

# Estimulación medular: optimización de la distancia entre polos de estimulación a partir de modelos de simulación

Jose-Luis Durá<sup>1</sup>, Carmen Solanes<sup>1</sup>, José De Andres<sup>2,3</sup>, Javier Saiz<sup>1</sup>

1. Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería, Universitat Politècnica de Valencia, Valencia
2. Servicio de Anestesia Reanimación y Tratamiento del Dolor. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia.
3. Unidad de Anestesia-Departamento de Cirugía Facultad de Medicina. Universidad de Valencia.

## Resumen

La estimulación medular eléctrica es una terapia de elección en el tratamiento del dolor crónico severo de origen neuropático o isquémico. En la estimulación medular tónica, es condición necesaria pero no suficiente que las fibras  $A\beta$  correspondientes a los dermatomas del área de dolor sean estimuladas. La localización de dichas fibras estimuladas en los cordones posteriores depende de diversos factores como son el tipo de electrodo, su posición, y los parámetros de programación del neuroestimulador. El objetivo del desarrollo de un modelo de simulación de la neuroestimulación medular es el de suministrar a los profesionales un medio objetivo para optimizar la elección de estos parámetros: tipo y número de electrodos a utilizar, localización en el espacio epidural y programación de la señal eléctrica (definición de los polos activos y duración del impulso). En este estudio se evalúa cómo la distancia entre contactos en un mismo electrodo influye sobre los parámetros calculados por un modelo matemático, realizando el estudio sobre distancias entre 1 y 15 mm. Hemos observado unos resultados similares a otros estudios en cuanto a los umbrales de percepción, pero en lo relativo al área de fibras estimuladas en los Cordones Posteriores el máximo ha sido hallado para una distancia entre contactos de 9 mm de borde a borde, lo que contradice la creencia que hay respecto a que reduciendo la distancia entre polos se aumenta el área de estimulación. Hemos observado igualmente que una mayor distancia entre contactos aumenta las posibilidades de estimulación de raíces dorsales, generalmente no deseada.

## 1. Introducción

La estimulación medular eléctrica (EME) es una técnica utilizada para el tratamiento del dolor crónico severo desde hace más de 50 años. Actualmente unos 34.000 pacientes son tratados al año mediante esta terapia [1]. Existen dos tipos de EME en la actualidad: (i) la basada en la teoría de la puerta de control de Melzack y Wall [2] y aplicada por primera vez por Shealy [3], cuyo efecto es la creación de potenciales de acción en los Cordones Posteriores (CP) de la médula y/o las Raíces Dorsales (RD). Dicha estimulación provoca una sensación en el paciente denominada parestesia y cuya zona debe cubrir los dermatomas correspondientes al dolor en el paciente, y se conoce como Estimulación Medular Tónica. (ii) La estimulación denominada sub-umbral, que no provoca la creación de un potencial de acción y por tanto ninguna sensación en el paciente. Existen diversos tipos de estimulación sub-umbral (alta frecuencia, alta densidad, ráfaga, Differential Target Multiplexed -DTM, etc..) con un número importante de estudios clínicos demostrando su

eficacia, pero no existe en la actualidad ningún mecanismo de acción descrito, haciendo imposible su estudio a partir de modelos matemáticos, puesto que no se conoce ni los elementos nerviosos sobre los que actúa ni su mecanismo de acción [4].

Nuestro modelo se centra en el estudio de diversos parámetros relativos a la estimulación medular tónica, que sigue siendo la más utilizada, y la única de la que disponemos de un modelo de fibra.

En esta investigación hemos estudiado cual es la distancia óptima entre polos en un mismo electrodo situado en la línea media anatómica de la médula, para una polaridad de Doble Cátodo Guardado, considerada la que genera mayor área de fibras estimuladas, en términos de Área de Fibras estimuladas en los Cordones Posteriores [5].

## 2. Material y métodos

Nuestro modelo, como el resto de los publicados por distintos grupos, se basa en dos modelos conectados. El primero es un modelo de Volumen Conductor consistente en la representación tridimensional del segmento de médula que deseamos estudiar [6]. Las dimensiones se han tomado a partir de mediciones reales en pacientes sanos mediante la técnica de Resonancia Magnética Nuclear [7]. En el modelo se incluye además el electrodo epidural responsable de crear un campo eléctrico en la médula, de forma que se pueden establecer las características eléctricas habitualmente utilizadas en la práctica clínica en forma de condiciones de contorno, tal y como se muestra en la Figura 1. Además de los tejidos y del electrodo, se ha incluido un tejido alrededor de los contactos activos que simulan la impedancia de la interfase electrodo-tejido, al igual que se ha hecho en algunos modelos de estimulación cerebral profunda [8], [9].

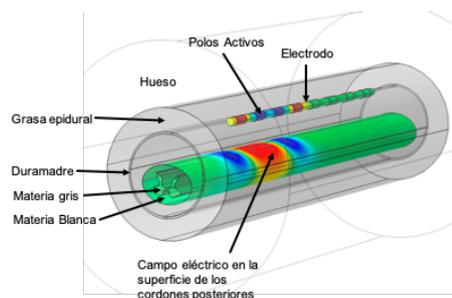


Figura 1. Modelo anatómico 3D en Comsol Multiphysics.

Utilizamos un mallado adaptativo con elementos tetraédricos cuadráticos y 3.2 millones de grados de libertad. En la Figura 2 puede apreciarse el modelo medular.

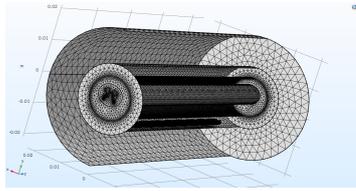


Figura 2. Malla generada en el modelo de conductor volumétrico.

Se calcula mediante el método de los elementos finitos, utilizando el software COMSOL MULTIPHYSICS v.5.3a, el potencial eléctrico como una solución aproximada a la ecuación de Laplace:  $\nabla^2 V = 0$ .

La densidad de corriente  $J(x,y,z)$  se calcula mediante la versión generalizada de la ley de Ohm:

$$J = \sigma * E$$

$$E = -\nabla V_e$$

Siendo  $V_e$  el potencial eléctrico en un punto del volumen conductor,  $E$  el campo eléctrico,  $J$  la densidad de corriente y  $\sigma$  el tensor de conductividad eléctrica.

Las conductividades de los distintos tejidos han sido extraídas de distintas publicaciones [10]-[13]. Se establecen como condiciones de contorno el potencial en los polos del electrodo de estimulación, en este caso como hemos dicho un doble cátodo guardado (+--+).

El modelo considera que, en este tipo de estimulación, dada la baja frecuencia a la que trabajamos, puede considerarse como cuasi-estática y despreciar los efectos capacitivos [14].

A partir de estos resultados se extrae el valor del campo Potencial Eléctrico a lo largo de un axón de los CP, así como en las raíces dorsales. Se exportan los valores para 40 filas de 100 axones a partir de la superficie de los CP, y en cada axón se calcula dicho campo para los nodos de Ranvier correspondientes a una fibra de 12.8  $\mu\text{m}$ , considerándose 65 nodos de Ranvier por fibra. Del mismo modo se exportan los valores del campo potencial para las RD de ambos lados considerando los axones de un diámetro de 15  $\mu\text{m}$ .

Estos datos se procesan en un programa desarrollado por nuestro grupo y funcionando bajo MATLAB v.R2018a basado en el modelo de fibra de MRG (McIntyre, Richardson y Grill) [15] puesto que es uno de los más utilizados en los modelos actuales, y de esta forma determinamos si un axón, con los datos de potencial en los nodos de Ranvier extraídos del conductor volumétrico, genera un potencial de acción, determinando tanto los umbrales de activación como el mapa de fibras estimuladas. En la Figura 3 se aprecia el potencial en los

nodos de Ranvier a partir del modelo MRG, tanto en el caso de no llegar al umbral de generación del potencial de acción (izquierda) como en el caso de generarlo (derecha). En la Figura 4 se puede apreciar el mapa de fibras estimuladas en los CP.

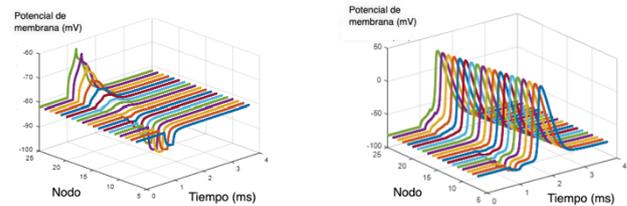


Figura 3. Potencial en nodos de Ranvier para un estímulo sub-umbral y supra-umbral

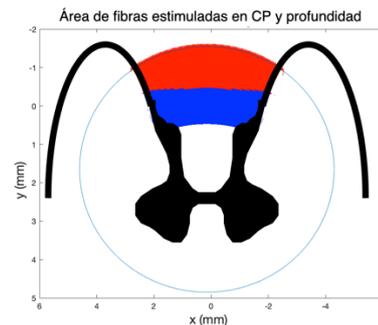


Figura 4. Área de fibras estimuladas en los CP.

De cada simulación extraemos los siguientes parámetros: Umbral de Percepción (Amplitud para la que se activa la primera fibra) bien en CP ( $UP_{CP}$ ) o en RD ( $UP_{RD}$ ), Ratio entre ambas, y el Área de fibras estimuladas en los CP ( $A_{CP}$ ) así como la profundidad de éste área ( $P_{CP}$ ). En realidad, cuando hablamos de área de CP estimulados, dada la baja población de fibras mayores de 12.8  $\mu\text{m}$  en los CP [16] el significado de esta área es que, si se encuentra en ella una fibra de esas características, será “estimulada”.

El parámetro que variamos en esta investigación es la distancia entre los polos del electrodo medido entre los bordes del contacto (Distancia entre Contactos o DEC) tal y como muestra la Figura 5, evaluando los parámetros descritos para una DEC entre 1 y 15 mm, con pasos de 1 mm entre 1 y 8 mm (además del valor de 1.5 mm DEC debido a que existe un electrodo en el mercado con esta medida), y a partir de 10 mm solamente estudiamos 12 y 15 mm DEC porque actualmente no existen electrodos en el mercado con estas distancias. Para todas estas medidas se estudia la posición en línea media anatómica del electrodo, programación de doble cátodo guardado y una duración de impulso de 200  $\mu\text{s}$ .

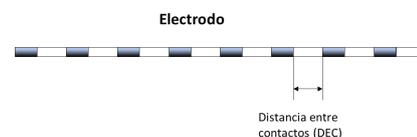
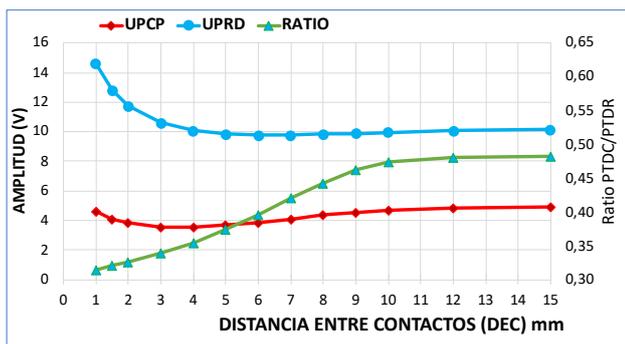


Figura 5: Distancia entre contactos (DEC) en un electrodo de estimulación medular.

El modelo matemático puede calcular el umbral de estimulación (en CP y en RD) para cualquier geometría y programación de la señal eléctrica, pero esta amplitud no es a la que el neuroestimulador va a trabajar habitualmente, puesto que en ese caso no se cubriría la zona deseada. Por ello se introduce el Umbral de Molestia (UM), que es el máximo valor al que puede programarse la amplitud sin que la parestesia se convierta en una sensación molesta para el paciente. Dicha amplitud es necesaria para el cálculo del Área de fibras estimuladas en los CP, uno de los parámetros más importantes a la hora de comparar distintas geometrías y programaciones. Prácticamente todas las investigaciones que utilizan simulaciones utilizan la amplitud del UM como amplitud del estímulo para el cálculo de  $A_{CP}$ , y se establece como 1.4 veces el Umbral de Percepción (ya que es el valor deducido a partir de estudios clínicos en pacientes). Lo que difiere es si se toma el Umbral de Percepción en los CP o en las RD. Algunos autores utilizan siempre  $UP_{RD}$  para calcular el umbral de molestia, independientemente del valor de  $UP_{CP}$ . En este estudio se ha decidido tomar el menor de ellos porque en general hemos observado que los pacientes refieren la parestesia dolorosa en la misma zona de inicio de la estimulación en el umbral de percepción, y en muchos casos la altura metamérica del cátodo resulta incompatible con una estimulación en las raíces dorsales. Esta hipótesis respecto al cálculo de la amplitud de la simulación puede cambiar por completo los resultados, como se verá más adelante.

### 3. Resultados

Se ha calculado para las distancias entre bordes de los contactos de 1 mm hasta 15 mm los parámetros que nos proporciona el modelo:  $UP_{CP}$ ,  $UP_{RD}$ , Ratio entre ambos,  $A_{CP}$  para una amplitud igual a 1.4 veces el menor umbral de percepción (en CP o en RD) y  $P_{CP}$ , con los diámetros de fibra descritos anteriormente.

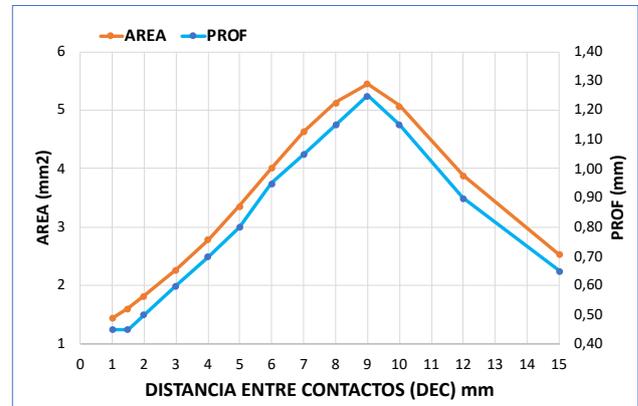


**Figura 6.** Variación de los Umbrales de Percepción y de la ratio entre ambos en función de la distancia entre contactos

En cuanto al  $UP_{CP}$  observamos, tal y como muestra la Figura 6, un mínimo para 4 mm de DEC de 3.57 V. En cuanto al  $UP_{RD}$ , el mínimo está para una DEC de 6 mm (9.78 V) y se mantiene hasta 15 mm de DEC. Ambas posiciones presentan un patrón similar salvo en el caso de valores de DEC menores de 7 mm, donde el  $UP_{RD}$  es muy superior,

haciendo imposible la estimulación de Raíces Dorsales en la posición medial para una DEC de 1 mm.

La ratio  $UP_{CP}/UP_{RD}$  para la posición central muestra un crecimiento constante entre 1 y 15 mm de DEC (desde 0.31 hasta 0.48) aunque la curva se aplana a partir de 10 mm DEC.



**Figura 7.** Variación del Área de Fibras estimuladas en los CP y de la Profundidad en función de la distancia entre contactos

En cuanto a  $A_{CP}$ , parámetro que consideramos fundamental para la optimización de la estimulación, el comportamiento que observamos es un aumento de dicha área desde el valor para 1 mm de DEC (1.4 mm<sup>2</sup>) hasta un máximo para 9 mm de DEC (5.1 mm<sup>2</sup>) y un descenso posterior hasta los 15 mm de DEC (2.5 mm<sup>2</sup>), tal y como se muestra en la Figura 7. Esto significa que la diferencia de área de fibras estimuladas con un electrodo de 9 mm de DEC es un 350% mayor que para 1 mm de DEC. El comportamiento de la profundidad de dicha área es similar, yendo desde 0.45 mm para 1 mm DEC a 1.15 mm para 9 mm de DEC.

### 4. Discusión

Desde la publicación de las investigaciones de Manola [17] se ha dado por supuesto que el área de fibras estimuladas en los Cordones Posteriores era inversamente proporcional a la distancia entre polos activos. Esto se debe a que Manola siempre realiza los cálculos de área con una amplitud 1.4 veces el  $UP_{DR}$ , independientemente del valor del  $UP_{CP}$ . Dado que este valor crece exponencialmente para valores cercanos a 1 mm de distancia entre contactos, las amplitudes utilizadas para valores de DEC cercanas a 1 mm son muy superiores a las que nosotros utilizamos, resultando áreas (que son proporcionales a la amplitud de la simulación) muy superiores a las halladas por nosotros.

Sin embargo, si consideramos que el umbral de molestia se debe a una sobreexcitación de fibras tanto en las RD como en los CP, resulta un área máxima de activación de fibras para una DEC de 9 mm.

Otra consecuencia del aumento de la DEC es la mayor facilidad para activar RD (efecto en general no deseado) tal y como refleja la variación de la ratio entre umbrales.

Viendo los resultados resulta paradójico que en los últimos años se haya ido reduciendo la distancia entre contactos en los electrodos disponibles en el mercado. En aquellos

estimuladores en lo que puede definirse la corriente entre polos de forma independiente esto se explica porque el sistema de barrido que utilizan necesita una distancia mínima entre contactos para ser efectivo [18], pero resulta difícil de explicar en sistemas en que la corriente se reparte en función de la resistencia entre polos (independientemente de que se basen en un generador de corriente o de potencial).

## 5. Conclusiones

Creemos firmemente que el uso de modelos matemáticos de simulación es una herramienta muy potente para el análisis y comparación de distintas configuraciones de estimulación medular. Sin embargo, es necesario tener muy claro que, aunque pueda parecer un método perfectamente objetivo, presenta limitaciones a tener en cuenta. Las primeras se refieren al hecho de modelizar un fenómeno físico, lo que entraña necesariamente una simplificación del fenómeno. Pero en este estudio hemos visto que además las hipótesis de trabajo, como en este caso la elección de la amplitud de simulación, puede llevar a conclusiones opuestas. Es necesario por tanto ser muy meticuloso a la hora de analizar bajo qué hipótesis se efectúan los cálculos.

Con respecto al estudio de la distancia óptima entre polos, podemos concluir que la creencia de que una menor distancia implica una mayor área de fibras estimuladas en los CP, está basada en un artículo cuya hipótesis de trabajo no son las únicas posibles. Esto ha provocado que durante años se haya tendido a comercializar electrodos con los polos más cercanos, mientras que partiendo de otras hipótesis de trabajo las conclusiones serían que una distancia de 9 mm entre polos crearía la mayor superficie de estimulación. Hay que tener en cuenta que esta distancia crearía grandes diferencias en la zona estimulada al estar tan distanciados los cátodos, dificultando la localización idónea de la zona de parestesia, de forma que la solución ideal será con toda probabilidad un compromiso entre ambos efectos contrapuestos.

## Referencias

- [1] Thomson, S. Spinal Cord Stimulation. Its Role in Managing Chronic Disease Symptoms. 2019. [https://www.neuromodulation.com/assets/documents/Fact\\_Sheets/fact\\_sheet\\_spinal\\_cord\\_stimulation.pdf](https://www.neuromodulation.com/assets/documents/Fact_Sheets/fact_sheet_spinal_cord_stimulation.pdf)
- [2] Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965; 150:971-9.
- [3] Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg*. 1967 Jul-Aug; 46(4):489-91
- [4] Capogrosso M, Lempka SF. A computational outlook on neurostimulation. *Bioelectron Med*. 2020;6:10
- [5] Durá J.L., Solanes C., De Andrés J., Saiz J. Computational Study of the Effect of Electrode Polarity on Neural Activation Related to Paresthesia Coverage in Spinal Cord Stimulation Therapy. *Neuromodulation* 2019; 22: 269–279
- [6] Plonsey, R. “Volume Conductor Theory.” *The Biomedical Engineering Handbook: Second Edition*. Ed. Joseph D. Bronzino. Boca Raton: CRC Press LLC, 2000
- [7] Fradet L, Arnoux PJ, Ranjeva JP, Petit Y, Callot V. Morphometrics of the entire human spinal cord and spinal canal measured from in vivo high-resolution anatomical magnetic resonance imaging. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Feb 15;39(4): E262-9
- [8] Butson CR, Cooper SE, Henderson JM, McIntyre CC. Patient-specific analysis of the volume of tissue activated during deep brain stimulation. *Neuroimage*. 2007 Jan 15;34(2):661-70
- [9] Butson CR, Maks CB, McIntyre CC. Sources and effects of electrode impedance during deep brain stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(2):447-54
- [10] Struijk JJ, Holsheimer J, van Veen BK. *Analysis of Dorsal Column Stimulation*. Engineering in Medicine and Biology Society, 1988. Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE
- [11] Holsheimer J. Computer modelling of spinal cord stimulation and its contribution to therapeutic efficacy. *Spinal Cord* 1998;36:531-540
- [12] Arle JE, Carlson KW, Mei L, Shils JL. Modeling Effects of Scar on Patterns of Dorsal Column Stimulation. *Neuromodulation* 2014; 17: 320–333
- [13] Ladenbauer J, Minassian K, Hofstoetter US, Dimitrijevic MR, Rattay F. Stimulation of the human lumbar spinal cord with implanted and surface electrodes: a computer simulation study. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2010; 18(6):637-45
- [14] Bossetti CA, Birdno MJ, Grill WM. Analysis of the quasi-static approximation for calculating potentials generated by neural stimulation. *J. Neural Eng*. 5 (2008) 44–53
- [15] McIntyre CC, Richardson AG, Grill WM. Modeling the excitability of mammalian nerve fibers: influence of afterpotentials on the recovery cycle. *J Neurophysiol*. 2002;87(2):995-1006
- [16] Feirabend HK, Choufoer H, Ploeger S, Holsheimer J, van Gool JD. Morphometry of human superficial dorsal and dorsolateral column fibres: significance to spinal cord stimulation. *Brain*. 2002; 125(Pt5): 1137-49
- [17] Manola L, Holsheimer J, Veltink PH, Bradley K, Peterson D. Theoretical investigation into longitudinal cathodal field steering in spinal cord stimulation. *Neuromodulation*. 2007;10(2):120-32
- [18] Oakley J, Varga C, Krames E, Bradley K. Real-Time Paresthesia Steering Using Continuous Electric Field Adjustment. Part I: Intraoperative Performance. *Neuromodulation*. 2004;7(3):157-67