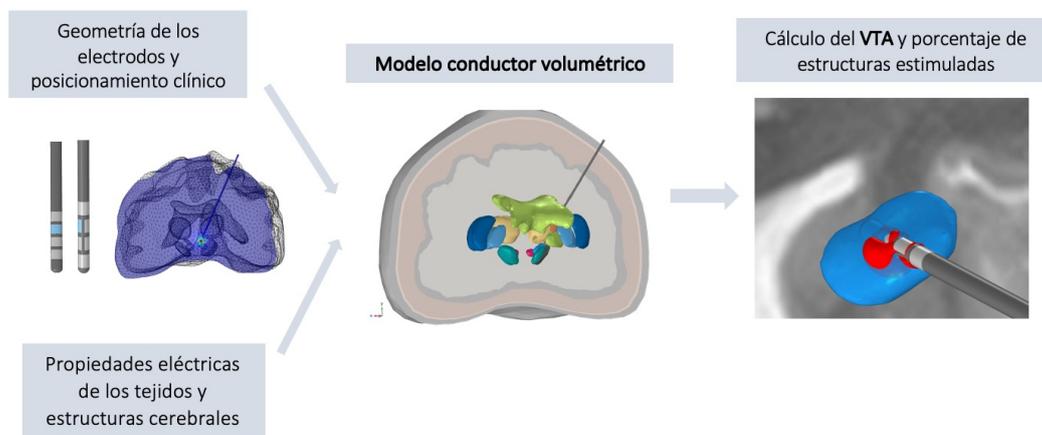


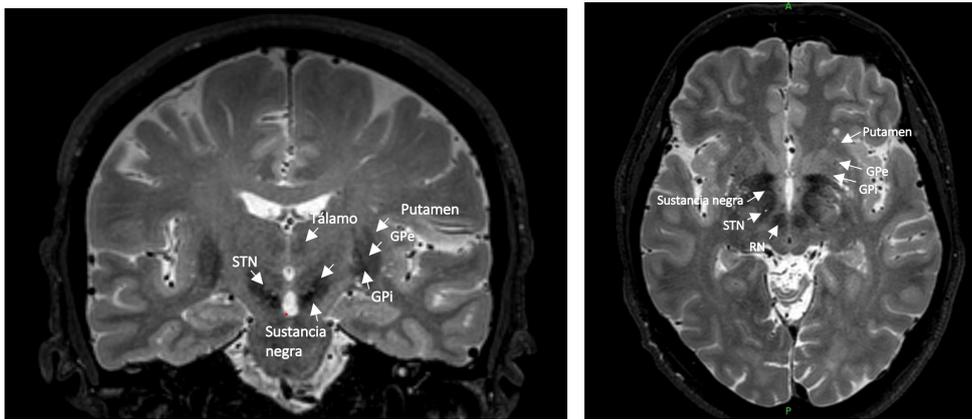
Figura 3.2: Esquema de la metodología usada para la obtención y cálculo del VTA.

## 3.2 Materiales

### 3.2.1 Datos

Los datos de los que se parte en este trabajo son, por un lado, imágenes de resonancia magnética potenciadas en T2 de 3 Teslas de un paciente diagnosticado de Enfermedad de Parkinson y propuesto para la implantación del sistema de DBS. En la Figura 3.3 se aprecian las estructuras anatómicas de los ganglios basales algunas de las cuales presentan un papel relevante en la

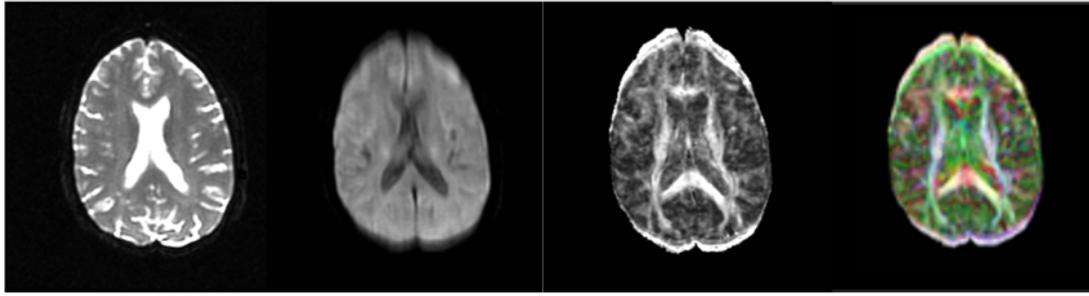
enfermedad de Parkinson. A la hora de segmentar las estructuras más complejas de los ganglios basales que aparecen anatómicamente interrelacionadas con el STN, se ha usado los atlas AHEAD [33] y el atlas de Lau et al. [34]. Estos atlas han sido elegidos para segmentar aquellas áreas adyacentes al STN de gran importancia para entender la enfermedad de Parkinson que no están bien diferenciadas en la resonancia magnética y que solo son observables a partir de evaluaciones histológicas. Por un lado, se ha usado el atlas AHEAD [33] por ser una base de datos de imágenes de RM submilimétrica multimodal de 7 Teslas disponible de forma gratuita, y por otro lado el atlas de Lau et al. [34] con el cual se han segmentado áreas que debían ser incluidas en el modelo como: ZI, H, H1, H2 y RN (Núcleo Rojo).



**Figura 3.3:** Vista coronal (izquierda) y axial (derecha) en una RM-T2 en las que se señalan algunas de las estructuras claves a segmentar.

Por otro lado, también se ha utilizado la imagen de tractografía del mismo paciente, dada la relevancia de las diferentes conectividades del STN con corteza motora y premotora. La tractografía DTI proporciona una reconstrucción en 3D de la trayectoria de los tractos de fibras de la materia blanca. Con el objetivo de conseguir extraer la visualización 3D de la tractografía, es necesario primero adquirir la Imagen Ponderada por Difusión (DWI, por sus siglas en inglés), una técnica de resonancia magnética que es sensible a la difusión de las moléculas de agua en los tejidos. Tras obtener la imagen DWI, se calculan los tensores de difusión, que corresponden con la visualización tridimensional de la difusión de las moléculas. A partir de ese volumen tensorial, se puede generar una imagen escalar mediante la Anisotropía fraccional, una medida común en estudios de DTI que va de 0 a 1 en función del movimiento isotrópico de moléculas de agua de los tejidos. Finalmente, esa imagen dará lugar al DTI, en la que las fibras quedan representadas de forma tridimensional y con colores (ver Figura 3.4)[35].

En este caso, el DTI permite seleccionar como diana ideal para DBS la parte motora del STN, así como identificar aquellos tractos de sustancia blanca que van a ser claves para evitar o reducir efectos secundarios. La fusión de las estructuras obtenidas de la RM y del DTI han permitido desarrollar un modelo 3D del cerebro considerando las principales estructuras que intervienen en la DBS. Tanto el conjunto de datos de RM como de DTI consta de 626 cortes con un grosor de corte de 0.4 mm.



**Figura 3.4:** Secuencia de transformaciones que se realiza sobre la imagen DWI para obtener finalmente la visualización del DTI. De izquierda a derecha: adquisición del DWI, cálculo de tensor de difusión, obtención de la imagen escalar y transformación a la imagen DTI [33].

### 3.2.2 Software

Para el desarrollo del modelo, se ha hecho uso de diferentes programas. A continuación, se detalla para qué se ha utilizado cada uno de ellos:

- COMSOL Multiphysics (versión 5.6): se trata de un software de simulación basado en métodos numéricos avanzados. Ha sido utilizado para generar un volumen tridimensional conductor de elementos finitos que reproduce la geometría del cerebro y calcula la distribución del campo eléctrico.
- AMIRA: software orientado a la visualización, procesamiento y análisis de datos en 3D y 4D. Con él se han segmentado gran parte de las estructuras que intervienen en el modelo y se han postprocesado para la eliminación de errores geométricos producidos durante la segmentación (suavizado y remallado).
- 3DSlicer: paquete de software de código abierto y gratuito usado en el análisis de imágenes y visualización. Con este software, y junto al uso de atlas neuroanatómicos, se ha podido segmentar las principales estructuras de los ganglios basales, así como extraer las conectividades neuronales a partir de la imagen de DTI.
- Meshmixer: software 3D gratuito orientado al modelado y a la impresión 3D. En este trabajo ha sido utilizado para dividir estructuras anatómicas y suavizarlas antes de ser importadas en COMSOL.
- MATLAB: entorno de programación para el análisis de datos, cálculo numérico o desarrollo de algoritmos, entre otros. En este trabajo se ha usado para extraer gráficas y calcular el umbral de activación de fibras de un determinado diámetro.

## 3.3 Procedimiento para el desarrollo del modelo 3D

Tal y como se ha mencionado anteriormente, se ha usado COMSOL Multiphysics para generar el modelo tridimensional del cerebro en el que se han reconstruido las estructuras cerebrales importantes en la terapia de DBS para el tratamiento de la EP. Este modelo incluye el electrodo de estimulación. Las estructuras que se han incorporado son: hueso, duramadre, líquido cefalorraquídeo (LCR), sustancia blanca y sustancia gris. Además, se han considerado las principales estructuras de los ganglios basales, como el STN, GPi, GPe, Putamen, Red Nucleus (RN), Sus-

tancia Negra, ventrículos, los campos de Forel (H, H1, H2) y ZI. Adaptadas de la tractografía, también se incluye la vía piramidal, la conectividad palidal y la conectividad mesencefálica, que son consideradas los principales tractos que interaccionan con el STN.

### 3.3.1 Segmentación de las estructuras anatómicas

Respecto a la segmentación, algunas de las estructuras han sido segmentadas manualmente, como el caso de ventrículos, tálamo o sustancia gris. Para segmentar las estructuras de los ganglios basales correspondientes al GPi, STN, ZI, H, H1 y H2 se ha recurrido al atlas de Lau et al. [34] y al atlas AHEAD [33], tal y como se muestra en las Figuras 3.5 y 3.6.

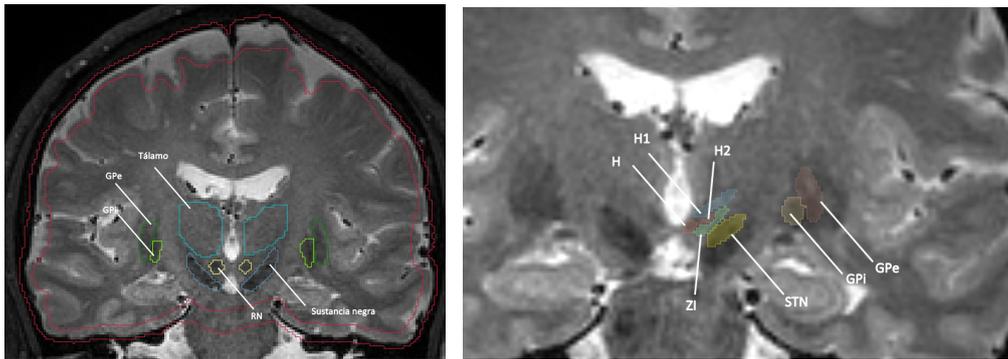


Figura 3.5: A la izquierda, segmentación manual en AMIRA de algunos tejidos del modelo en plano coronal. A la derecha, segmentación en 3DSlicer de las estructuras GPi, GPe, ZI, STN, H, H1 y H2 en plano coronal a partir del atlas Lau et al [34].

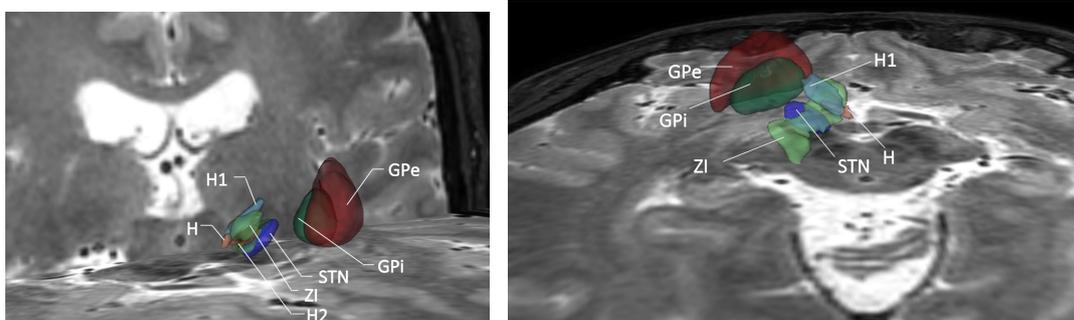


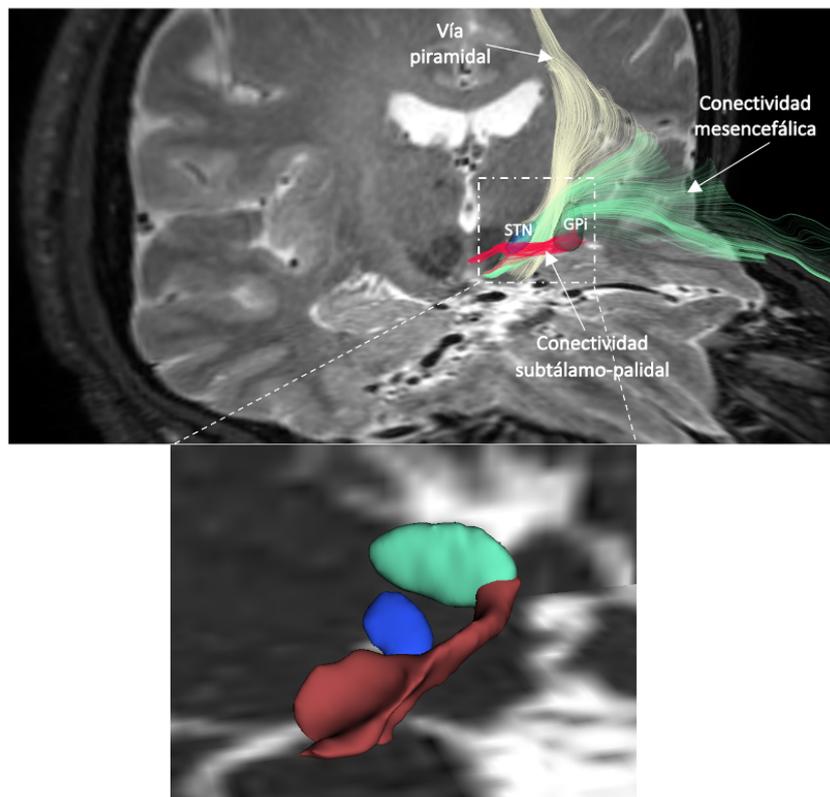
Figura 3.6: Generación en 3D de las estructuras de los ganglios basales a partir de las segmentaciones realizadas con el atlas Lau et al [34] sobre la intersección de plano axial y coronal (izquierda) y sobre plano axial (derecha).

### 3.3.2 Segmentación de las conectividades del STN

El procedimiento general para obtener las conectividades que interesaban incluir en el modelo ha sido:

- Obtención del DTI a partir del DWI
- Reconstrucción de los haces de fibras para la generación de la tractografía a partir de una región de interés (ROI) predefinida. Dicho ROI se coloca justo entre el STN y el GPi para conseguir incluir únicamente aquellas fibras que se encuentran dentro de las conectividades.
- Visualización en 3D de los tractos que se deseaba seleccionar y asignación de colores para diferenciarlos.

Dado que en este trabajo no se considera el modelo de fibra, se han segmentado los tres tractos del DTI y se han incluido en el modelo como estructuras compactas, tal y como se presenta en la Figura 3.7.



**Figura 3.7:** Arriba, la extracción de las conectividades como fibras individuales a partir del DTI en 3D Slicer. Abajo, la generación de las máscaras compactas en 3DSlicer para ser importadas al modelo como estructuras tridimensionales. Se representa en rojo el dominio compacto que sustituye en el modelo al haz de fibras que forman la conectividad subtálamo-palidal, en verde el GPi y en azul el STN. GPi: globo pálido interno, STN: núcleo subtalámico.

### 3.4 Cálculo y obtención del VTA

El principal parámetro a evaluar en los modelos que simulan el efecto de campo eléctrico en DBS a partir de elementos finitos es el VTA. Este parámetro representa el volumen de activación neuronal producido por una estimulación eléctrica. Esta forma de visualización en 3D dentro del tejido cerebral contribuye a determinar qué estructuras cerebrales están respondiendo o activándose ante el estímulo aplicado, y por tanto poder predecir posibles efectos secundarios [12].

Se han propuesto diferentes modelos para la estimación del VTA en DBS y predecir el volumen generado por la estimulación en función de la configuración de los parámetros de estimulación. En este trabajo, se ha utilizado una función de ajuste propuesta por Proverbio et al.[36]. Se trata de un modelo simplificado en el que el ancho del pulso y el diámetro del axón se utilizan como predictores. Dicha función proporciona el campo eléctrico umbral ( $V/mm$ ) necesario para activar fibras de diámetro  $D$  a una estimulación con ancho de pulso  $P_W$  (Figura 3.8). Se trata de una relación logarítmica (Ecuación 3.1) que puede ser expresada tal y como aparece en la Ecuación 3.2.

$$\log f(P_W, D) = a \cdot \log(P_W) + b \cdot \log(D) + c \quad (3.1)$$

$$f(P_W, D) = \exp(a \cdot \log(P_W) + b \cdot \log(D) + c) \quad (3.2)$$

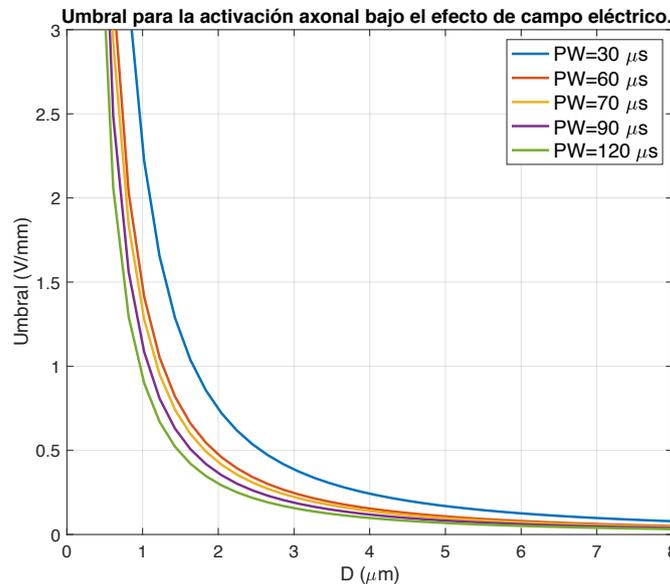


Figura 3.8: Umbral ( $V/mm$ ) para la activación axonal bajo el efecto de campo eléctrico en función del diámetro  $D$  del axón.

En dicho ajuste, los coeficientes de la Ecuación 3.2 son:  $a = -0,6513$ ,  $b = -1,621$  y  $c = 3,046$ . En este modelo se ha considerado que las fibras presentan un diámetro de  $2,5\mu m$  [25] y que la estimulación se ha realizado con un  $P_W = 60\mu s$ , que es la anchura de pulso que se suele aplicar

en DBS. En los estudios de este trabajo se han considerado estimulaciones a  $V_0 = -1V$ ,  $V_0 = -2V$  y  $V_0 = -3V$ . Sustituyendo los valores de  $P_W = 60\mu s$  y  $D = 2.5 \mu m$  en la Ecuación 3.2, se obtiene un valor umbral para la activación axonal bajo el efecto del campo eléctrico de  $0.3309 V/mm$ , que será el valor con el que se trabaje en COMSOL.

# Resultados

## 4.1 Modelo computacional 3D del modelo

### 4.1.1 Geometría del modelo

Respecto a las conductividades eléctricas de los diferentes tejidos, las cuales se muestran en la Tabla 4.1, y de acuerdo a Juan Sierra et al. [6], se han considerado como sustancia blanca también los campos de Forel y las tres tractografías incluidas en el modelo, mientras que se ha considerado también como sustancia gris las siguientes estructuras: STN, GPi, GPe, sustancia negra y ZI. Se considera que los ventrículos presentan la misma conductividad que el LCR dado que están formados principalmente por dicha sustancia. Además, aparecen recogidos los volúmenes de las diferentes estructuras en la Tabla 4.2.

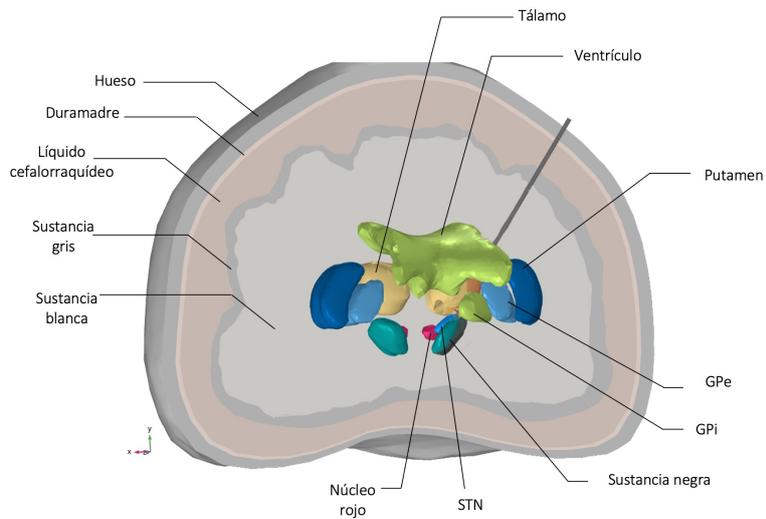
Habiendo tenido en cuenta todas las consideraciones que se han detallado, en la Figura 4.1 se puede observar el resultado final del modelo del cerebro. Se observa la mitad del modelo partida en plano coronal para visualizar algunas de las estructuras internas en 3D, como por ejemplo los ventrículos, Putamen, GPe, GPi, Sustancia negra, STN y núcleo rojo. Por otro lado, se han incluido en la Figura 4.2 aquellas áreas más pequeñas circundantes al STN, y que han sido segmentadas a partir del atlas AHEAD [33] y el atlas de Lau et al. [34]. Por último, se ha incluido en la Figura 4.3 las tres conectividades que se han considerado en este modelo: la vía piramidal, la conectividad subtálamo-palidal y la conectividad mesencefálica. En esta figura se puede observar que en el modelo de COMSOL no se han incluido las fibras de forma individual, sino que se han añadido como segmentaciones compactas, siendo cada una un dominio diferente.

**Tabla 4.1: Conductividades eléctricas de los diferentes tejidos y elementos incluidos en el modelo de conductor volumétrico del cerebro para una frecuencia de estimulación de 130 Hz.**

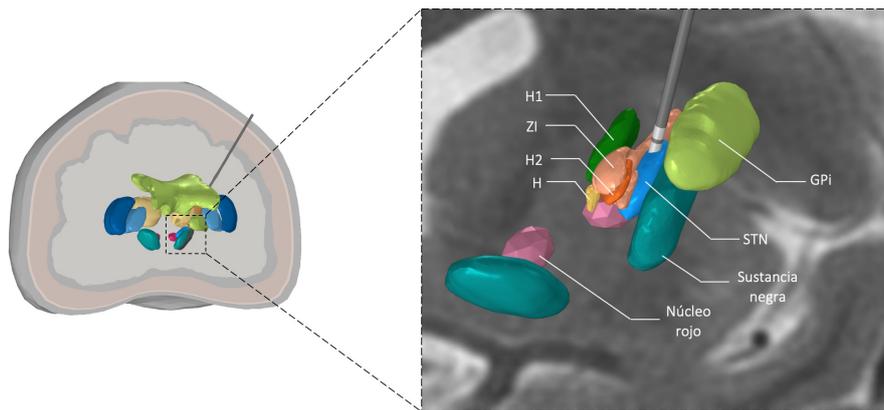
Material	Conductividad eléctrica	Referencias
Hueso	0.02	[37], [38]
Duramadre	0.03	[37], [39]
Líquido cefalorraquídeo	2	[37], [38]
Sustancia gris	0.09	[38], [39]
Sustancia blanca	0.06	[38], [39]
Polo del electrodo	$5,273 \times 10^6$	[40]
Interfase del electrodo	0.14	[25]
Aislante del electrodo	0.002	[24]
H	0.06	[38], [39], [41]
H1	0.06	[38], [39], [41]
H2	0.06	[38], [39], [41]
ZI	0.06	[38], [39], [41]
Conectividad subtálamo-palidal	0.06	[38], [39], [41]
Conectividad mesencefálica	0.06	[38], [39], [41]
Vía piramidal	0.06	[38], [39], [41]
STN	0.09	[38], [39], [41]
GPi	0.09	[38], [39], [41]
GPe	0.09	[38], [39], [41]
Putamen	0.09	[38], [39], [41]
RN (Núcleo Rojo)	0.09	[38], [39], [41]
Ventrículos	2	[37], [38], [41]

**Tabla 4.2: Volúmenes de las estructuras del modelo.** Se consideran solo las estructuras segmentadas de los ganglios basales. No se incluye el volumen de los tejidos que envuelven dichas estructuras o áreas porque presentará mayor variabilidad biológica en función de la geometría de la persona.

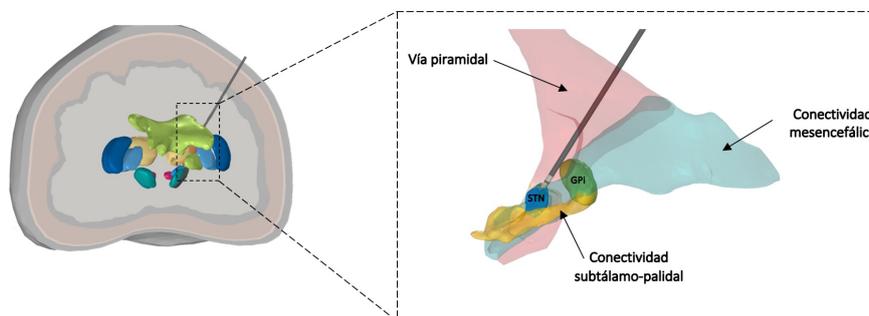
Estructura o tejido	Volumen ( $mm^3$ )
STN	88.313
Sustancia negra	509.73
Tálamo	2342.3
H	3.13
H1	79.744
H2	33.136
ZI	183.58
RN	76.273
Ventrículos	22481.0
Putamen	1936.4
GPe	1110.5
GPi	506.22



**Figura 4.1: Modelo tridimensional del cerebro I.** A parte de los tejidos externos, también se incluyen las estructuras anatómicas de los ganglios basales.



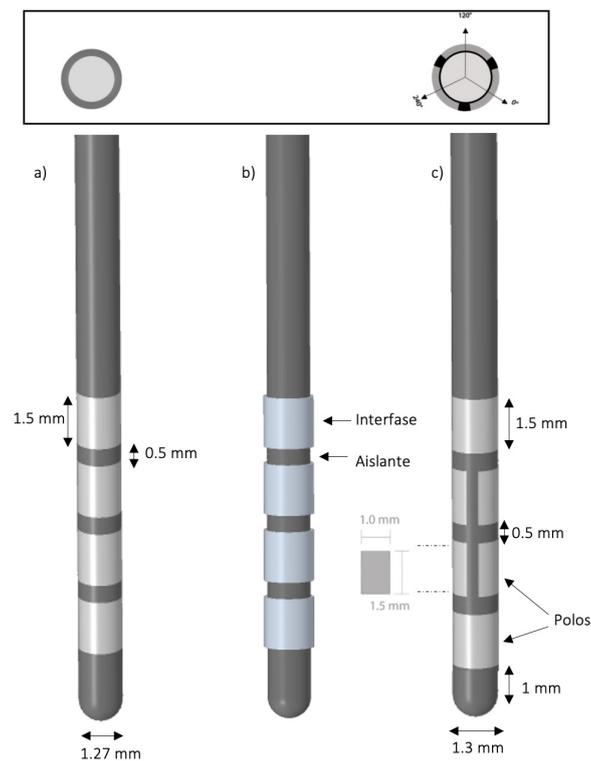
**Figura 4.2: Modelo tridimensional del cerebro II.** Se incluyen las áreas circundantes al STN y GPi, como los campos de foral H, H1 y H2, la zona incerta, la sustancia negra y el núcleo rojo



**Figura 4.3: Modelo tridimensional del cerebro III.** Se incluyen tres de las principales conectividades del STN con otras regiones cerebrales: la conectividad mesencefálica, la conectividad subtálamo-palidal y la vía piramidal.

#### 4.1.2 Geometría los electrodos

Dado que este trabajo se centra en comparar el efecto del DBS con dos tipos de electrodos diferentes, estos han sido reproducidos e incorporados en el modelo del cerebro. Por un lado, está el electrodo cuadrípolar, con cuatro contactos cilíndricos, el más usado en la práctica clínica hasta el momento, el cual genera una estimulación omnidireccional. Se ha cogido como referencia para reproducir la geometría del electrodo el modelo DBS 3389 de Medtronic. Por otro lado, está el electrodo direccional, modelo Sensight B33005 de Medtronic, el cual cuenta con 8 polos. Los dos contactos de los extremos cubren toda la superficie, mientras que los dos polos centrales están divididos en 3 contactos cada uno. Pese a que ya existen modelos de electrodos direccionales de otras marcas en el mercado, este modelo de electrodo direccional de Medtronic ha salido a mercado en 2020. En la Figura 4.4 se muestra la morfología, medidas y partes de cada uno de los dos tipos de electrodos, cuyos modelos y geometrías se han construido de acuerdo con las especificaciones de los fabricantes [20], [42]. Cabe mencionar que, al colocar un elemento de muy alta conductividad, como son los polos del electrodo, en contacto con el tejido cerebral, que es un medio conductor, se genera una interfaz electrodo-electrolito que presenta una conductividad diferente a la del tejido cerebral [43]. Esto se ha considerado en el modelo creando un cilindro de grosor 0.1 mm, atribuyéndole la conductividad de  $5,273 \times 10^6$  S/m.



**Figura 4.4: Geometría y dimensiones de los electrodos utilizados en este trabajo.** a) Electrodo cuadrípolar modelo 3389 Medtronic. b) Electrodo cuadrípolar con interfase. c) Electrodo direccional modelo SenSight B33005 de Medtronic.

### 4.1.3 Método de elementos finitos y condiciones de contorno

Para calcular la distribución del potencial eléctrico en los diferentes tejidos del modelo se ha aplicado el método de elementos finitos (FEM) en COMSOL Multiphysics 5.6.

En el cerebro, al igual que en el resto de los tejidos biológicos, la corriente eléctrica es distribuida de forma que la densidad de corriente es dependiente del espacio y del tiempo. Sin embargo, en los modelos de tejido cerebral se puede suponer que el cerebro es un conductor volumétrico resistivo, isotrópico y homogéneo, en el que se consideran conductividades ( $\sigma$ ) fisiológicas típicas y se estimula a una frecuencia por debajo del  $1kHz$ , como es el caso de DBS. Con estas consideraciones, los campos y las corrientes se comportan como si estuvieran en estado estacionario, lo cual se puede expresar con la ecuación de continuidad para corrientes estables, en la que no existe variación de la densidad de carga respecto del tiempo [37]:

$$\nabla \cdot \vec{J} = 0 \quad (4.1)$$

En la Ecuación 4.1  $\vec{J}$  (A/m) es la densidad de corriente y  $\nabla$  el operador nabla (que denota la derivada). Dado que el conductor volumétrico también se considera lineal, se cumple la ley de Ohm 4.2:

$$\vec{J} = \sigma \cdot \vec{E} \quad (4.2)$$

En la Ecuación 4.2  $\vec{E}$  (V/m) es el campo eléctrico y  $\sigma$  (S/m) la conductividad eléctrica. Considerando todo lo anterior, si es posible calcular el potencial eléctrico, el campo eléctrico también se puede obtener mediante el cálculo de gradiente:

$$\vec{E} = -\nabla \cdot V \quad (4.3)$$

Aplicando FEM, se puede obtener la distribución del potencial eléctrico  $V(\vec{r})$  como una solución aproximada a la ecuación de Laplace (4.4):

$$-\nabla^2 V = 0 \quad (4.4)$$

Por lo que respecta a las condiciones de contorno (Tabla 4.3), es necesario tener en cuenta que en DBS la configuración del electrodo es monopolar. Se puede considerar que los polos de los electrodos presentan una conductividad muy elevada, (se consideran conductores perfectos), imponiendo como condición de contorno en cada polo el valor del voltaje con el que se va a estimular ( $V_0$ ).

Por otro lado, los contornos externos del modelo (en este caso una esfera de radio 150 mm que envuelve todo el modelo para simplificar la geometría) se establece como el electrodo de retorno puesto a tierra ( $V = 0$ ). Los polos que no están activados durante la estimulación se ponen en potencial flotante.

En cada una de las simulaciones se configura una estimulación monopolar catódica ( $-$ ) en la que se fija el polo activo a un voltaje constante ( $V = V_0$ ) y los contornos externos del modelo como el

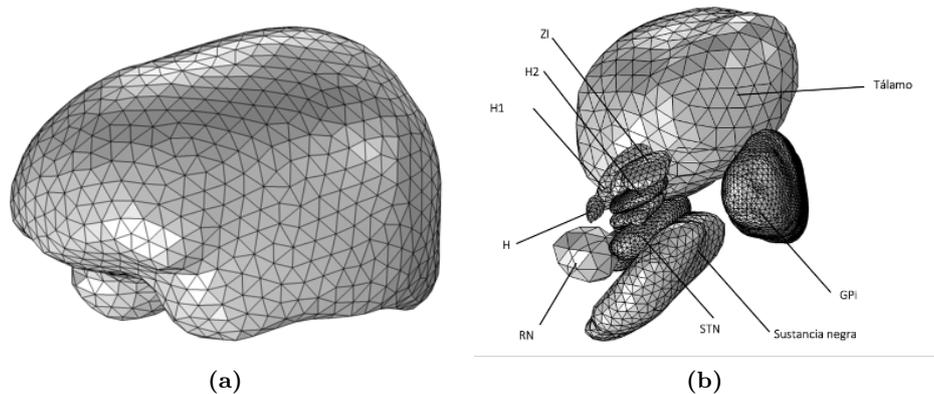
**Tabla 4.3: Condiciones de contorno del modelo.**

Condiciones de contorno. Corrientes eléctricas.	
Tierra ( $V = 0$ )	Esfera (contornos externos)
Potencial eléctrico ( $V=V_0$ )	Polos del electrodo
Aislamiento eléctrico ( $n \cdot \vec{J} = 0$ )	Contornos externos del modelo (por defecto)

electrodo de retorno puesto a tierra. Para cada simulación, los polos desactivados se deshabilitan, fijándolos, de esta manera, como potencial flotante.

#### 4.1.4 Mallado

Respecto al mallado, es importante que este se adapte a la geometría y la complejidad de las diferentes estructuras. Se ha usado un mallado adaptativo y tetraédrico, cuyo tamaño máximo y mínimo del elemento varía en función de la forma del elemento y de la precisión requerida en esa estructura en particular, siendo importante también que el tamaño máximo del elemento en el mallado sea menor que la geometría de la estructura con tal de que se respete la forma, y definiendo un tamaño de elemento menor al tamaño de la estructura a mallar, forzando a que el tamaño de malla sea menor en las estructuras de interés más cercanas a la zona de estimulación 4.5. A medida que el tamaño del elemento disminuye, la solución se acerca a la solución exacta. Sin embargo, el cálculo matemático se ralentiza debido al mayor cálculo computacional, de ahí que el objetivo de sea minimizar la diferencia entre la solución aproximada y la exacta en las estructuras que verdaderamente interesan para garantizar que el error sea mínimo. Las características del mallado y condiciones de contorno del modelo se presentan en la Tabla 4.4.



**Figura 4.5: Mallado de las estructuras. a)** Mallado adaptativo del hueso. **b)** Mallado adaptativo de las estructuras más pequeñas que se encuentran en el modelo volumétrico del cerebro

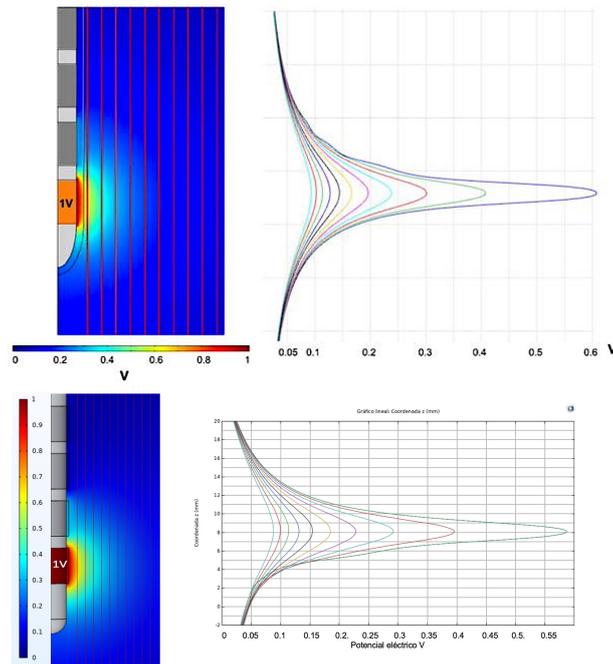
**Tabla 4.4: Parámetros del mallado del modelo que ofrecen información sobre la calidad de la malla en función de la estructura mallada.**

Estructura	Tipo de malla	Tamaño máximo de elemento (mm)	Tamaño mínimo de elemento (mm)	Tasa de crecimiento máxima	Factor de curvatura
Interfases	Definido por el usuario	0.1	0.05	1.3	0.2
STN, GPi, H, H1, H2, ZI	Definido por el usuario	0.2	0.1	1.3	0.2
Conectividades	Definido por el usuario	0.3	0.05	1.3	0.2
Tálamo	Definido por el usuario	10	1.2	1.3	0.2
Sustancia negra	Extremadamente fina	6	0.06	1.3	0.2
Duramadre, sustancia blanca, sustancia gris	Extra fina	10.5	0.45	1.35	0.3
GPe RN	Más fina	16.5	1.2	1.4	0.4
LCR, hueso	Normal	30	5.4	0.6	0.5
Ventrículos, putamen	Fina	24	3	1.45	0.5
Número de elementos del modelo					7,287,317

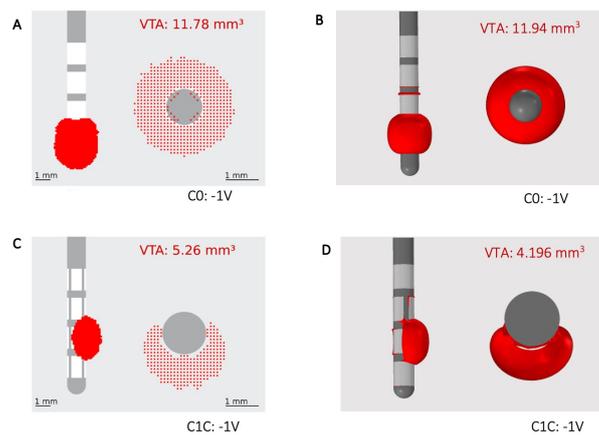
#### 4.1.5 Validación del modelo

Con el fin de asegurar que el modelo desarrollado a lo largo de este trabajo se corresponde con lo que ocurre en la realidad, se ha realizado un estudio cuyos resultados se han comparado con estudios previos. En la Figura 4.6 se compara la distribución del potencial eléctrico en un tejido biológico considerado como homogéneo desarrollado por Alonso [37] frente a la distribución obtenida en el modelo desarrollado en este trabajo. Para poder comparar los resultados se ha aplicado una estimulación monopolar con  $V_0 = -1V$  en el polo 0 del electrodo cuadripolar. En ambos casos, la geometría del electrodo es la misma. Se puede observar que en la línea más próxima al polo activado se alcanza en ambos estudios un potencial máximo en torno a 0.6 V, mientras que, en la línea de evaluación más lejana, en la que se produce la mayor atenuación, el potencial mínimo es de 0.08 V.

Por otro lado, se ha comparado el VTA ( $mm^3$ ) generado por el modelo desarrollado en este trabajo con otras publicaciones ya existentes (Figura 4.7). Es el ejemplo de Buhlmann et al. [28] que, reprodujeron las mismas condiciones que las realizadas en este trabajo, con la salvedad de que ellos lo hicieron con un electrodo cuadripolar y direccional cuya geometría del modelo es ligeramente diferente al considerado en este trabajo. En el caso del electrodo direccional, considera que todos los polos están divididos en tres contactos, así como en el caso del cuadripolar la distancia del polo 0 al extremo distal es de 0.5 mm. A pesar de ello, las dimensiones de la superficie del contacto son las mismas, por lo que se puede comparar el VTA. Para una estimulación monopolar de  $-1 V$  en el contacto 0 obtuvieron un VTA de  $11.78 mm^3$ , mientras que los resultados de este trabajo reportan un VTA de  $11.94 mm^3$ . Con el electrodo direccional, estimulando a  $-1V$  el polo 1C obtuvieron un VTA de  $5.26 mm^3$ , mientras que en este trabajo se ha obtenido un VTA de  $4.196 mm^3$ .



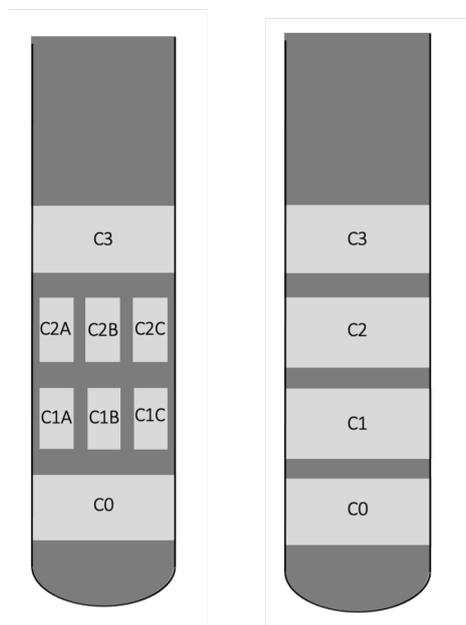
**Figura 4.6: Simulación mediante método de elementos finitos en dos dimensiones del potencial eléctrico generado por un electrodo DBS ajustado con en el polo 0.** Arriba a la izquierda, distribución espacial del potencial eléctrico generada en un medio homogéneo según el estudio de Alonso [37]. Se hace uso de líneas rojas paralelas al eje del electrodo para evaluar el potencial eléctrico a diferentes distancias del polo activado. A la derecha se presenta el potencial eléctrico a lo largo de cada línea de evaluación. Las líneas de evaluación más próximas al electrodo presentan un mayor potencial eléctrico. Abajo, la misma reproducción de las gráficas según el modelo de este trabajo.



**Figura 4.7: Validación del modelo para la generación del VTA en función de la polaridad del electrodo.** A) y C) VTA con electrodo cuadrupolar y direccional según el estudio de Buhlmann et al. [28]. B) y D) VTA con electrodo cuadrupolar y direccional generados por el modelo desarrollado en este trabajo.

## 4.2 Consideraciones en la evaluación de la estimulación en DBS

A parte del modelo tridimensional del cerebro, el otro principal objetivo de este trabajo es cuantificar y comparar el volumen de tejido activado (VTA) generado por dos modelos de electrodos diferentes. Por un lado, el electro DBS cuadripolar de Medtronic (modelo 3389), cuya configuración permite activar de forma independiente cada uno de sus contactos (C0, C1, C2 y C3) generando una estimulación omnidireccional. Por otro lado, se ha considerado el electrodo DBS direccional de Medtronic (modelo SenSight B33005). Como ya se ha comentado, presenta ocho polos en el extremo distal en una disposición 1-3-3-1, en el que los contactos 1 y 2 quedan divididos en 3 electrodos aislados para permitir la estimulación direccional. La distribución de los polos se presenta en la Figura 4.8.



**Figura 4.8:** Distribución de los contactos en A) el electrodo cuadripolar y B) el electrodo cuadripolar.

En este trabajo se estudia: la amplitud de la estimulación, con tensiones de:  $-1V$ ,  $-2V$  y  $-3V$ ; la posición de los electrodos respecto del STN, colocando el electrodo en posición central, medial y lateral; y por último, la polaridad del electrodo, comparando la distribución del campo eléctrico con ambos tipos de electrodos. Para los diferentes supuestos se comparará el VTA generado por el electrodo cuadripolar y el electrodo direccional.

Por otro lado, son varios los requisitos que se buscan para maximizar los efectos de la estimulación a la hora de realizar la planificación de la cirugía, que son los criterios que se van a seguir en este trabajo para extraer conclusiones:

- Maximizar el volumen de STN motor estimulado, para conseguir los mejores efectos clínicos [12].
- Maximizar el volumen de ZI, H, H1 y H2 estimulado, ya que presenta buenos resultados clínicos [44].

- Evitar estimular la vía piramidal y minimizar el volumen de STN asociativo estimulado con el fin de evitar efectos secundarios no deseados [45].

Para evaluar los aspectos anteriores, en cada simulación se obtendrá el valor total de VTA, y el porcentaje del volumen activado de cada estructura respecto del VTA total.

Es necesario tener en cuenta la estimulación de otras estructuras que también mejoran los síntomas en la EP. Por ejemplo, el análisis clínico de Voges et al. [46] en el que se hace uso de 3D-atlas apoya las hipótesis de que estimular áreas adyacentes al STN, en particular la ZI o el campo H de forel, es tan eficaz como la propia estimulación del STN para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada. También Murata et al. [44] comprobaron que algunos enfermos con temblor esencial mejoraron con la estimulación de la parte posterior de la sustancia blanca subtalámica correspondiente a la ZI. Entre otras cosas consiguieron demostrar que la estimulación ZI y los campos de forel, que están formados principalmente por axones de diámetro más pequeño, son más excitables por estimulación eléctrica que los cuerpos celulares, demostrando que tanto el ZI como los campos de forel son objetivos óptimos para DBS para la enfermedad de Parkinson.

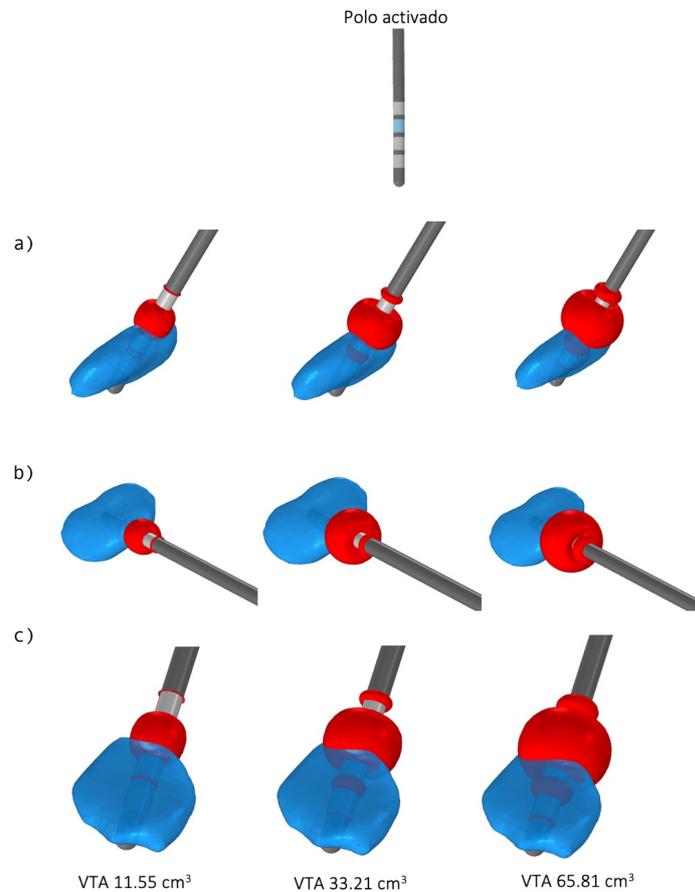
### 4.3 Efecto de la amplitud de la estimulación

La amplitud con la que se estimula al paciente intervenido de DBS se va regulando conforme pasa el tiempo tras la operación, siendo un parámetro que los neurólogos adaptan a la situación de cada paciente en base a los síntomas que presente y a la medicación que lleve en cada momento. A medida que el valor de potencial de estimulación aumenta, también aumentará el VTA generado. A un valor de voltaje fijo, el VTA será aproximadamente el mismo independientemente del polo que esté activo, variando en cada caso el volumen de cada una de las estructuras activadas, respectivamente.

#### 4.3.1 Electrodo cuadripolar

Con el electrodo cuadripolar, para una estimulación de  $-1V$  en las cuatro polaridades diferentes (polo 0, 1, 2 y 3) se obtiene un VTA entre  $11.6$  y  $12 \text{ mm}^3$ . Para una estimulación de  $-2V$ , activando de forma individual cada uno de los polos, se obtiene un VTA entre  $33.43$  y  $36.02 \text{ mm}^3$ . Por último, para una estimulación a  $-3V$  se obtiene, activando cada polo de forma individual, un VTA entre  $65.73$  y  $68.72 \text{ mm}^3$ . De forma ilustrativa, los VTA generados por el polo 2 se observan en la Figura 4.8, así como los datos a partir de los cuales se han generado aparecen en la Tabla 4.5.

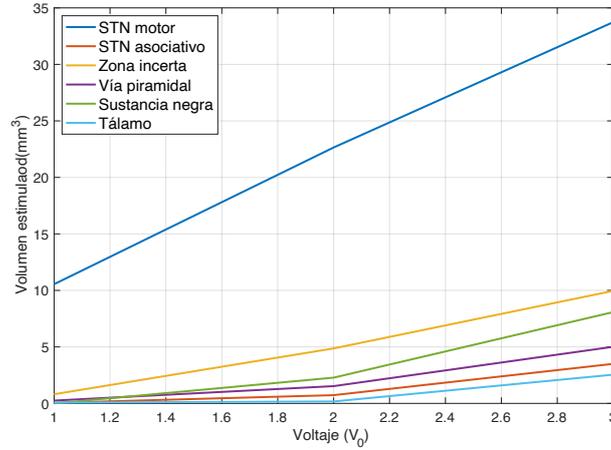
En la Figura 4.10 también se puede observar que a medida que el voltaje de estimulación aumenta en amplitud en el electrodo cuadripolar, el volumen de STN motor estimulado va aumentando, siendo esta la principal estructura que interesa activar en DBS. Del mismo modo se puede observar un aumento del volumen de otras áreas estimuladas conforme la amplitud de la estimulación crece. Cabe mencionar que la estimulación de estructuras como como el tálamo, la vía piramidal o el STN asociativo no alcanzan volúmenes activados por encima de los  $5 \text{ mm}^3$ , mientras que se consigue volúmenes de STN motor estimulado muy altos (hasta los  $33.73 \text{ mm}^3$  para  $V_0 = -3V$ ), así como también una estimulación importante de la ZI (hasta los  $9.95 \text{ mm}^3$ ). Esto se traducirá en unos buenos resultados clínicos [44].



**Figura 4.9:** Representación del VTA (en rojo) sobre el STN (en azul) con electrodo cuadripolar colocado en posición central estimulando con el polo 2 en vista a) sagital b) axial y c) coronal. La amplitud de la estimulación aumenta de izquierda a derecha con  $V_0 = -1V$ ,  $V_0 = -2V$  y  $V_0 = -3V$

**Tabla 4.5:** Valores de volumen activados y porcentajes respecto del VTA total con cada una de las estructuras para los supuestos representados en la Figura 4.8 . Se presenta en azul aquellas estructuras que interesan estimular y en naranja las áreas que se deben evitar estimular.

Estructura	Polo 2 $V = -1 V$		Polo 2 $V = -2 V$		Polo 2 $V = -3 V$	
	Volumen estimulado ( $mm^3$ )	% respecto del VTA to- tal	Volumen estimulado ( $mm^3$ )	% respecto del VTA to- tal	Volumen estimulado ( $mm^3$ )	% respecto del VTA to- tal
STN motor	3.29	28.48	7.66	23.08	13.49	20.49
STN asociativo	0	0	0.01	0.02	0.05	0.07
ZI	0.13	1.10	0.93	2.79	2.51	3.81
Sustancia negra	0	0	0.61	1.84	2.88	4.39
Vía piramidal	5.22	45.24	12.31	37.09	20.07	30.50
Tálamo	2.81	24.32	9.62	28.98	20.26	30.79
Conexión mesencefálica	0.09	0.84	2.05	6.18	5.74	8.73
VTA	11.55	100%	33.20	100%	65.81	100%



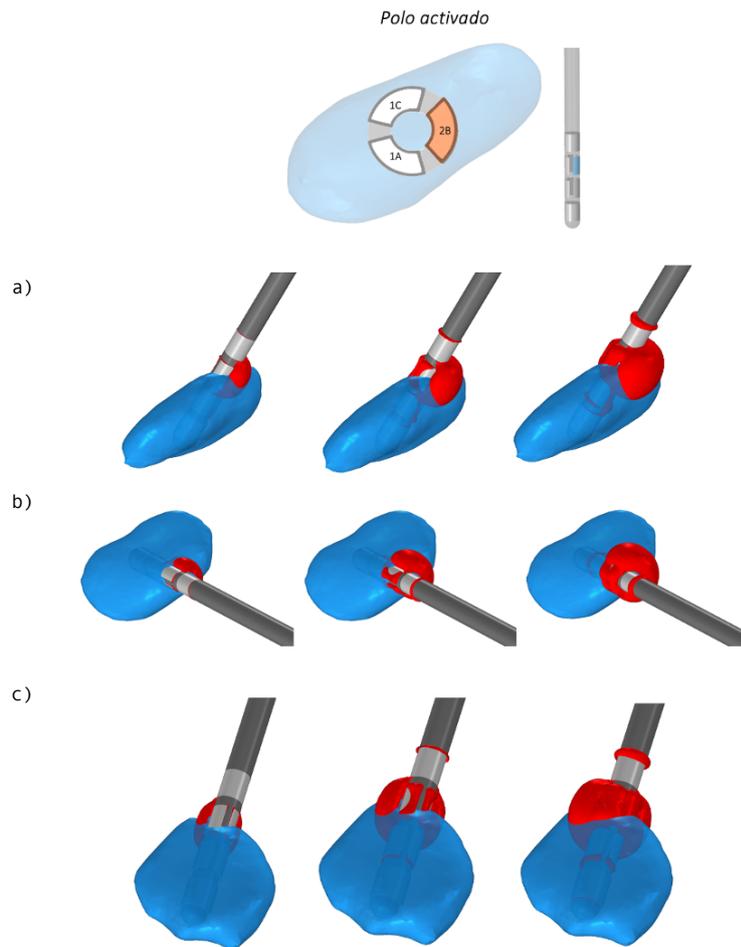
**Figura 4.10:** Volumen de diferentes estructuras estimuladas ( $mm^3$ ) en función de la amplitud de la estimulación para electrodo cuadrípolar en posición central activando el polo 2. Se trata de una estimulación catódica (-), y  $V_0$  es representado en el eje x en valor absoluto. STN: núcleo subtalámico.

### 4.3.2 Electrodo direccional

Con el electrodo direccional, dado que los contactos 1 y 2 quedan divididos en 3 polos, la superficie del electrodo será menor y por lo tanto el VTA generado también lo será. Para una estimulación de  $-1V$  se obtiene un VTA entre 4 y  $4.2 mm^3$ , lo cual supone una disminución aproximada del VTA del 63% respecto al que se genera con el electrodo cuadrípolar. Para una estimulación de  $-2V$ , se obtiene un del VTA del 155% respecto a la estimulación con  $-1V$  con el electrodo direccional (VTA entre  $10.75$  y  $10.78 mm^3$ ). Para una estimulación a  $-3V$  se obtiene un aumento del VTA del 364% respecto del VTA generado a  $-1V$  por el electrodo direccional (VTA entre  $19.5$  y  $20.89 mm^3$ ). Dichos VTA se pueden observar en la Figura 4.11, así como los datos a partir de los cuales se han generado aparecen en la Tabla 4.6.

**Tabla 4.6:** Valores de volumen activados y porcentajes respecto del VTA total con cada una de las estructuras para los supuestos representados en la Figura 4.8 .Se presenta en azul aquellas estructuras que interesan estimular y en naranja las áreas que se deben evitar estimular.

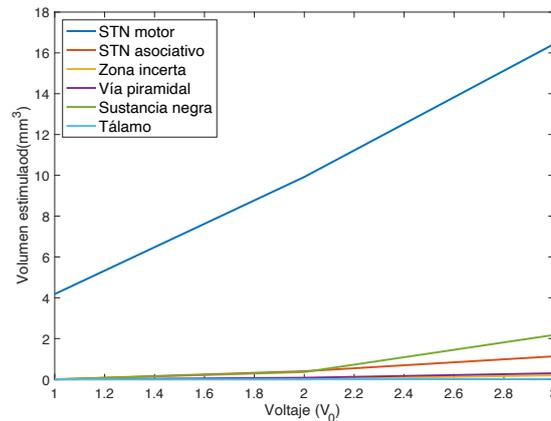
Estructura	Polo 2B $V = -1 V$		Polo 2B $V = -2 V$		Polo 2B $V = -3 V$	
	Volumen estimulado ( $mm^3$ )	% respecto del VTA total	Volumen estimulado ( $mm^3$ )	% respecto del VTA total	Volumen estimulado ( $mm^3$ )	% respecto del VTA total
STN motor	2.96	61.83	6.28	58.40	9.74	48.12
STN asociativo	0	0	0.03	0.03	0.24	1.2
ZI	0	0	0.03	0.03	0.24	1.20
Sustancia negra	0	0	0.2	1.88	1.08	5.37
Vía piramidal	1.11	23.32	3.55	33.07	6.98	34.47
Tálamo	0.71	14.83	0.71	6.59	2.1	10.38
Conexión mesencefálica	$5,07 \times 10^{-4}$	0.01	$5,7 \times 10^{-4}$	0.01	0.08	0.42
VTA	4.79	100%	33.20	100%	65.81	100%



**Figura 4.11:** Representación del VTA (en rojo) sobre el STN (en azul) con electrodo direccional colocado en posición central estimulando con el contacto 2B en vista a) sagital b) axial y c) coronal. El potencial de estimulación aumenta en amplitud de izquierda a derecha con  $V_0 = -1V$ ,  $V_0 = -2V$  y  $V_0 = -3V$ . En la parte superior se especifica el polo activado (en naranja) desde una vista superior.

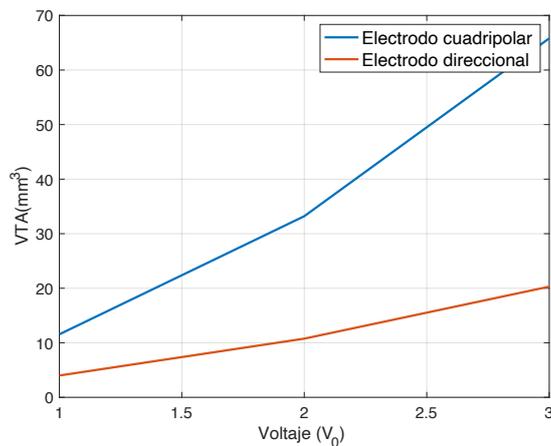
Considerando únicamente la posición del electrodo central y activando el contacto 2B, se puede observar en la Figura 4.12 tendencias similares a las observadas con el electrodo cuadripolar en la Figura 4.10. En este caso, debido a que el campo eléctrico está enfocado a las estructuras de interés, el aumento del volumen de STN motor conforme aumenta la amplitud de la estimulación (que representa en este caso el 80.98% del VTA total) es mucho mayor en comparación con el resto de estructuras que se consiguen estimular, consiguiendo además una muy baja activación del STN asociativo (por debajo de los  $2 \text{ mm}^3$ ). A partir de estos resultados, ya se puede observar que el electrodo direccional permite una estimulación más selectiva y, por tanto, evitar efectos secundarios al estimular otras áreas.

En la Figura 4.13 se puede observar que el VTA generado por el electrodo cuadripolar en configuración monopolar es mayor que al estimular con la misma amplitud en un polo del electrodo direccional. Para conseguir VTA similares en ambos casos sería necesario que se activaran dos de los tres polos aislados en los que queda dividido el contacto en el electrodo direccional, o los tres



**Figura 4.12:** Volumen de diferentes estructuras estimuladas ( $mm^3$ ) en función de la amplitud de la estimulación para electrodo direccional en posición central con el polo 2B. Se trata de una estimulación catódica (-), y  $V_0$  es representado en el eje  $x$  en valor absoluto. STN: núcleo subtalámico.

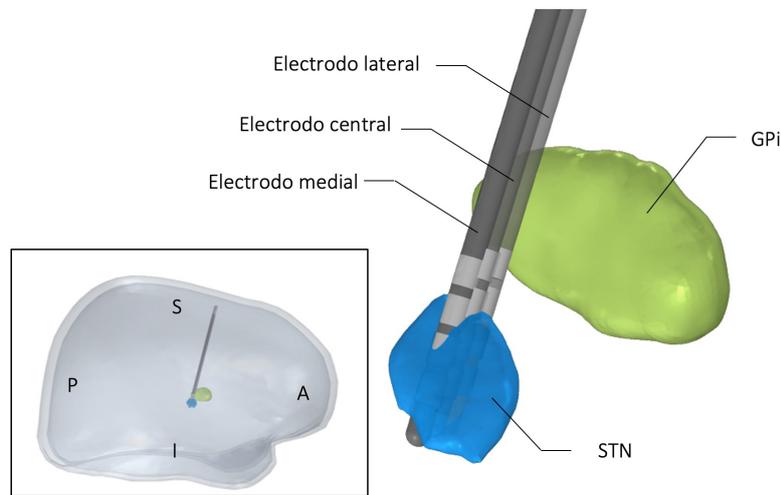
polos de forma simultánea, simulando de esta forma una estimulación también omnidireccional, tal y como se produce con el electrodo cuadripolar.



**Figura 4.13:** Variación del VTA generado dependiendo de la amplitud de estimulación catódica ( $V_0$  es representado en el eje  $x$  en valor absoluto) para los dos tipos de electrodos. Se ha escogido para la representación la posición central y el contacto 2 y 2A respectivamente. VTA: volumen de tejido activado

#### 4.4 Efecto de la posición del electrodo respecto del STN

Gran parte de este trabajo se ha centrado en simular diferentes casos en los que se varía la posición del electrodo respecto del STN. En estos estudios se han considerado tres posiciones diferentes: electrodo en posición medial, electrodo en posición central y electrodo en posición lateral. Las coordenadas de cada una de las posiciones de presentan en el Anexo A. Tanto el electrodo cuadripolar como el direccional se desplazan de la misma manera. De forma ilustrativa se muestran estas posiciones respecto al STN y el GPi en la Figura 4.14.



**Figura 4.14: Representación de las tres posiciones del electrodo cuadripolar respecto del STN.** Dentro del recuadro se visualiza la posición del electrodo, STN y GPi respecto de la cabeza. S (superior), I (inferior), P (posterior), A (anterior).

Mientras que la polaridad del electrodo o la amplitud de la estimulación son parámetros que se pueden ir regulando y adaptando al paciente tras la realización de la cirugía, la colocación del electrodo es crítica en el momento de la intervención, de ahí la relevancia de estudiar tres posiciones diferentes. A partir de la generación del VTA y comprobando qué estructuras se estimulan en cada una de las posiciones, se puede evaluar cuál es el volumen activado de las estructuras diana, como el STN motor, la ZI y los campos de Forel (en particular H1), así como conocer qué efectos secundarios se están generando, algunos de ellos recogidos en la Tabla 4.7

#### 4.4.1 Variación de la posición con el electrodo cuadripolar

Se ha posicionado el electrodo cuadripolar en tres posiciones y se ha cuantificado el volumen estimulado del STN motor, STN asociativo y de la vía piramidal (Figura 4.15), que se usarán como indicadores para valorar si la estimulación para DBS es óptima o no. La representación gráfica de la generación del VTA en casa caso se presenta en la Figura 4.16.

A partir de la Figura 4.15 y de la Figura 4.16, se comprueba que el mayor volumen de STN motor se estimula con una posición del electrodo central, alcanzando valores de hasta  $33.73 \text{ mm}^3$ , pese a que no varía de forma importante con respecto al volumen de STN motor que se estimula para las posiciones lateral (hasta  $28.93 \text{ mm}^3$ ) y medial (hasta  $33.21 \text{ mm}^3$  con una estimulación de  $V_0 = -3V$ ). Sin embargo, sí es importante destacar que con el electrodo cuadripolar en posición lateral se consigue estimular menor volumen de STN asociativo (hasta  $1.6 \text{ mm}^3$ , un 2.5% del VTA total) a costa de activar más volumen de la vía piramidal ( $8.33 \text{ mm}^3$ , que representa el 12.63% del VTA total), justo al contrario de lo que ocurre con el electrodo en posición medial, que alcanza los  $6.1 \text{ mm}^3$  de STN asociativo estimulado (9.5% del VTA total) y tan solo  $1.9 \text{ mm}^3$  de vía piramidal estimulada.

Tabla 4.7: Efectos secundarios inducidos por STN-DBS y las estructuras estimuladas en función de la posición del electrodo [45].

Posición relativa del electrodo respecto del STN	Estructuras estimuladas	Efecto secundario
Medial	Nervio oculomotor, STN asociativo	Diplopía, desviación oblicua del ojo ipsilateral, cambios de humor (depresión, euforia, risa exagerada)
Lateral	Capsula interna, campos oculares frontales	Disartria, rigidez, espasmo de extremidades, desviación de la mirada
Lateral, anterolateral	Tracto cortico espinal, vía piramidal, cápsula interna.	Desviación concomitante (parálisis de la mirada), contracción muscular, disartria
Medioventral	Fibras del nervio oculomotor, vía piramidal	Alteración oculomotora (diplopía)
Posterior	Lemnisco medial	Parestesia
Ventral	Sustancia negra, capsula interna, campos oculares frontales	Acinesia, cambios de humor, rigidez facial, desviación de la mirada.

En el caso del electrodo en posición central se consigue un volumen de STN motor activado muy similar a la posición medial, estimulando en menor medida la vía piramidal. Cabe mencionar que para valores de amplitud en torno a -1V se presentan volúmenes de estimulaciones similares independientemente de la posición del electrodo.

A partir de estos datos, y acorde con los resultados que se extraen de la clínica y que se recogen en la Tabla 4.7, se puede concluir que una posición medial con el electrodo cuadrupolar va a generar una mayor estimulación del STN asociativo, lo cual podría generar alteraciones en el estado de ánimo del paciente, así como una posición más lateral del electrodo va a activar la vía piramidal pudiendo generar disartria (dificultad para articular palabras) o desviación concomitante.

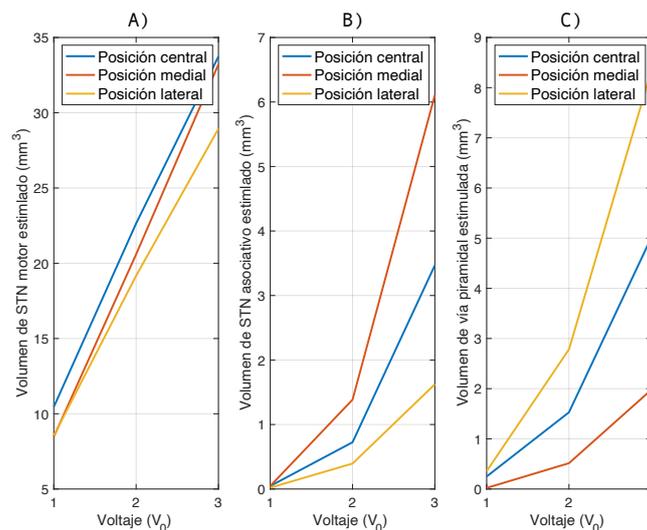


Figura 4.15: Variación de las estructuras estimuladas en función de la posición del electrodo cuadrupolar manteniendo activo el polo 1. A) Variación del volumen de STN motor estimulado. B) Variación del volumen de STN asociativo estimulado. C) Variación del volumen de vía piramidal estimulada. Se trata de una estimulación catódica (-), y  $V_0$  es representado en el eje  $x$  en valor absoluto. STN: núcleo subtalámico.

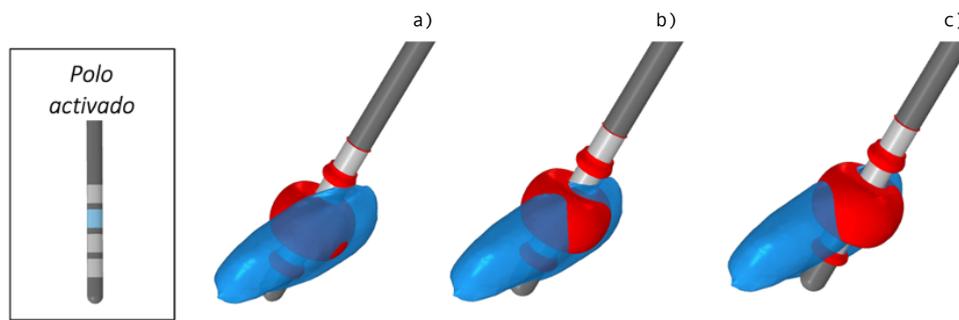


Figura 4.16: . Representación del VTA (en rojo) sobre el STN (azul) con electrodo cuadripolar para una estimulación de  $V_0 = -2V$  en el polo 2 en corte axial para las posiciones a) medial b) central c) lateral. Se trata de una estimulación catódica (-), y  $V_0$  es representado en el eje  $x$  en valor absoluto.

#### 4.4.2 Variación de la posición con el electrodo direccional

De acuerdo con cómo se ha posicionado el electrodo en el modelo, cada uno de los tres contactos en los que se han quedado divididos los polos 1 y 2 presentan orientaciones diferentes. En este modelo, los polos A (1A y 2A) están en una orientación antero-lateral, los polos B (1B y 2B) con una orientación postero-lateral y los polos C (1C y 2C) con una orientación medial (ver Figura 4.17).

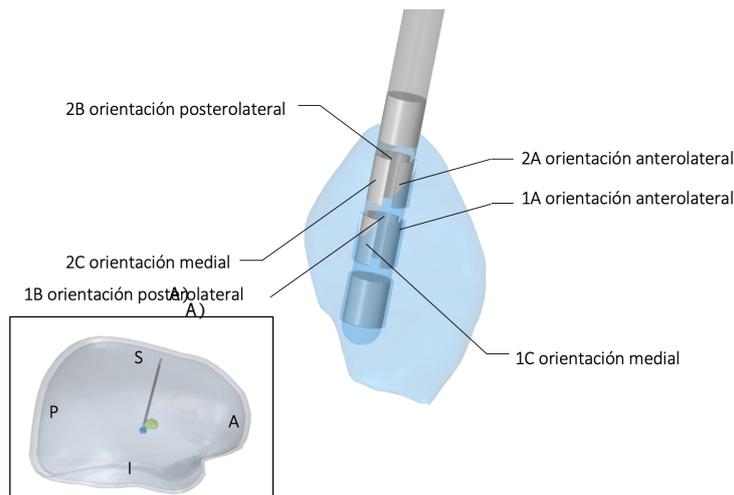
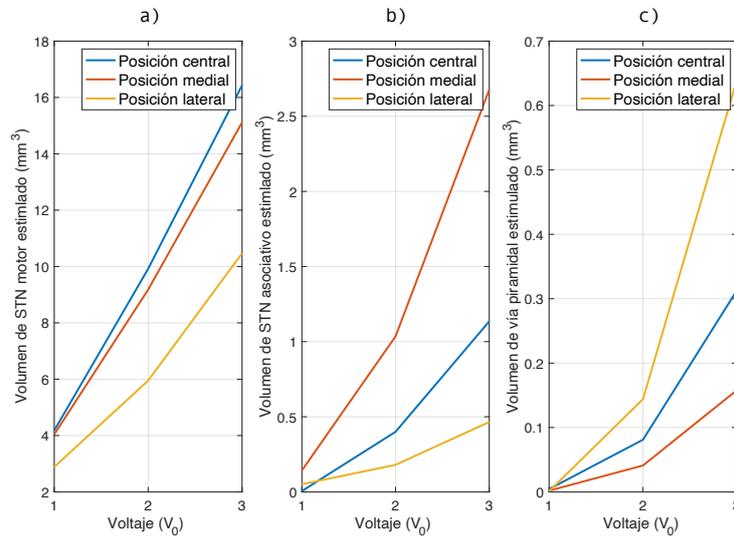


Figura 4.17: Relación entre la orientación de los polos en el electrodo direccional respecto a la letra asignada (A, B, C). En azul se representa el STN (núcleo subtalámico). En la parte inferior izquierda se muestra la posición del electrodo respecto a la cabeza. P: posterior; A: anterior; I: inferior; L: lateral.

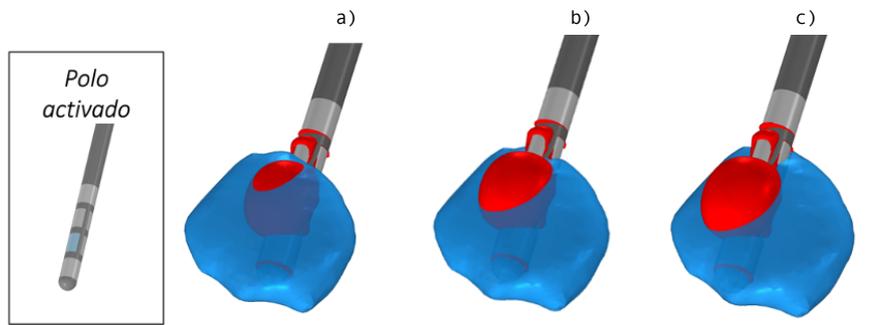
A partir de la Figura 4.18 se aprecia que los resultados obtenidos son muy similares a los que se observan con el electrodo cuadripolar, con la diferencia de que los volúmenes de activación son menores debido a que los contactos presentan menor superficie en los polos centrales del electrodo direccional.

La mejor posición sigue siendo la central gracias a que alcanza mayor volumen de STN motor ( $16.43 \text{ mm}^3$ , que representa el 80.98 % del VTA total) (Figura 4.18 a). Por otro lado se estimula menos el STN asociativo en posición central ( $1.13 \text{ mm}^3$  que representa el 5.6 % del VTA total) con respecto a la posición medial ( $12.67 \text{ mm}^3$  que equivale al 12.8 % del VTA) (Figura 4.18 b).

Pese a que en posición central se estimula menos la vía piramidal respecto de la posición lateral ( $0.31 \text{ mm}^3$  y  $0.67 \text{ mm}^3$  respectivamente), las diferencias no son significativas ya que se está tratando con volúmenes que no llegan al  $1 \text{ mm}^3$  (Figura 4.18c). La representación del VTA y el STN se muestra en la Figura 4.19.



**Figura 4.18: Variación de las estructuras estimuladas en función de la posición del electrodo direccional manteniendo activo el polo 1B.** **A)** Variación del volumen de STN motor estimulado. **B)** Variación del volumen de STN asociativo estimulado. **C)** Variación del volumen de vía piramidal estimulada. Se trata de una estimulación catódica ( $-$ ), y  $V_0$  es representado en el eje  $x$  en valor absoluto. STN: núcleo subtalámico.

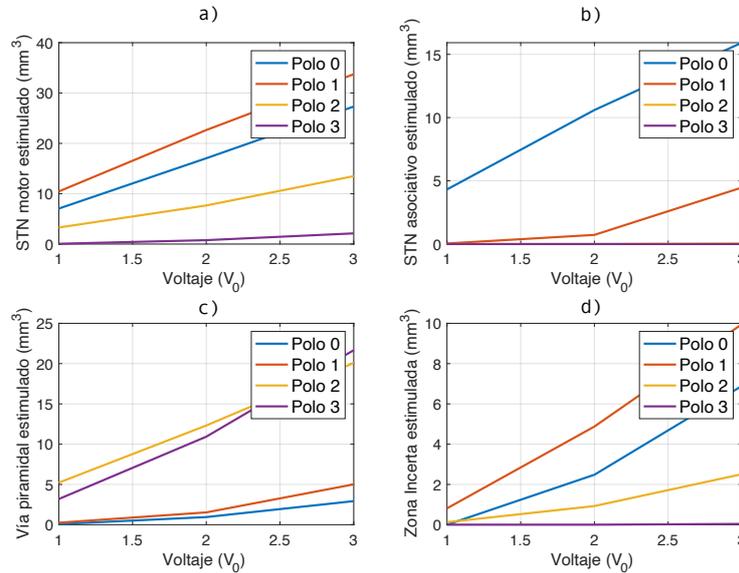


**Figura 4.19: Representación del VTA (en rojo) sobre el STN (azul) con electrodo direccional para una estimulación de  $V_0 = -2V$  en el polo 1C en corte coronal para las posiciones a) medial b) central c) lateral.**

## 4.5 Efecto de la polaridad del electrodo cuadripolar versus direccional

Uno de los principales objetivos de este trabajo es valorar y comparar las ventajas que supone introducir a la clínica el uso del electrodo direccional en lugar del electrodo cuadripolar, siendo la principal ventaja la posibilidad de dirigir y focalizar el campo eléctrico generado a las estructuras y fibras que se desea realmente estimular [32]. Para ello se va a proponer diferentes configuraciones del electrodo y se van a relacionar con los resultados clínicos que podrían generar.

Inicialmente se ha comparado las diferencias en los volúmenes activados para diferentes polos activados, considerando solo el electrodo cuadripolar (Figura 4.20) y solo el electrodo direccional (Figura 4.22). Para ello, se han comparado los volúmenes activados de STN motor, STN asociativo, vía piramidal y ZI.



**Figura 4.20:** Volúmenes de las estructuras estimuladas a) STN motor b) STN asociativo c) vía piramidal y d) zona incierta en función de la polaridad del electrodo cuadripolar en posición central. Todas ellas son estimulaciones catódicas y monopolares, donde  $V_0$  es representado en el eje  $x$  en valor absoluto. STN: núcleo subtalámico.

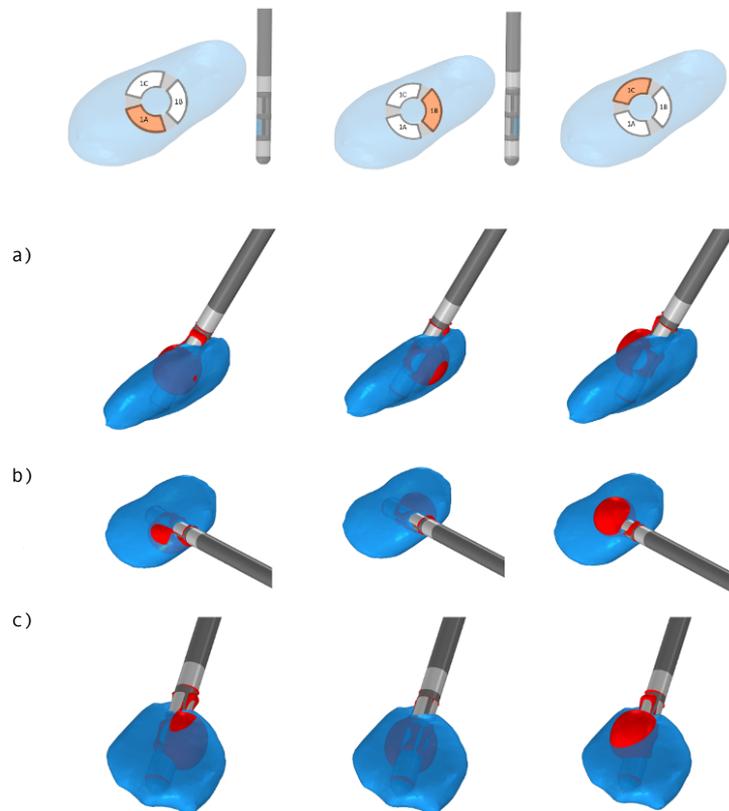
A partir de los datos se observa que activando el polo 1 se consigue el mayor volumen de STN motor activado ( $33.737 \text{ mm}^3$ ), así como valores bajos de volumen de STN asociativo activado (Figura 4.20 b), por debajo de los  $4.3 \text{ mm}^3$ . En este caso también se consigue estimular hasta  $10 \text{ mm}^3$  de ZI (Figura 4.20d), un volumen que está por encima del conseguido con el resto de las polaridades.

Respecto al polo 0, consigue estimular hasta  $27.318 \text{ mm}^3$  de STN motor, lo que representa un 39.7% respecto del VTA total. También alcanza a estimular la ZI (hasta los  $8.63 \text{ mm}^3$ , que supone el 12.6% del VTA total) siendo la polaridad que menos estimula la vía piramidal, con tan solo  $2.93 \text{ mm}^3$ , lo que corresponde al 2.9% del VTA total. Esta menor estimulación de la vía piramidal se consigue a costa de estimular gran parte del STN asociativo (Figura 40b), llegando a los  $16 \text{ mm}^3$  con una estimulación de  $V_0 = -3V$ , lo cual equivale a un 16% respecto del VTA total. Esto podría producir en el paciente cambios anímicos importantes, así como también diplopía [45].

De la estimulación con el polo 3 cabe destacar que prácticamente no se estimula el STN motor ( $2.12 \text{ mm}^3$ ) generando una importante activación de la vía piramidal (hasta los  $21.68 \text{ mm}^3$  para  $-3V$ , que equivale al 31.58% del VTA total) (Figura 4.20c), similar a lo que ocurre activando el polo 2, que también se llegan a alcanzar hasta los  $20.077 \text{ mm}^3$ .

Respecto al electrodo direccional, se han considerado 6 escenarios posibles correspondientes a la división en tres contactos del polo 1 y 2. La dirección del VTA generado y su orientación se

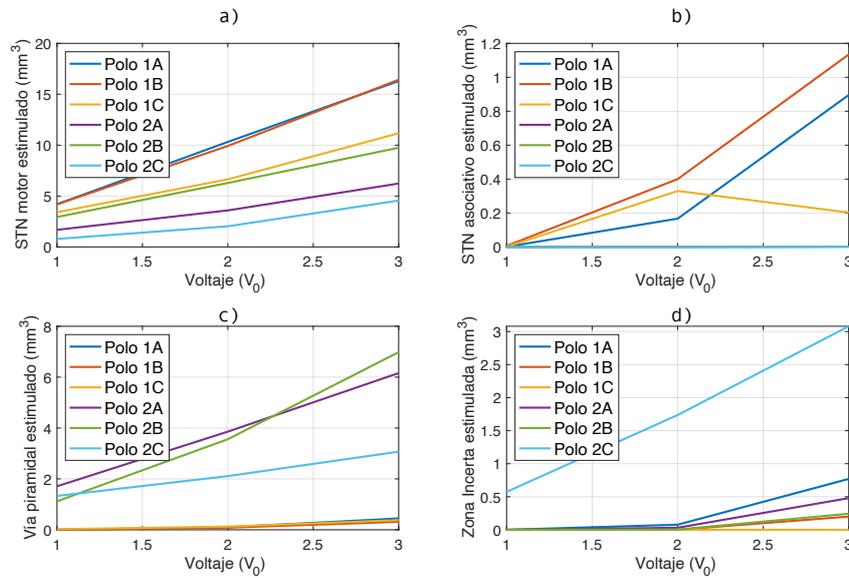
pueden ver representados en la Figura 4.21. No se ha considerado la estimulación con los polos 0 y 3 ya que es la misma que la generada con el electrodo cuadripolar.



**Figura 4.21: Representación del VTA (en rojo) y del STN (en azul) con el electrodo direccional en posición central.** El polo activado es siempre el 1, siendo de izquierda a derecha el polo 1A, 1B y 1C. La dirección en la que se genera el VTA se puede observar en el plano a) sagital b) axial y c) coronal.

Observando la Figura 4.22, los polos que más volumen de STN motor activan son los polos 1A, 1B y 1C, alcanzando los polos 1A y 1B valores muy similares ( $16.3$  y  $16.43 \text{ mm}^3$  respectivamente, entre el 80 y 80.98% del VTA total). Estos valores son aproximadamente la mitad del volumen máximo activado de STN motor que se consigue al estimular con el polo 1 del electrodo cuadripolar (Figura 4.20), y dicha diferencia viene dada por la reducción de la superficie del contacto partido en el electrodo direccional.

Son los contactos mediales (1C y 2C) los que alcanzan menor volumen estimulado de STN motor,  $11.17$  y  $4.556 \text{ mm}^3$  respectivamente. También son los contactos 1A, 1B y 1C los que mayor volumen de STN asociativo estimulado generan (Figura 4.22 b), efecto que no se produce con los polos del nivel 2. Respecto a la vía piramidal (Figura 4.22 c), los contactos 2A, 2B y 2C prácticamente no la estimulan, mientras que contactos como el 2A o el 2B alcanzan hasta los  $6.11$  y  $7 \text{ mm}^3$ , que corresponde con el 30.35 y el 33.07% respectivamente del VTA total. Finalmente, el polo 2C es el único que consigue una estimulación notable de la ZI (Figura 4.2d), alcanzando los  $3.08 \text{ mm}^3$ , siendo prácticamente despreciable en el resto de los casos.



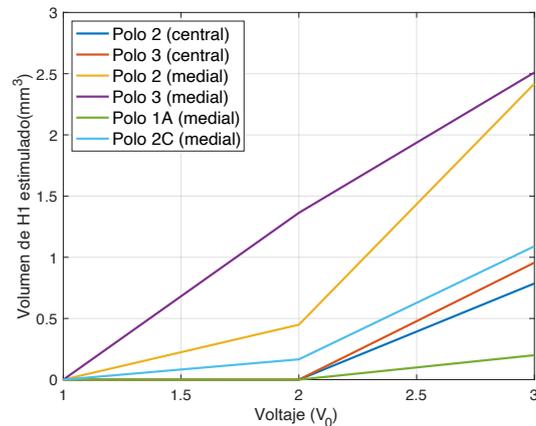
**Figura 4.22:** Volúmenes de las estructuras estimuladas a) STN motor b) STN asociativo c) vía piramidal y d) ZI en función de la polaridad del electrodo direccional. Todas ellas son estimulaciones en monopolar en posición central. Se trata de una estimulación catódica (-), y  $V_0$  es representado en el eje  $x$  en valor absoluto. STN: núcleo subtalámico. ZI: zona incierta

Como se ha observado en los resultados mostrados hasta ahora, solo se ha considerado como variables que producen buenos resultados clínicos el estimular el STN motor y la ZI, y se ha considerado como variables que producen malos resultados clínicos el estimular el STN asociativo y la vía piramidal.

En el Anexo B quedan recogidas el volumen de otras estructuras que también han sido alcanzadas por el campo eléctrico en la estimulación. Sin embargo, no se han valorado en esta discusión ya que no intervienen en la posible mejoría clínica del paciente. Este es el caso por ejemplo del volumen de sustancia negra o de tálamo estimulado, ya que de acuerdo a los estudios que se han publicado, la posibilidad de estimular únicamente el STN o realizar una estimulación combinada del STN y de la sustancia negra pars reticulata no ha revelado diferencias significativas en la terapia, por lo que obtener mayor o menor volumen activado de la sustancia negra o del tálamo no influyen en los efectos clínicos de la DBS para el tratamiento de Parkinson [47].

Sí es relevante comentar el volumen de activación de dos áreas que hasta ahora no se han estudiado, como es el campo H1 de forel y la conectividad STN-mesencefálica. Por un lado, el campo H1 de forel ha sido activado en muy pocos supuestos (Figura 4.23), representando un porcentaje de entre el 1.3 y el 3.8% del VTA total para los casos en los que se estimulaba con  $V=-2V$  y  $V=-3V$  en los polos 2 y 3 del electrodo cuadripolar en posición medial. Con el modelo direccional también se consigue estimular H1, teniendo el electrodo en posición central y el polo 2C activado a  $V=-3V$ .

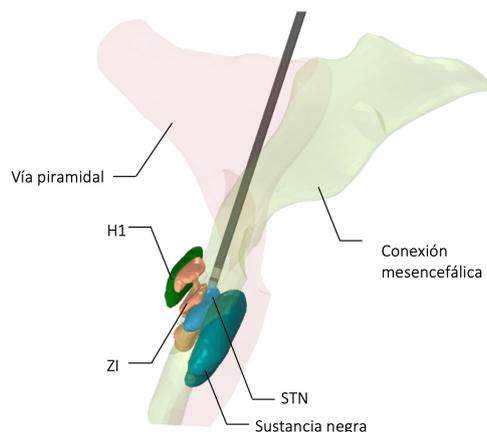
Por otro lado, la importancia de estimular la conectividad STN-mesencefálica viene dada por tratarse de uno de los principales tractos de fibras que conectan el tálamo y los ganglios basales con la corteza prefrontal, la cual integra aferencias de los sistemas motores, sensoriales corticales y otras estructuras a nivel subcortical [48]. Se conoce que la estimulación de la conectividad STN-



**Figura 4.23: Volumen del campo de forel H1 estimulado.** Se han considerado los únicos 6 escenarios en los que se ha producido dicha estimulación. Todas ellas son estimulaciones en monopolar, cuya posición del electrodo viene indicada entre paréntesis. Las cuatro primeras se corresponden a estimulaciones con el electrodo cuadrupolar (polos 2 y 3), y las dos últimas con el electrodo direccional (polos 1A y 2C). Se trata de una estimulación catódica (-), y  $V_0$  es representado en el eje  $x$  en valor absoluto.

mesencefálica mejora tanto el temblor esencial como la distonía que pueden presentar algunos enfermos de Parkinson [49]. Es por ello que también se va a considerar como un parámetro a valorar positivamente.

La estimulación de la conectividad se produce en los casos en los que se estimula con el electrodo cuadrupolar en posición central con el polo 2 activado, tanto para  $-1$ ,  $-2$  y  $-3$  V. Sin embargo, los máximos valores de conexión mesencefálica estimulada se consiguen con la activación de los polos 1 y 2 (con  $-1$ ,  $-2$  y  $-3$  V) en el electrodo cuadrupolar en posición lateral, alcanzando los  $6.33 \text{ mm}^3$  (9.6% respecto del VTA total) en el polo 2, así como también estimulando con el polo 0 del electrodo cuadrupolar en posición medial, alcanzando los  $6.32 \text{ mm}^3$ , que corresponden al 10.09% respecto del VTA total (ver Figura 4.24).

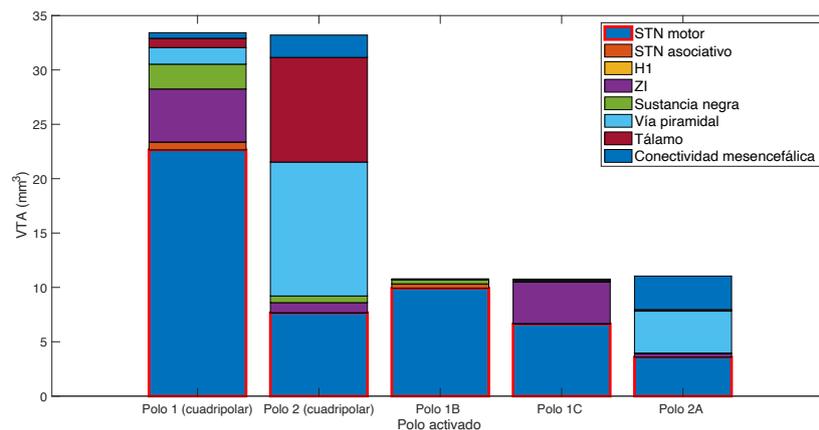


**Figura 4.24: Representación de las estructuras que quedan estimuladas para  $V=-2V$  en el polo 2 con el electrodo cuadrupolar en posición central.** Para poder distinguir correctamente las estructuras no se ha representado el VTA, no se muestra el VTA. ZI: zona incierta; STN: núcleo subtalámico, VTA: volumen de tejido activado.

En la Figura 4.25 se pueden comparar los volúmenes de las diferentes estructuras que han sido estimuladas con las principales polaridades usadas en DBS (polos 1 y 2 activados en monopolar).

Se vuelve a comprobar que, para los casos de estimulación en el electrodo cuadripolar, el VTA total es mayor que el generado por un electrodo direccional, alcanzando de forma aproximada los  $33.4 \text{ mm}^3$  y  $10.77 \text{ mm}^3$  respectivamente. También se puede observar que, dependiendo de la polaridad usada en el modelo cuadripolar, el volumen del STN motor activado puede ser o bien muy importante ( $22.64 \text{ mm}^3$  para el caso del polo 1 activado, que supone el 67.8% del VTA total), consiguiendo también una importante estimulación de la ZI (14.7% del VTA total), o bien puede ser una estimulación poco efectiva alcanzando solo  $3.59 \text{ mm}^3$  de STN motor, que corresponde tal solo con el 33.35% del VTA total).

Cabe también destacar la posibilidad de estimular en exceso la vía piramidal, como es el caso de activar el polo 2 con el electrodo cuadripolar, que llega hasta los  $12.31 \text{ mm}^3$  de vía piramidal, correspondiente al 37.09% del VTA total. Esto es algo que se puede corregir con el uso del electrodo direccional, si se estudia correctamente hacia dónde debe dirigirse el campo eléctrico. Esto es lo que ocurre con el electrodo direccional activando el polo 1B, que se maximiza el volumen de STN motor y se minimiza el volumen de otras estructuras estimuladas.



**Figura 4.25: Representación de los volúmenes de cada una de las estructuras o conectividades respecto del VTA total.** Para todas ellas se ha realizado una estimulación a  $-2V$ . Las dos primeras columnas corresponden a un electrodo cuadripolar, y las tres columnas siguientes a un electrodo direccional. Se recuadra en rojo el volumen de STN motor activado con respecto del total VTA, que es el principal objetivo a estimular en DBS. STN: núcleo subtalámico; VTA: volumen de tejido activado; ZI: zona incierta.

Es necesario recordar que, pese a que no se ha introducido en este estudio, se podrían activar dos de los tres contactos en los que está dividido el polo 1 en el electrodo direccional para alcanzar volúmenes de STN motor activado similar a los conseguidos con el cuadripolar, pero con la principal ventaja de que se evitan activar áreas cuyos efectos secundarios son importantes.

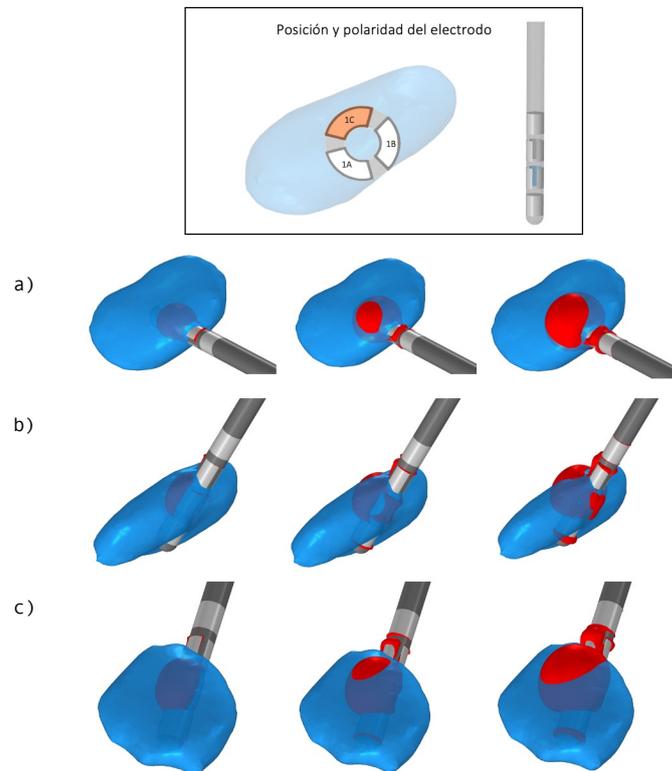
Con el fin de aunar toda la información más relevante desarrollada estos tres últimos apartados del capítulo 4, se presenta a modo de resumen en la Tabla 4.8 cuáles según las polaridades óptimas dependiendo del tipo de electrodo y de su posición.

Tal y como se comenta en la Tabla 4.8, la mejor alternativa para maximizar los efectos de la DBS es colocando el electrodo direccional en posición lateral activando el polo medial. De esta

**Tabla 4.8: Principales resultados clínicos dependiendo de la polaridad del electrodo, el tipo de electrodo y la posición respecto del STN.**

Modelo de electrodo	Posición	Polaridad	Principales efectos
Cuadripolar	Central	Polo 1	Alta activación del STN motor (entre 67 y 90 % del VTA total) y de la ZI (hasta el 15 % del VTA total). Mejora en temblor esencial y discinesia.
Cuadripolar	Central	Polo 2	Alta activación de la vía piramidal (entre 30 y 40 % del VTA total). Diplopía y aumento de la rigidez.
Cuadripolar	Lateral	Polos 1,2 y 3	Alta activación de la vía piramidal (hasta el 70 % del VTA total). Gran discinesia y un mayor aumento de la rigidez y la disartria.
Cuadripolar	Medial	Polo 0	Gran activación del STN asociativo (hasta el 98 % del VTA total). No se usa en la clínica, ya que no se obtienen beneficios motores, solo cambios del estado de ánimo negativo.
Direccional	Central	Polos 1A y 2A	Alta activación del STN motor (hasta del 98 % del VTA total) ya activación de la conectividad mesencefálica (hasta el 29 % del VTA total). Mejora de la rigidez y temblor esencial.
Direccional	Medial	Polo 1B	Menor estimulación de la vía piramidal respecto de la posición central (por debajo del 1 % del VTA total) aunque estimulando menor STN motor (entre el 72 y 96 % del VTA total).
Direccional	Lateral	Polo 1C	Considerada en este estudio como la mejor posición clínica (colocación del electrodo levemente lateral con el polo medial activado). Evita estimular la vía piramidal (por debajo del 1 % del VTA total) consiguiendo la máxima estimulación del STN motor (entre el 87.5 hasta el 99.89 % del VTA total) y la mínima estimulación del STN asociativo (por debajo del 0.5 % del VTA total). Alcanza a estimular la conectividad mesencefálica (hasta el 2.1 % del VTA total con $V_0 = -3V$ ) así como la ZI (hasta el 8.38 % del VTA total con $V_0 = -3V$

forma, el campo eléctrico está orientado hacia el STN motor, ya que solo se estimula la parte superior del STN, evitando la estimulación de la vía piramidal (ver Figura 4.26).



**Figura 4.26: Representación del VTA (en rojo) en el STN (azul) con el electrodo direccional para un posición lateral y activación del polo 1C (medial).** Con esta disposición y configuración se optimiza al máximo la estimulación en Parkinson de acuerdo a los estudios realizados en este trabajo.

## 4.6 Limitaciones del modelo

Acompañado de los avances de la computación y del conocimiento del funcionamiento del cuerpo humano, es cada vez más necesaria la generación de modelos computacionales y simulaciones para poder predecir y evaluar el efecto que pueden tener determinados fármacos y terapias antes de ser probados en humanos. Sin embargo, es necesario conocer que dichos modelos llevan asociados limitaciones, las cuales pueden ser conocidas o desconocidas, y que pueden influir de forma relevante sobre los resultados extraídos.

La principal limitación del modelo es la no incorporación del modelo de fibra nerviosa. En lugar de esto, se ha conseguido segmentar las conectividades del STN que son importantes tener en cuenta en la estimulación, como pueden ser la conectividad subtálamo-palidal, la conectividad mesencefálica o la vía piramidal, que en este modelo se han considerado como dominios. Por tanto, en este trabajo solo se puede conocer el volumen de dichas conectividades que queda encerrado dentro de la isosuperficie del campo eléctrico que delimita el límite del VTA, pero se desconoce si existen fibras que han podido ser activadas y que conectan diferentes estructuras, lo cual podría repercutir de forma notable sobre los resultados clínicos. Respecto a este aspecto cabe mencionar que las estructuras correspondientes a los campos de Forel H y H2, así como conectividad subtálamo-palidal, no han sido estimuladas en ninguno de los 90 supuestos que se han considerado en este trabajo.

En este tipo de modelos conductores volumétricos, una fuente relevante de error es la conductividad eléctrica de los diferentes tejidos y estructuras del modelo, que es extraída a partir de bibliografía. Pese a que en este modelo se han tomado los valores de las conductividades más establecidas, cabe mencionar que la conductividad de la materia gris y la materia blanca depende de la frecuencia a la que se esté realizando la estimulación, que puede variar entre los 120 y los 130 Hz [39].

Otra limitación del modelo es el cálculo del VTA. Existen modelos mucho más complejos, precisos y computacionalmente complejos que permiten determinar el volumen estimulado. Sin embargo, en este trabajo se ha optado por un método más sencillo que solo tiene en cuenta el ancho de pulso y el diámetro de fibra de las neuronas de los ganglios, a partir del cual se genera una isosuperficie representando la distribución del campo eléctrico, por debajo de la cual se considera que el tejido está activado. Si bien en este modelo se ha considerado que todas las neuronas presentan el mismo diámetro, esto es algo que no se reproduce en la realidad.

También es necesario considerar que a la hora de realizar la segmentación se han usado atlas en los que no aparecían todas las estructuras que hubiera sido necesarias incluir para reproducir un modelo de la forma más fidedigna posible, como podría ser el caso de incluir el ansa lenticularis (AL), una estructura cuyo papel está siendo cada vez más estudiado respecto a la conectividad subtálamo-palidal [44].

Otra simplificación que se ha hecho en el modelo desarrollado en este trabajo es considerar que el STN está únicamente formado por una porción motora-sensitivo y otra asociativa, despreciando la parte límbica del STN, localizada en la parte inferior y cuyo volumen es mucho menor al del STN motor y asociativo. Dicha división se ha hecho de forma aproximada a partir de la tractografía, delimitando la zona del STN que presenta aferencias motoras. Esto se trata de una aproximación, ya que para una buena segmentación se habría necesitado partir de imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) .

Otro aspecto a considerar que puede ser fuente de error es la posición clínica del electrodo. En este trabajo se ha seguido una trayectoria y una posición que han sido revisadas por el doctor Antonio Gutiérrez. Sin embargo, se han supuesto tres casos genéricos (lateral, central y medial) únicamente variando las coordenadas x, y, z, sin modificar el ángulo de inserción del electrodo, lo cual podría afectar a las áreas que han sido estimuladas en estos estudios.

# Conclusiones y líneas futuras

## 5.1 Conclusiones

La terapia de estimulación cerebral profunda (DBS) es un tratamiento cada vez más realizado en neurocirugía para tratar determinados casos de Parkinson, distonía y temblor esencial, aunque en estos últimos años se está extendiendo dicha a técnica a otras enfermedades como la epilepsia, la depresión o el TOC. En este trabajo se ha realizado, en primer lugar, un modelo conductor volumétrico del cerebro, en el cual se han incorporado las principales estructuras y conectividades que intervienen en la enfermedad de Parkinson y que juegan un papel fundamental en DBS. Tras la validación del modelo en COMSOL, el principal objetivo del trabajo ha sido comparar dos modelos de electrodos en DBS: el electrodo cuadripolar (modelo 3389 Medtronic) y el electrodo direccional (modelo Sensight B33005), el cual permite orientar el campo eléctrico y reducir la estimulación a estructuras no deseadas. La configuración del campo va a ser importante para compensar desplazamientos en posición del electrodo y evitar los efectos secundarios inducidos por la estimulación debido a la sobreestimulación, tanto del propio STN como de otras estructuras que no deben ser activadas. Para ello se ha evaluado el VTA en función de la amplitud de la estimulación, de la posición del electrodo respecto del STN y de la polaridad de la estimulación. A la hora de evaluar cuáles son los casos en los que se maximiza los beneficios en DBS, se han seguido los criterios de maximizar la estimulación en el STN motor, alcanzar la estimulación en áreas como los campos de Forel o la ZI, así como minimizar la estimulación en STN asociativo y evitar estimular la vía piramidal.

A modo de conclusiones generalizadas se ha extraído que:

- Los volúmenes de VTA aumentan al incrementar la amplitud de la estimulación.
- El VTA total generado por el electrodo cuadripolar es mayor que el generado por el electrodo direccional, debido a que los polos centrales, al no están partidos en tres contactos, presentan una superficie mayor.

- Con ambos electrodos, las mejores posiciones para estimular el STN motor son el polo 0 y 1. Sin embargo, teniendo en cuenta otras consideraciones, como minimizar la estimulación del STN motor y de la vía piramidal, el mejor polo para estimular es el polo 1, seguido por el polo 2.
- Comparando el modelo direccional con el cuadripolar, se observa que el primero estimula menor volumen de STN motor, pero es más focalizado, evitando la activación en zonas no deseadas. Debido al rango limitado de compensación, la principal ventaja de los electrodos direccionales podría ser la reducción de los efectos secundarios al alejar el campo eléctrico de las áreas críticas. Tal y como se ha relacionado con la clínica, el objetivo principal no es tanto abarcar el mayor volumen posible de STN motor, sino evitar a toda costa áreas que pueden producir efectos adversos debido a la sobreestimulación.

De forma resumida, también se pueden extraer conclusiones dependiendo del modelo y de la posición del electrodo:

- **Electrodo cuadripolar en posición central:** se alcanza mayor estimulación del STN motor (del 50 al 90 % del VTA) con estimulación en polo 1, sin estimular vía piramidal. Se estimula de forma notable ZI (7-14 % del VTA). Estimulando con polo 2 y 3 se alcanza poco STN motor (entre el 3-28 % del VTA) estimulando en mayor medida la vía piramidal (entre el 26-45 % del VTA).
- **Electrodo cuadripolar en posición lateral:** de forma general se estimula menor volumen de ZI (hasta 4 % del VTA) respecto a la posición central. Se alcanza mayor STN motor activado en polo 1 (del 43-74 % del VTA), pero se consigue estimular menos STN motor respecto a la posición central. También se estimula en mayor medida la vía piramidal, en particular estimulando con polo 1, 2 y 3 (del 12 al 70 % del VTA).
- **Electrodo cuadripolar en posición medial:** en todas las polaridades se estimula la ZI. Hay que destacar que, estimulando con polos 2 y 3, se consigue activar H1. Se estimula menos la vía piramidal en comparación con las posiciones central y lateral, llegando a alcanzar hasta el 25 % del VTA activando el polo 3.
- **Electrodo direccional en posición central:** focalización de la estimulación del STN motor, alcanzando hasta el 80-99 % del VTA total en polaridades 1 y 1B. Presenta una baja estimulación de la vía piramidal (hasta 2 %) salvo en polo 2A y 2B. También se consigue una alta estimulación de ZI (17-38 % VTA) para 1C (medial).
- **Electrodo direccional en posición lateral:** mejor posición en estimulación con polo medial (C), consiguiendo una estimulación del STN motor de hasta el 99 % del VTA total, sin prácticamente estimular vía piramidal. Consigue además estimular ZI. Para otras polaridades, disminuye considerablemente el porcentaje de STN motor activado.
- **Electrodo direccional en posición medial:** elevando volumen de STN motor activado (entre el 65.9 y 96.56 % del VTA total con polo 1B Y 2B), presentando una mayor estimulación de la vía piramidal con los polos 2A, 2B y 2C. Con polo 1A se alcanza a estimular H1.

## 5.2 Aportaciones del TFG

Pese a que en estos últimos cinco años se ha estado estudiando cada vez más las ventajas del modelo de electrodo direccional frente al cuadripolar que genera una estimulación omnidireccional, todavía no se han realizado dichos estudios comparando el último modelo de Medtronic SenSight B33005 como electrodo direccional. Es por ello que, es la primera vez que se ha modelizado dicho electrodo direccional de Medtronic, el cual fue aprobado por la FDA en 2020.

Además, en este modelo también se ha considerado la caída de tensión variable en la interfaz electrodo-tejido para las diferentes etapas de implantación, modelando dicha interfase como unos cilindros de grosor 1 mm alrededor de los polos, a los cuales se les ha asignado su propia conductividad.

Otra aportación importante es la generación de un modelo en COMSOL sobre el cual se pueden simular diferentes supuestos que se producen en estimulación cerebral profunda, pudiendo optimizar dichos procedimientos. Cabe destacar que, a diferencia de otros estudios, en este se ha evaluado volumétricamente las diferentes estructuras estimuladas, así como el porcentaje respecto del total del VTA.

Cabe mencionar que el modelo y las simulaciones generadas en este trabajo son extrapolables al tratamiento de otras enfermedades como la distonía o el temblor esencial, en las que únicamente sería necesario colocar el electrodo en la posición correcta, en el GPi o en el Vim, respectivamente, ya que dichas estructuras también han sido consideradas en el modelo.

## 5.3 Futuras líneas de investigación y aplicación clínica

Gracias al avance de la medicina y de la ingeniería biomédica en el conocimiento y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, el campo de estimulación cerebral profunda está siendo constantemente investigado. Con el fin de que este modelo y las consideraciones que se hacen en él sean realmente útiles en la práctica clínica, se proponen algunas líneas de investigación futuras a desarrollar:

- Incluir en el modelo todas las conectividades que relacionan al STN con otras áreas que intervienen en la enfermedad de Parkinson (vía hiperdirecta, conectividad área premotora o la conectividad estriato-talámica, entre otras) a partir de fMRI.
- Incluir un modelo de fibra que reproduzca el comportamiento de las neuronas de los ganglios basales, y así poder predecir qué fibras se están estimulando y qué áreas de la corteza motora se están activando.
- Estudiar la distribución del campo eléctrico generado con el modelo de electrodo direccional activando dos de los tres contactos en los que quedan divididos los polos 1 y 2, así como incluir simulaciones en los que se considere también una estimulación bipolar.

Trabajar en estos aspectos permitiría conocer de una manera más detallada el mecanismo de la estimulación cerebral profunda y mejorar la eficacia de la terapia. Respecto a las futuras aplicaciones clínicas, este tipo de modelos 3D del cerebro con la consideración de los tractos y las estructuras a estimular sería muy beneficioso para el neurocirujano a la hora de realizar

la planificación de la cirugía. A partir de impresiones 3D se podría evaluar si el electrodo está situado en las conectividades del STN de interés. También se podría desarrollar una interfaz de usuario que permitiera al clínico elegir el electrodo a usar, la posición clínica y la polaridad del electrodo, y a partir de la simulación del VTA poder evaluar qué parámetros maximizan a priori los beneficios de la intervención.

# Bibliografía

- [1] E. R. Dorsey, T. Sherer, M. S. Okun y B. R. Bloem, “The emerging evidence of the Parkinson pandemic,” *Journal of Parkinson’s Disease*, vol. 8, n.º s1, S3-S8, 2018, ISSN: 1877718X. DOI: 10.3233/JPD-181474 (vid. pág. 3).
- [2] E. R. Dorsey, A. Elbaz, E. Nichols, F. Abd-Allah, A. Abdelalim, J. C. Adsuar, M. G. Ansha, C. Brayne, J.-Y. J. Choi, D. Collado-Mateo y col., “Global, regional, and national burden of Parkinson’s disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016,” *The Lancet Neurology*, vol. 17, n.º 11, págs. 939-953, 2018 (vid. pág. 4).
- [3] F. R. Martínez-Fernández. y D. J. A. O. Dra. Carmen Gasca-Salas c. Dr. Álvaro Sánchez-Ferro, “Actualización en la enfermedad de parkinson parkinson’s disease: a review,” en, 3, vol. 27, 2016, págs. 363-379 (vid. págs. 3, 5, 6, 10).
- [4] J. Moreno, P. Millán y O. Buriticá, “Introducción , epidemiología y diagnóstico de la enfermedad de Parkinson Introduction , epidemiology and diagnosis of Parkinson ’ s disease,” *Acta Neurología Colombiana*, vol. 35, n.º 3, págs. 2-10, 2019 (vid. págs. 4, 5).
- [5] R. Balestrino y A. Schapira, “Parkinson disease,” *European journal of neurology*, vol. 27, n.º 1, págs. 27-42, 2020 (vid. pág. 5).
- [6] D. F. Juan Sierra, I. Juan Sierra, C. A. Caicedo Montaña, J. A. Mora Salazar y C. Tramontini Jens, “Anatomía básica de los ganglios basales,” *Revista Médica Sanitas*, vol. 22, n.º 2, págs. 66-71, 2019, ISSN: 01234250. DOI: 10.26852/01234250.38 (vid. págs. 5-7, 29).
- [7] T. Itakura, *Deep Brain Stimulation for Neurological Disorders*, 1-2. 2015, vol. 294, págs. 281-283, ISBN: 9783319084756. DOI: 10.1016/S0040-6090(96)09300-5 (vid. págs. 6, 11).
- [8] C. Neudorfer y M. Maarouf, “Neuroanatomical background and functional considerations for stereotactic interventions in the H fields of Forel,” *Brain Structure and Function*, vol. 223, n.º 1, págs. 17-30, 2018 (vid. pág. 7).
- [9] *Ansa Lenticularis - Subcortical Brain* (vid. pág. 7).

- [10] A. Prados Lumbierres, L. Santolaria Martínez y R. Alarcia Alejos, “La estimulación cerebral profunda en enfermedad de Parkinson,” *Universidad de Zaragoza*, vol. 146, págs. 562-569, 2017 (vid. pág. 8).
- [11] L. J. L. L. del Val y G. L. Cristobal, *Parkinson y discinesias abordaje diagnóstico y terapéutico*, E. M. Panamericana, ed., Enfermedades neurológicas. 2011, ISBN: 978-84-9835-435-5 (vid. pág. 9).
- [12] P. van den Munckhof, M. Bot y P. R. Schuurman, “Targeting of the Subthalamic Nucleus in Patients with Parkinson’s Disease Undergoing Deep Brain Stimulation Surgery,” *Neurology and Therapy*, vol. 10, n.º 1, págs. 61-73, 2021, ISSN: 21936536. DOI: 10.1007/s40120-021-00233-8 (vid. págs. 10, 15, 27, 37).
- [13] M. C. Rodriguez-Oroz, M. Jahanshahi, P. Krack, I. Litvan, R. Macias, E. Bezard y J. A. Obeso, “Initial clinical manifestations of Parkinson’s disease: features and pathophysiological mechanisms,” *The Lancet Neurology*, vol. 8, n.º 12, págs. 1128-1139, 2009, ISSN: 14744422. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70293-5 (vid. pág. 10).
- [14] I. Zahoor, A. Shafi y E. Haq, “Pharmacological Treatment of Parkinson’s Disease,” *Parkinson’s Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*, n.º December, págs. 129-144, 2018, ISSN: 0025-7680. DOI: 10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch7 (vid. pág. 11).
- [15] C. O. Oluigbo, A. Salma y A. R. Rezai, “Deep brain stimulation for neurological disorders,” *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, vol. 5, págs. 88-99, 2012, ISSN: 19373333. DOI: 10.1109/RBME.2012.2197745 (vid. pág. 11).
- [16] P. Hickey y M. Stacy, “Deep brain stimulation: A paradigm shifting approach to treat Parkinson’s disease,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 10, n.º APR, 2016, ISSN: 1662453X. DOI: 10.3389/fnins.2016.00173 (vid. pág. 11).
- [17] R. Figueiras-Méndez, C. Magarinos-Ascone, I. Regidor, M. Del Álamo-De Pedro, L. Cabañes-Martinez y M. Gómez-Galán, “Estimulación cerebral profunda: 12 años de experiencia y 250 pacientes intervenidos con un seguimiento de más de un año,” *Rev Neurol*, vol. 49, n.º 10, págs. 511-516, 2009 (vid. pág. 12).
- [18] D. Stiven Marin-Medina, J. Felipe Quintero-Moreno, A. Valencia-Vásquez, C. Duque-Salazar, A. Felipe Gil-Restrepo, J. Pablo Castaño-Montoya, D. García-Rodríguez y H. Carmona-Villada, “Estimulación cerebral profunda en enfermedad de Parkinson,” *Deep brain stimulation in Parkinson disease. (English)*, vol. 31, n.º 3, pág. 262, 2018, ISSN: 01210793. DOI: 10.17533/udea.iatreia.v31n3a04.262 (vid. pág. 12).
- [19] J. K. Krauss, N. Lipsman, T. Aziz, A. Boutet, P. Brown, J. W. Chang, B. Davidson, W. M. Grill, M. I. Hariz, A. Horn, M. Schulder, A. Mammis, P. A. Tass, J. Volkmann y A. M. Lozano, “Technology of deep brain stimulation: current status and future direc-

- tions,” *Nature Reviews Neurology*, vol. 17, n.º 2, págs. 75-87, 2021, ISSN: 17594766. DOI: 10.1038/s41582-020-00426-z (vid. págs. 12, 13).
- [20] K. D. Electrodo y O. Direccional, “Especificaciones Técnicas Electrodo direccional SenSight™ B3301533M,” págs. 1-4, (vid. págs. 13, 32).
- [21] M. Jakobs, A. Fomenko, A. M. Lozano y K. L. Kiening, “Cellular, molecular, and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation—a systematic review on established indications and outlook on future developments,” *EMBO Molecular Medicine*, vol. 11, n.º 4, págs. 1-18, 2019, ISSN: 1757-4676. DOI: 10.15252/emmm.201809575 (vid. pág. 14).
- [22] J. Yelnik, E. Bardinet, D. Dormont, G. Malandain, S. Ourselin, D. Tandé, C. Karachi, N. Ayache, P. Cornu e Y. Agid, “A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data,” *NeuroImage*, vol. 34, n.º 2, págs. 618-638, 2007, ISSN: 10538119. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.09.026 (vid. pág. 16).
- [23] M. Kim, N. Y. Jung y J. W. Chang, “Image analysis of the intracranial lead bending phenomenon during deep brain stimulation,” *Plos one*, vol. 15, n.º 8, e0237537, 2020 (vid. pág. 16).
- [24] C. C. McIntyre, S. Mori, D. L. Sherman, N. V. Thakor y J. L. Vitek, “Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, n.º 3, págs. 589-595, 2004, ISSN: 13882457. DOI: 10.1016/j.clinph.2003.10.033 (vid. págs. 17, 30).
- [25] C. R. Butson, C. B. Moks y C. C. McIntyre, “Sources and effects of electrode impedance during deep brain stimulation,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 117, n.º 2, págs. 447-454, 2006, ISSN: 13882457. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.10.007 (vid. págs. 17, 27, 30).
- [26] M. Åström, L. U. Zrinzo, S. Tisch, E. Tripoliti, M. I. Hariz y K. Wårdell, “Method for patient-specific finite element modeling and simulation of deep brain stimulation,” *Medical & biological engineering & computing*, vol. 47, n.º 1, págs. 21-28, 2009 (vid. pág. 17).
- [27] M. Åström, E. Diczfalusy, H. Martens y K. Wårdell, “Relationship between neural activation and electric field distribution during deep brain stimulation,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 62, n.º 2, págs. 664-672, 2014 (vid. pág. 17).
- [28] J. Buhlmann, L. Hofmann, P. A. Tass y C. Hauptmann, “Modeling of a segmented electrode for desynchronizing deep brain stimulation,” *Frontiers in Neuroengineering*, vol. 4, n.º NOVEMBER, págs. 1-8, 2011, ISSN: 16626443. DOI: 10.3389/fneng.2011.00015 (vid. págs. 17, 35, 36).
- [29] A. Horn y A. A. Kühn, “Lead-DBS: a toolbox for deep brain stimulation electrode localizations and visualizations,” *Neuroimage*, vol. 107, págs. 127-135, 2015 (vid. pág. 17).

- [30] X. Vasques, L. Cif, G. Mennessier y P. Coubes, “A target-specific electrode and lead design for internal globus pallidus deep brain stimulation,” *Stereotactic and functional neurosurgery*, vol. 88, n.º 3, págs. 129-137, 2010 (vid. pág. 17).
- [31] F. Alonso, M. A. Latorre, N. Göransson, P. Zsigmond y K. Wårdell, “Investigation into deep brain stimulation lead designs: a patient-specific simulation study,” *Brain sciences*, vol. 6, n.º 3, pág. 39, 2016 (vid. pág. 17).
- [32] D. N. Anderson, B. Osting, J. Vorwerk, A. D. Dorval y C. R. Butson, “Optimized programming algorithm for cylindrical and directional deep brain stimulation electrodes,” *Journal of Neural Engineering*, vol. 15, n.º 2, 2018, ISSN: 17412552. DOI: 10.1088/1741-2552/aaa14b (vid. págs. 17, 46).
- [33] A. Alkemade, M. J. Mulder, J. M. Groot, B. R. Isaacs, N. van Berendonk, N. Lute, S. J. Isherwood, P. L. Bazin y B. U. Forstmann, “The Amsterdam Ultra-high field adult lifespan database (AHEAD): A freely available multimodal 7 Tesla submillimeter magnetic resonance imaging database,” *NeuroImage*, vol. 221, n.º August, pág. 117 200, 2020, ISSN: 10959572. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.117200 (vid. págs. 23, 25, 29).
- [34] J. C. Lau, Y. Xiao, R. A. Haast, G. Gilmore, K. Uludağ, K. W. MacDougall, R. S. Menon, A. G. Parrent, T. M. Peters y A. R. Khan, “Direct visualization and characterization of the human zona incerta and surrounding structures,” *Human Brain Mapping*, vol. 41, n.º 16, págs. 4500-4517, 2020, ISSN: 10970193. DOI: 10.1002/hbm.25137 (vid. págs. 23, 25, 29).
- [35] S. Pujol y D. Ph, “Diffusion MRI Analysis Brain Anatomy,” 2013 (vid. pág. 23).
- [36] D. Proverbio y A. Husch, “ApproXON: Heuristic Approximation to the E-Field-Threshold for Deep Brain Stimulation Volume-of-Tissue-Activated Estimation,” págs. 1-6, 2019. DOI: 10.1101/863613 (vid. pág. 27).
- [37] F. Alonso, *Models and Simulations of the Electric Field in Deep Brain Stimulation : Comparison of Lead Designs, Operating Modes and Tissue Conductivity*. 1945. 2018, pág. 174, ISBN: 9789176852613 (vid. págs. 30, 33, 35).
- [38] J. Johansson, *IMPACT OF TISSUE CHARACTERISTICS ON RADIO-FREQUENCY LESIONING AND NAVIGATION IN THE BRAIN*, C. 2008, vol. 58, págs. 116-124, ISBN: 9789173937238 (vid. pág. 30).
- [39] M. Åström, *Modelling, Simulation, and Visualization of Deep Brain Stimulation*, 1384. 2011, ISBN: 9789173931144 (vid. págs. 30, 54).
- [40] Compiled by the Collaboration for NDT Education, “Conductivity and Resistivity Values for Nickel & Alloys,” *Technology*, vol. 2, n.º March, pág. 800, 2002 (vid. pág. 30).
- [41] D. F. J. Sierra, I. J. Sierra, C. A. C. Montaña, J. A. M. Salazar y C. T. Jens, “ANATOMÍA BÁSICA DE LOS GANGLIOS BASALES,” (vid. pág. 30).

- [42] Medtronic, “2017 Deep Brain Stimulation Systems,” 2017 (vid. pág. 32).
- [43] C. Solanes Galbis, “Diseño y desarrollo de un modelo computacional del efecto del campo eléctrico sobre la actividad neuronal de la médula espinal,” 2018 (vid. pág. 32).
- [44] J. I. Murata, M. Kitagawa, H. Uesugi, H. Saito, Y. Iwasaki, S. Kikuchi, K. Tashiro e Y. Sawamura, “Electrical stimulation of the posterior subthalamic area for the treatment of intractable proximal tremor,” *Journal of Neurosurgery*, vol. 99, n.º 4, págs. 708-715, 2003, ISSN: 00223085. DOI: 10.3171/jns.2003.99.4.0708 (vid. págs. 37, 38, 54).
- [45] S. A. S. Nader Pouratian, *Stereotactic and Functional Neurosurgery. Principles and Applications*, P. Nader y A. S. Sameer, eds. Los Angeles USA: Springer, 2020, ISBN: 9783030349059. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-34906-6> (vid. págs. 38, 44, 47).
- [46] J. Voges, J. Volkmann, N. Allert, R. Lehrke, A. Koulousakis, H. J. Freund y V. Sturm, “Bilateral high-frequency stimulation in the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson disease: Correlation of therapeutic effect with anatomical electrode position,” *Journal of Neurosurgery*, vol. 96, n.º 2, págs. 269-279, 2002, ISSN: 00223085. DOI: 10.3171/jns.2002.96.2.0269 (vid. pág. 38).
- [47] S. tian Wu, Y. Ma, K. Zhang y J. G. Zhang, “Effect of deep brain stimulation on substantia nigra neurons in a rat model of parkinson’s disease,” *Chinese Medical Journal*, vol. 125, n.º 22, págs. 4072-4075, 2012, ISSN: 03666999. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.22.029 (vid. pág. 49).
- [48] M. V. P. Velasco, “Control recíproco entre la corteza prefrontal y los núcleos del rafe. Papel de los receptores de serotonina,” Tesis doct., Universitat de barcelo, 2004, págs. 6-10 (vid. pág. 49).
- [49] E. H. Middlebrooks, R. A. Domingo, T. Vivas-Buitrago, L. Okromelidze, T. Tsuboi, J. K. Wong, R. S. Eisinger, L. Almeida, M. R. Burns, A. Horn, R. J. Uitti, R. E. Wharen, V. M. Holanda y S. S. Grewal, “Neuroimaging advances in deep brain stimulation: Review of indications, anatomy, and brain connectomics,” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 41, n.º 9, págs. 1558-1568, 2020, ISSN: 1936959X. DOI: 10.3174/ajnr.A6693 (vid. pág. 50).



# Anexos



## Apéndice A

# Coordenadas de las diferentes posiciones del electrodo

**Tabla A.1:** Coordenadas de las posiciones del electrodo (en mm) en función de su localización respecto del STN.

Posición	Coordenada $x$ (mm)	Coordenada $y$ (mm)	Coordenada $z$ (mm)
Electrodo medial	12.6	-20.2	14.6
Electrodo central	-12	-20	14
Electrodo lateral	11.4	-20.2	13.4



## Apéndice B

Valores de los volúmenes de las estructuras activadas dependiendo del modelo, polaridad y posición del electrodo.

*Estimulación monopolar electrodo cuadripolar en posición central.*

Estructura	CASO 1		CASO 2		CASO 3		CASO 4		CASO 5		CASO 6	
	Polo 0 V=1V	% de volumen activado caso 1	Polo 0 V=2V	% de volumen activado caso 2	polo 0 V=3V	% de volumen activado caso 3	Polo 1 V=1V	% de volumen activado caso 4	Polo 1 V=2V	% de volumen activado caso 5	Polo 1 V=3V	% de volumen activado caso 6
STN motor	7,054	59,058	17,044	47,317	27,318	39,751	10,459	90,156	22,647	67,751	33,737	50,387
STN asociativo	4,3183	36,153	10,597	29,419	15,922	23,169	0,047	0,405	0,725	2,169	3,469	5,181
GPI	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H1	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H2	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ZI	0	0,000	2,482	6,890	8,631	12,559	0,813	7,008	4,876	14,587	9,957	14,871
Sustancia Negra	0,461	3,859	4,6268	12,845	12,21	17,767	0,000	0,000	2,283	6,830	8,079	12,066
Vía piramidal	0,083	0,695	0,9491	2,635	2,9294	4,263	0,25	2,155	1,529	4,574	5,011	7,484
Conexión Palidal	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Tálamo	1,80E-05	0,000	0,006	0,017	0,048	0,070	0,02	0,172	0,85	2,543	4,140	6,183
Conexión Mesencefálica	0,028	0,234	0,316	0,877	1,664	2,421	0,012	0,103	0,517	1,547	2,563	3,828
VTA (mm3)	11,94	100,00	36,02	100,00	68,72	100,00	11,60	100,000	33,43	100,000	66,956	100,000

Desarrollo y validación de un modelo 3D cerebral para la simulación de la terapia de estimulación cerebral profunda (DBS)

CASO 7		CASO 8		CASO 9		CASO 10		CASO 11		CASO 12	
Polo 2 V=1 V	% de volumen activado caso	Polo 2 V=2 V	% de volumen activado caso	Polo 2 V=3 V	% de volumen activado caso	Polo 3 V=1 V	% de volumen activado caso	Polo 3 V=2 V	% de volumen activado caso	Polo 3 V=3 V	% de volumen activado caso
3,290	28,486	7,665	23,084	13,490	20,498	0,06	0,463	0,775	2,162	2,123	3,094
0,000	0,000	0,006	0,018	0,05	0,076	0,000	0,000	1,73E-05	0,000	0,001	0,001
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	0,786	1,194	0,000	0,000	6,26E-05	0,000	0,956	1,393
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,127	1,101	0,928	2,795	2,51	3,814	0,000	0,000	0,000	0,000	0,041	0,060
0,000	0,000	0,612	1,843	2,8893	4,390	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5,226	45,245	12,316	37,091	20,077	30,507	3,193	26,891	10,928	30,489	21,669	31,580
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
2,810	24,328	9,624	28,984	20,264	30,791	8,626	72,646	24,049	67,097	42,158	61,441
0,097	0,840	2,054	6,186	5,745	8,730		0,000	0,09	0,251	1,6674	2,430
11,551	100,000	33,205	100,000	65,811	100,000	11,87	100,000	35,84	100,000	68,615	100,000

*Estimulación monopolar electrodo cuadrípolar en posición lateral.*

Estructura	CASO 13		CASO 14		CASO 15		CASO 16		CASO 17		CASO 18	
	Polo 0 V=1 V	% de volumen activado caso 1	Polo 0 V=2 V	% de volumen activado caso 1	Polo 0 V=3 V	% de volumen activado caso 1	Polo 1 V=1 V	% de volumen activado caso 1	Polo 1 V=2 V	% de volumen activado caso 1	Polo 1 V=3 V	% de volumen activado caso 1
STN motor	5,489	46,085	15,3370	42,606	27,836	40,178	8,554	73,839	19,173	57,625	28,938	43,879
STN asociativo	2,848	23,913	7,557	20,993	12,602	18,190	0,021	0,181	0,395	1,187	1,624	2,463
GPI	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H1	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H2	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ZI	0,000	0,000	0,000	0,000	1,0244	1,479	0,000		0,4778	1,436	3,045	4,617
Sustancia Negra	3,448	28,947	12,201	33,894	25,191	36,360	2,6282	22,687	9,3742	28,174	19,228	29,156
Vía piramidal	0,126	1,055	0,891	2,475	2,4182	3,490	0,3566	3,078	2,7839	8,367	8,332	12,634
Conexión Palidal	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	2,40E-12	0,000	7,20E-11	0,000	0,000	0,000
Tálamo	0,000	0,000	4,70E-04	0,001	0,005	0,007	8,87E-04	0,008	0,0944	0,284	1,153	1,748
Conexión Mesencefálica	0,000	0,000	0,011	0,031	0,205	0,296	0,024	0,207	0,974	2,927	3,629	5,503
VTA (mm3)	11,91	100,00	36,00	100,00	69,28	100,00	11,585	100,000	33,27	100,000	65,949	100,000

CASO 19		CASO 20		CASO 21		CASO 22		CASO 23		CASO 24	
Polo 2 V=1 V	% de volumen activado caso	Polo 2 V=2 V	% de volumen activado caso	Polo 2 V=3 V	% de volumen activado caso	Polo 3 V=1 V	% de volumen activado caso	Polo 3 V=2 V	% de volumen activado caso	Polo 3 V=3 V	% de volumen activado caso
2,100	18,146	5,395	16,250	10,196	15,472	0,043	0,362	0,607	1,687	1,544	2,235
0,000	0,000	0,006	0,017	0,0402	0,061	0,000	0,000	1,70E-06	0,000	0,0013	0,002
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	0,4288	0,651	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,443	3,830	2,703	8,141	7,1709	10,882	0,000	0,001	0,043	0,120	0,2269	0,328
8,024	69,334	17,667	53,219	28,151	42,718	5,693	47,925	16,538	46,011	30,813	44,607
0,000	0,000	0,000	0,000	3,50E-11	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,915	7,906	5,236	15,772	13,58	20,607	6,143	51,712	18,648	51,881	34,519	49,972
0,091	0,784	2,191	6,601	6,3325	9,609	0,000	0,000	0,1084	0,302	1,9729	2,856
11,574	100,000	33,197	100,000	65,899	100,000	12	100,000	35,94	100,000	69,077	100,000

*Estimulación monopolar electrodo cuadripolar en posición medial*

Estructura	CASO 25		CASO 26		CASO 27		CASO 28		CASO 29		CASO 30	
	Polo 0 V=-1 V	% de volumen activado caso 1	Polo 0 V=-2 V	% de volumen	Polo 0 V=-3 V	% de volumen	Polo 1 V=-1 V	% de volumen	Polo 1 V=-2 V	% de volumen	Polo 1 V=-3 V	% de volumen
STN motor	4,744	39,779	10,531	30,648	18,058	28,821	8,479	73,191	20,598	61,959	33,214	51,438
STN asociativo	5,7948	48,590	12,651	36,818	17,444	27,841	0,047	0,406	1,3857	4,168	6,107	9,458
GPI	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H1	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H2	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ZI	1,1567	9,699	5,2917	15,400	10,75	17,157	3,0187	26,057	9,7303	29,269	16,243	25,155
Sustancia Negra	0,000	0,000	1,4243	4,145	5,982	9,547		0,000	0,048	0,144	2,262	3,503
Vía piramidal	0,0123	0,103	1,511	4,397	4,0351	6,440	0,022	0,190	0,5151	1,549	1,977	3,062
Conexión Palidal	2,05E-12	0,000	1,59E-04		0,009	0,014	2,78E-12	0,000	1,40E-11	0,000	0,000	0,000
Tálamo	8,20E-12	0,000	0,006	0,017	0,056	0,089	0,017	0,147	0,8584	2,582	4,052	6,276
Conexión Mesencefálica	0,2182	1,830	2,9456	8,573	6,3219	10,090	0,0011	0,009	0,1093	0,329	0,715	1,107
VTA (mm3)	11,93	100,00	34,36	100,00	62,66	100,00	11,58	100,000	33,24	100,000	64,571	100,000

Polo 2 V=-1 V	CASO 31		CASO 32		CASO 33		CASO 34		CASO 35		CASO 36	
	% de volumen	Polo 2 V=-2 V	% de volumen	Polo 2 V=-3 V	% de volumen	Polo 3 V=-1 V	% de volumen	Polo 3 V=-2 V	% de volumen	Polo 3 V=-3 V	% de volumen	
4,629	40,072	11,579	34,905	18,678	28,249	0,068	0,572	1,001	2,795	3,362	4,879	
0,000	0,000	0,008	0,023	0,056	0,085	5,50E-13	0,000	4,10E-06	0,000	0,0019	0,003	
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	4,3408	6,299	
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
0,000	0,000	0,439	1,323	2,4189	3,658		0,000	1,363	3,806	0,000	0,000	
0,000	0,000									0,000	0,000	
1,271	11,000	3,198	9,640	6,088	9,208	0,017	0,143	0,2838	0,793	0,8197	1,190	
0,000	0,000	0,018	0,054	1,0627	1,607	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
2,284	19,767	6,273	18,911	12,679	19,176	2,5608	21,529	9,0161	25,179	17,281	25,078	
0,000	0,000	0,000	0,000	5,80E-12	0,000	2,40E-14	0,000	2,90E-12	0,000	1,07E-11	0,000	
3,274	28,338	10,362	31,237	21,288	32,197	9,2486	77,756	24,087	67,267	41,35	60,008	
0,095	0,822	1,296	3,907	3,848	5,820	1,00E-13	0,000	0,057	0,159	1,7525	2,543	
11,553	100,000	33,173	100,000	66,119	100,000	12	100,000	35,81	100,000	68,908	100,000	

*Estimulación monopolar electrodo direccional en posición central*

Estructura	CASO 37		CASO 38		CASO 39		CASO 40		CASO 41		CASO 42	
	Polo 1A V=-1 V	% de volumen activado caso 1	Polo 1A V=-2 V	% de volumen	Polo 1A V=-3 V	% de volumen	Polo 1B V=-1 V	% de volumen	Polo 1B V=-2 V	% de volumen	Polo 1B V=-3 V	% de volumen
STN motor	4,197	99,864	10,320	95,596	16,300	80,090	4,18	99,756	9,920	92,085	16,430	80,984
STN asociativo	8,45E-04	0,020	0,1668	1,545	0,8964	4,404	0,0058	0,138	0,4047	3,757	1,135	5,594
GPI	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H1	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H2	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ZI	0	0,000	0,077511	0,718	0,7782	3,824	0	0,000	0	0,000	0,210	1,035
Sustancia Negra	0	0,000	3,94E-04	0,004	0,9813	4,822	0	0,000	0,364	3,379	2,177	10,730
Vía piramidal	0,0048	0,114	0,10034	0,929	0,4455	2,189	0,0044	0,105	0,08189	0,760	0,313	1,543
Conexión Palidal	0	0,000	0	0,000	0	0,000	7,74E-19	0,000	9,47E-18	0,000	0,000	0,000
Tálamo	6,93E-05	0,002	0,0023515	0,022	0,021	0,103	9,10E-06	0,000	0,0021	0,019	0,023	0,113
Conexión Mesencefálica	0	0,000	0,128	1,186	0,9298	4,569	0	0,000	0	0,000	0,000	0,000
VTA (mm3)	4,20	100,00	10,80	100,00	20,35	100,00	4,19	100,000	10,77	100,000	20,288	100,000

Desarrollo y validación de un modelo 3D cerebral para la simulación de la terapia de estimulación cerebral profunda (DBS)

CASO 43		CASO 44		CASO 45		CASO 46		CASO 47		CASO 48	
Polo 1C V=-1 V	% de volumen	Polo 1C V=2 V	% de volumen	Polo 1C V=3 V	% de volumen	Polo 2A V=-1 V	% de volumen	Polo 2A V=2 V	% de volumen	Polo 2A V=3 V	% de volumen
3,410	81,262	6,640	61,677	11,170	55,090	1,68	40,204	3,590	33,358	6,230	30,700
0,001	0,020	0,033	0,303	0,203	1,001	1,39E-17	0,000	5,86E-06	0,000	0,00184	0,009
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,751	17,897	3,810	35,390	7,754	38,242	0	0,000	0,031	0,288	0,479	2,360
0,000	0,000	0,000	0,000	0	0,000	0	0,000	0,06	0,558	0,601	2,962
0,024	0,577	0,127	1,180	0,378	1,864	1,71	40,922	3,858	35,848	6,16	30,356
0,000	0,000	0,000	0,000	8,94E-17	0,000	1,81E-17	0,000	6,04E-15	0,000	2,51E-14	0,000
0,002	0,049	0,055	0,512	0,464	2,288	0,00325	0,078	0,143	1,329	0,851	4,194
0,008	0,197	0,101	0,938	0,307	1,514	0,7854	18,796	3,08	28,619	5,97	29,419
4,196	100,000	10,766	100,000	20,276	100,000	4	100,000	10,76	100,000	20,293	100,000

Estructura	CASO 49		CASO 50		CASO 51		CASO 52		CASO 53		CASO 54	
	Polo 2B V=-1 V	% de volumen activado caso 1	Polo 2B V=2 V	% de volumen	Polo 2B V=3 V	% de volumen	Polo 2C V=-1 V	% de volumen	Polo 2C V=2 V	% de volumen	Polo 2C V=3 V	% de volumen
STN motor	2,964	61,833	6,285	58,403	9,747	48,124	0,783	18,727	2,029	18,881	4,556	22,522
STN asociativo	1,33E-17	0,000	7,30E-06	0,000	0,0018	0,009	2,70E-17	0,000	7,80E-06	0,000	0,001	0,005
GPI	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H1	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,202	0,998
H2	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ZI	0,000	0,000	0,0038	0,035	0,2433	1,201	0,5741	13,729	1,7368	16,159	3,080	15,225
Sustancia Negra	0,000	0,000	0,2026	1,883	1,089	5,377	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Vía piramidal	1,1178	23,323	3,5595	33,076	6,9828	34,478	1,3295	31,793	2,111	19,641	3,070	15,175
Conexión Palidal	1,17E-16	0,000	1,17E-16	0,000	5,90E-14	0,000	3,45E-15	0,000	8,86E-17	0,000	0,000	0,000
Tálamo	0,7109	14,833	0,71	6,598	2,103	10,384	1,3796	32,991	4,283	39,849	7,910	39,099
Conexión Mesencefálica	5,78E-04	0,012	5,70E-04	0,005	0,0866	0,428	0,1154	2,760	0,588	5,471	1,411	6,977
VTA (mm3)	4,79	100,00	10,76	100,00	20,25	100,00	4,18	100,000	10,75	100,000	20,231	100,000

*Estimulación monopolar electrodo direccional en posición medial*

Estructura	CASO 55		CASO 56		CASO 57		CASO 58		CASO 59		CASO 60	
	Polo 1A V=-1 V	% de volumen activado caso 1	Polo 1A V=2 V	% de volumen	Polo 1A V=3 V	% de volumen	Polo 1B V=-1 V	% de volumen	Polo 1B V=2 V	% de volumen	Polo 1B V=3 V	% de volumen
STN motor	0,783	18,649	2,029	18,879	4,556	22,519	4,041	96,450	9,180	85,230	15,114	72,333
STN asociativo	2,70E-17	0,000	7,80E-06	0,000	0,001	0,005	0,1428	3,408	1,0354	9,613	2,677	12,812
GPI	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H1	0,000	0,000	0,000	0,000	0,2018	0,997	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H2	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ZI	0,5741	13,672	1,7368	16,158	3,08	15,223	0,004	0,095	0,5094	4,729	2,120	10,146
Sustancia Negra	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,778	3,723
Vía piramidal	1,329	31,649	2,111	19,639	3,07	15,173	0,0019	0,045	0,041	0,381	0,158	0,756
Conexión Palidal	3,40E-17	0,000	8,80E-17	0,000	1,30E-16	0,000	1,14E-17	0,000	2,18E-17	0,000	0,000	0,000
Tálamo	1,3976	33,283	4,2831	39,847	7,913	39,109	3,70E-05	0,001	0,005	0,046	0,048	0,230
Conexión Mesencefálica	0,1154	2,748	0,5886	5,476	1,411	6,974	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
VTA (mm3)	4,20	100,00	10,75	100,00	20,23	100,00	4,19	100,000	10,77	100,000	20,895	100,000

Desarrollo y validación de un modelo 3D cerebral para la simulación de la terapia de estimulación cerebral profunda (DBS)

CASO 61		CASO 62		CASO 63		CASO 64		CASO 65		CASO 66	
Polo 1C V=-1V	% de volumen	Polo 1C V=2V	% de volumen	Polo 1C V=3V	% de volumen	Polo 2A V=-1V	% de volumen	Polo 2A V=2V	% de volumen	Polo 2A V=3V	% de volumen
1,633	38,983	3,577	33,164	7,035	36,097	2,443	58,376	5,638	52,418	9,681	47,843
0,001	0,024	0,038	0,352	0,226	1,160	7,50E-05	0,002	5,00E-04	0,005	0,0066	0,033
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
2,551	60,890	7,070	65,549	11,656	59,808	0,376	8,984	1,4146	13,151	3,02	14,925
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,0024	0,012
0,001	0,024	0,021	0,195	0,089	0,457	0,85	20,309	1,6322	15,174	2,6759	13,225
0,000	0,000	0,000	0,000	6,70E-14	0,000	2,00E-16	0,000	5,00E-15	0,000	2,00E-14	0,000
0,003	0,079	0,079	0,732	0,47	2,412	0,018	0,430	0,269	2,501	1,1691	5,778
0,000	0,000	0,001	0,008	0,013	0,067	0,498	11,899	1,8019	16,752	3,6793	18,184
4,189	100,000	10,786	100,000	19,489	100,000	4,19	100,000	10,76	100,000	20,234	100,000

Estructura	CASO 67		CASO 68		CASO 69		CASO 70		CASO 71		CASO 72	
	Polo 2B V=-1V	% de volumen activado caso 1	Polo 2B V=2V	% de volumen activado caso 1	Polo 2B V=3V	% de volumen activado caso 1	Polo 2C V=-1V	% de volumen activado caso 1	Polo 2C V=2V	% de volumen activado caso 1	Polo 2C V=3V	% de volumen activado caso 1
STN motor	3,378	80,656	7,99	79,684	13,343	65,906	0,224	5,361	1,048	9,766	3,384	16,040
STN asociativo	5,40E-05	0,001	0,002	0,020	0,014	0,069	2,40E-17	0,000	3,20E-05	0,000	0,002	0,009
GPI	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H1	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,166	0,000	1,090	0,000
H2	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ZI	0,1822	4,351	0,000	0,000	1,76	8,693	2,016	48,162	4,162	38,771	7,348	34,831
Sustancia Negra	0,000	0,000	0,000	0,000	0,02	0,099	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Vía piramidal	0,4188	10,001	1,0514	10,489	2,4546	12,124	0,275	6,570	0,6555	6,106	1,192	5,649
Conexión Palidal	3,00E-17	0,000	1,00E-16	0,000	2,00E-16	0,000	3,80E-17	0,000	1,17E-16	0,000	0,000	0,000
Tálamo	0,209	4,991	0,98	9,777	2,575	12,719	1,6565	39,573	4,553	42,413	7,543	35,758
Conexión Mesencefálica	0,000	0,000	0,003	0,030	0,079	0,390	0,014	0,334	0,15	1,397	0,537	2,546
VTA (mm3)	4,19	100,00	10,02	100,00	20,25	100,00	4,19	100,000	10,73	98,454	21,095	94,833

*Estimulación monopolar electrodo direccional en posición lateral*

Estructura	CASO 73		CASO 74		CASO 75		CASO 76		CASO 77		CASO 78	
	Polo 1A V=-1V	% de volumen activado caso 1	Polo 1A V=2V	% de volumen activado caso 1	Polo 1A V=3V	% de volumen activado caso 1	Polo 1B V=-1V	% de volumen activado caso 1	Polo 1B V=2V	% de volumen activado caso 1	Polo 1B V=3V	% de volumen activado caso 1
STN motor	3,312	79,033	6,648	61,720	10,911	53,777	2,885	68,836	5,941	55,090	10,469	51,483
STN asociativo	0,036	0,859	0,2164	2,009	0,541	2,666	0,051	1,217	0,18	1,669	0,465	2,289
GPI	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H1	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H2	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ZI	0,7525	17,959	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Sustancia Negra	0,000	0,000	3,2309	29,997	6,7155	33,099	1,2452	29,711	4,5189	41,903	8,757	43,064
Vía piramidal	0,044	1,050	0,2257	2,095	0,671	3,307	0,0099	0,236	0,1439	1,334	0,640	3,147
Conexión Palidal	1,07E-17	0,000	2,35E-16	0,000	8,00E-16	0,000	1,00E-17	0,000	8,00E-16	0,000	0,000	0,000
Tálamo	0	0,000	1,03E-06	0,000	0,001	0,005	0,000	0,000	2,00E-06	0,000	0,000	0,002
Conexión Mesencefálica	0,046	1,098	0,45	4,178	1,4497	7,145	9,00E-06	0,000	3,70E-04	0,003	0,003	0,015
VTA (mm3)	4,19	100,00	10,77	100,00	20,29	100,00	4,19	100,000	10,78	100,000	20,335	100,000

Desarrollo y validación de un modelo 3D cerebral para la simulación de la terapia de estimulación cerebral profunda (DBS)

CASO 79		CASO 80		CASO 81		CASO 82		CASO 83		CASO 84	
Polo 1C V=-1 V	% de volumen activado caso	Polo 1C V=-2 V	% de volumen activado caso	Polo 1C V=-3 V	% de volumen activado caso	Polo 2A V=-1 V	% de volumen activado caso	Polo 2A V=-2 V	% de volumen activado caso	Polo 2A V=-3 V	% de volumen activado caso
4,185	99,893	10,295	87,513	16,962	83,609	0,577	13,808	1,528	14,240	3,382	16,700
0,000	0,010	0,016	0,136	0,103	0,508	7,00E-06	0,000	5,00E-05	0,000	0,006	0,030
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,197	1,675	1,701	8,385		0,000		0,000		0,000
0,000	0,001	0,017	0,145	0,269	1,326	0,253	6,054	1,3	12,113	3,048	15,053
0,004	0,095	1,187	10,090	0,825	4,067	2,3917	57,235	4,6415	43,249	7,6012	37,539
0,000	0,000	0,000	0,000	3,00E-15	0,000	9,00E-18	0,000	5,00E-17	0,000	9,00E-12	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	4,00E-04	0,002	5,60E-06	0,000	0,019	0,177	0,128	0,632
0,000	0,000	0,052	0,442	0,427	2,105	0,957	22,902	3	30,221	6,084	30,046
4,190	100,000	11,764	100,000	20,287	100,000	4	100,000	10,73	100,000	20,249	100,000

Estructura	CASO 85		CASO 86		CASO 87		CASO 88		CASO 89		CASO 90	
	Polo 2B V=-1 V	% de volumen activado caso 1	Polo 2B V=-2 V	% de volumen activado caso	Polo 2B V=-3 V	% de volumen activado caso	Polo 2C V=-1 V	% de volumen activado caso	Polo 2C V=-2 V	% de volumen activado caso	Polo 2C V=-3 V	% de volumen activado caso
STN motor	1,463	34,917	3,432	51,924	5,930	29,255	2	41,656	3,860	35,880	6,517	32,164
STN asociativo	5,00E-05	0,001	0,002	0,019	0,014	0,069	3,00E-17	0,000	3,00E-05	0,000	0,001	0,005
GPI	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H1	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
H2	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ZI	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000		0,000	0,069	0,641	0,638	3,149
Sustancia Negra	0,5288	12,621	2,0817	19,367	4,255	20,992	8,00E-05	0,002	0,0093	0,086	0,110	0,543
Vía piramidal	2,1971	52,438	5,2127	48,495	9,593	47,326	2,1376	51,030	4,274	39,727	6,508	32,117
Conexión Palidal	4,80E-04	0,011	1,00E-19		3,00E-18		4,00E-17		1,30E-16		0,000	
Tálamo	4,80E-04	0,011	0,019	0,177	0,352	1,737	0,1975	4,715	1,6779	15,596	4,195	20,701
Conexión Mesencefálica	0,000	0,000	0,002	0,019	0,126	0,622	0,1088	2,597	0,868	8,068	2,294	11,321
VTA (mm3)	4,19	100,00	10,75	100,00	20,27	100,00	4,19	100,000	10,76	100,000	20,263	100,000

Parte II

Presupuesto



## Capítulo 6

# Presupuesto

### 6.1 Presupuestos parciales

#### *6.1.1 Introducción y objetivo*

En el documento presupuesto se va a realizar una estimación del coste total del proyecto relativo al Trabajo Fin de Grado (TFG) “Desarrollo y validación de un modelo 3D cerebral para la simulación de la terapia de estimulación cerebral profunda (DBS) en Parkinson” que se realiza dentro del Grado en Ingeniería Biomédica. Dichos datos se van a presentar desglosados en tres cuadros de coste: costes de mano de obra, costes de software y, por último, costes de hardware, presentando al final del documento el coste total del trabajo. A continuación, se presentan los presupuestos desglosados.

#### *6.1.2 Costes de mano de obra*

En la realización del trabajo expuesto ha intervenido, por un lado, el alumno de ingeniería biomédica y un tutor que ha supervisado todo el trabajo realizado. Los datos que se van a presentar en las siguientes tablas son orientativos. De acuerdo con el Colegio Oficial de Ingenieros Industriales de la Comunidad Valenciana (COIICV), el sueldo medio de un ingeniero biomédico senior es de 40€/h, mientras que el de un ingeniero biomédico junior se podría considerar en torno a los 20€/h. Para el cálculo de las horas que el alumno ha dedicado a la realización del TFG, se ha considerado que el proyecto se ha realizado a lo largo de 5 meses, trabajando en el proyecto sobre los 15 días cada mes, dedicándole un total de 4 horas cada día. En la Tabla 6.1 se presentan los datos extraídos para obtener los costes de mano de obra.

**Tabla 6.1: Descomposición de los costes de mano de obra de las personas que han intervenido para la realización del TFG**

Nº	Código	Descripción	Horas de trabajo (h)	Precio unitario (€/h)	Precio total (€)
1	MO.EST	Ingeniero biomédico (estudiante). Desarrollo del proyecto	300	20	6000
2	MO.TUT	Ingeniero biomédico senior. Revisión y supervisión del trabajo	100	40	4000
Total					10000

### 6.1.3 Costes de software y hardware

Los costes relacionados con el software se han obtenido a partir del valor de las licencias, así como el periodo de tiempo durante el cual se han usado. En este caso, no se han considerado aquellos programas cuya licencia es gratuita, como la licencia de Meshmixer o 3Dslicer. La vida útil de cada software se corresponde con el tiempo que dura la licencia. De esta forma, el factor de amortización se ha calculado como el tiempo de uso dividido por la vida útil del software, que multiplicándolo por el coste de cada uno se obtiene el precio total. Se ha tenido en cuenta que la licencia de Amira y COMSOL es de 12 meses, mientras que la de Matlab y el pack de Microsoft Office es de 48 meses (Tabla 6.2).

**Tabla 6.2: Descomposición de los costes de software que han sido usados para la realización del TFG.**

Nº	Código	Descripción	Cantidad (uds.)	Coste (€/ud)	Vida útil (meses)	Tiempo de uso (meses)	Precio total (€)
1	ME.AMIRA	Licencia AMIRA 5.3.3.	1	4000	12	5	1666.66
2	ME.MAT	Licencia MATLAB Student 2019.b	1	69	48	3	4.31
3	ME.COM	Licencia COMSOL Multiphysics 5.6.	1	4000	12	7	2333.33
4	ME.MOF	Microsoft Office. Pack estudiantes 2019	1	149	48	7	21.73
Total							4026.03

Para la realización de este trabajo se va a considerar el coste del ordenador del que se ha hecho uso para desarrollarlo del trabajo (cedido por el CI2B) así como el ordenador que se ha usado para escribirlo. Para ello se ha considerado que la vida útil de un ordenador es de 6 años (Tabla 6.3).

**Tabla 6.3: Descomposición de los costes de hardware que ha sido usado para la realización del TFG.**

<i>N</i> <sup>o</sup>	Código	Descripción	Cantidad (uds.)	Coste (€/ud)	Vida útil (meses)	Tiempo de uso (meses)	Precio total (€)
1	ME.MAC	MacBook Pro (2015). Procesador 2,7 GHz Intel Core i5 de doble núcleo. Memoria 8 GB 1867 MHz DDR3.	1	1109	72	6	92.42
2	ME.PC	PC de mesa (SO Microsoft Windows 10 Enterprise), 16 GB de memoria RAM. Almacenamiento en disco sólido 256 GB, y en disco mecánico 1TB. Procesador AMD FX(tm)-8150 Eight-Core, 3600 Mhz.	1	1000	72	6	83.3
Total							175.75

#### 6.1.4 Presupuesto final

A modo resumen, se recoge en la Tabla 6.4 la suma de todos los presupuestos parciales que se han detallado en el documento presupuesto, ascendiendo el presupuesto proyectado a la cantidad de **catorce mil doscientos un euros y setenta y ocho céntimos**.

**Tabla 6.4: Presupuesto global del proyecto**

Denominación	Coste total (€)
Coste de mano de obra	10 000
Coste de software	4026.03
Coste de hardware	175.75
<b>Coste de ejecución total</b>	<b>14201.78</b>