

# Predicción de la activación neuronal en estimulación tónica en la terapia de EME: uso de modelos 3D de médula espinal personalizados al paciente frente a modelos generalizados

C. Solanes<sup>1</sup>, J. L. Durá<sup>1</sup>, M. A. Canós<sup>2</sup>, J. De Andrés<sup>3</sup>, L. Martí-Bonmatí<sup>4</sup>, J. Saiz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ci2B, Universitat Politècnica de València, Valencia, España, [carsogal@etsii.upv.es](mailto:carsogal@etsii.upv.es)

<sup>2</sup> Unidad del Dolor, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España, [canos\\_marver@gva.es](mailto:canos_marver@gva.es)

<sup>3</sup> SART, Hospital General de Valencia, Valencia, España, [deandres\\_jos@gva.es](mailto:deandres_jos@gva.es)

<sup>4</sup> Departamento de Radiología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España, [marti\\_lui@gva.es](mailto:marti_lui@gva.es)

## Resumen

*La terapia de Estimulación de Médula Espinal (EME) es una técnica utilizada para el tratamiento del dolor crónico. En estimulación tónica, el objetivo es estimular las fibras sensitivas A $\beta$  que se encuentran en los cordones posteriores de la médula espinal. Esta estimulación produce una sensación de parestesia que bloquea la señal del dolor. Sin embargo, el 35% de los pacientes perciben una estimulación molesta, pues los cambios posturales, la migración de los electrodos o una incorrecta posición de los mismos produce cambios en la parestesia. En los últimos 40 años se han desarrollado modelos computacionales de médula espinal generalizados que permiten entender mejor el efecto de los parámetros de estimulación y de la geometría de los electrodos en la activación neuronal. Pero, el avance hacia una medicina personalizada obliga a desarrollar modelos computacionales personalizados al paciente para optimizar la estimulación de forma individual. Para conocer las ventajas de usar un modelo personalizado frente a uno generalizado, en este estudio se ha comparado la predicción de la activación neuronal y de los parámetros de estimulación que se obtiene de ambos modelos con un caso real. Los resultados muestran que el modelo personalizado predice de forma más aproximada la activación neuronal y, por tanto, el efecto de la estimulación en un paciente. Por tanto, el uso de modelos personalizados podría suponer en un futuro la mejora de la eficacia de la terapia, pues se podría optimizar la programación y la posición de los electrodos antes del implante del sistema de EME.*

## 1. Introducción

La terapia de Estimulación de Médula Espinal (EME) es un tratamiento mínimamente invasivo que se utiliza para reducir la intensidad, la frecuencia y la duración del dolor que sienten los pacientes que sufren dolor crónico neuropático [1]. Esta terapia consiste en aplicar corriente eléctrica en las estructuras nerviosas de la médula espinal (las fibras de los cordones posteriores (DC, por sus siglas en inglés) y de las raíces dorsales (DR, por sus siglas en inglés)) a través de unos electrodos que se implantan en el espacio epidural y que se conectan a una batería [2].

La estimulación más usada y que mayor evidencia ha dado a la eficacia clínica de la terapia de EME es la estimulación tónica [3]. Los mecanismos de acción en los cuales se basa su efecto clínico se conocen desde 1965, cuando Melzack y Wall plantearon la “teoría de la puerta control del dolor” [4]. Esta teoría explica que, cuando se estimulan las fibras aferentes sensitivas A $\beta$  grandes, hay una “puerta” que se cierra impidiendo que las señales de dolor lleguen al

cerebro produciendo, además, una sensación de hormigueo (parestesia) en los dermatomas estimulados [4]. Estas fibras se encuentran tanto en los DC como en las DR. Sin embargo, como en los DC se puede activar todos los dermatomas de un nivel vertebral, el objetivo de la terapia de EME se centra en maximizar la activación neuronal en los DC [2], [5].

Aunque la tasa de éxito de la terapia de EME se encuentra entre el 62% y el 84% (dependiendo de la condición de dolor crónico) [6], el 35% de los pacientes sufren los efectos secundarios de la estimulación tónica, como la pérdida de parestesia en los dermatomas dolorosos, la aparición de shocks eléctricos o la neuralgia intercostal [7]. Por tanto, existe una necesidad de aumentar la precisión a la hora de programar los electrodos y de posicionarlos adecuadamente para minimizar los efectos secundarios.

Durante los últimos 40 años, el desarrollo de modelos computacionales generalizados ha permitido estudiar el efecto de los parámetros de estimulación (frecuencia, anchura de pulso, amplitud y polaridad) sobre la activación neuronal [8]. Sin embargo, en cada nivel vertebral, el tamaño y la forma de la médula espinal y del canal espinal, la posición relativa de la médula espinal en el canal espinal y la cantidad de líquido cefalorraquídeo (CSF, por sus siglas en inglés) entre la localización epidural de los electrodos y las fibras nerviosas de los DC varía en cada paciente [9]. Dado que estos parámetros geométricos influyen en la activación de las fibras, actualmente se están desarrollando modelos computacionales personalizados, que parecen predecir umbrales de estimulación que se aproximan mejor a los valores clínicos [10].

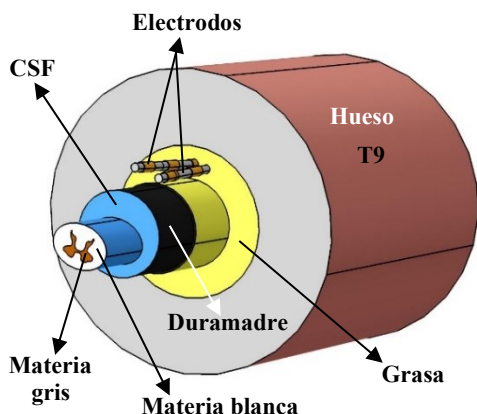
Con el objetivo de estudiar la precisión en la predicción de la activación neuronal y las ventajas de modelizar de manera más detallada o general la médula espinal, en este trabajo se compara los resultados obtenidos de un modelo personalizado y un modelo generalizado con los de un caso clínico.

## 2. Metodología

### 2.1. Modelo de médula espinal generalizado

El modelo generalizado, desarrollado por nuestro grupo [11], se compone de los siguientes tejidos: materia gris, materia blanca, CSF, grasa y hueso (ver Figura 1). El

modelo incluye dos electrodos percutáneos en el espacio epidural (grasa), con la interfase electrodo-tejido en los polos activos. La posición de los electrodos se aproxima a su posición real en el paciente de este estudio. Cada estructura tiene asignada la conductividad eléctrica correspondiente [11].



**Figura 1.** Modelo conductor volumétrico generalizado de la médula espinal desarrollado en COMSOL Multiphysics [11]. CSF: líquido cefalorraquídeo.

La geometría se basa en valores medios de los parámetros geométricos, obtenidos a partir de resonancias magnéticas de alta resolución *in vivo* de médulas espinales humanas [12], correspondientes al nivel vertebral T9, nivel donde el paciente de este estudio recibía la estimulación eléctrica.

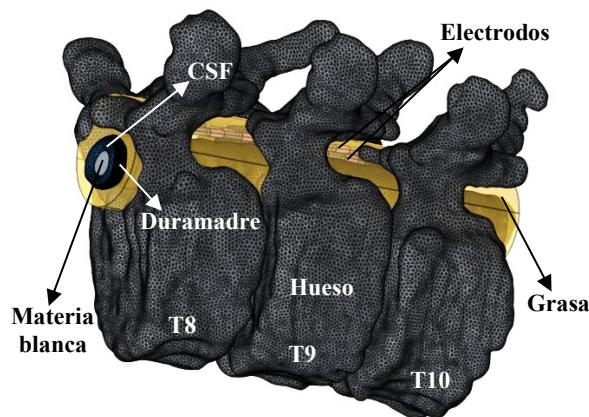
### 2.2. Modelo de médula espinal personalizado al paciente

Para obtener las estructuras anatómicas de la médula espinal del paciente hemos utilizado resonancias magnéticas de alta resolución (T2\* y T1\*). Con el software *Spinal Cord Toolbox (SCT)* [13], se ha segmentado automáticamente la materia blanca y el CSF. El hueso se ha segmentado manualmente usando el software Seg3D. Estas tres segmentaciones se han importado a COMSOL Multiphysics. La duramadre se ha incluido en COMSOL Multiphysics como una capa de 0.3 mm que envuelve el CSF; y la grasa como un cilindro que cubre todo el espacio epidural. La materia gris no se incluye en el modelo para reducir el coste computacional, ya que se ha demostrado que la materia gris no afecta a la distribución del campo eléctrico [14]. El modelo considera tres niveles vertebrales distintos, desde T8 hasta T10 (ver Figura 2), que es donde el paciente real tiene los electrodos implantados. Los electrodos percutáneos se sitúan en el espacio epidural, en la misma posición donde los tiene el paciente de este estudio.

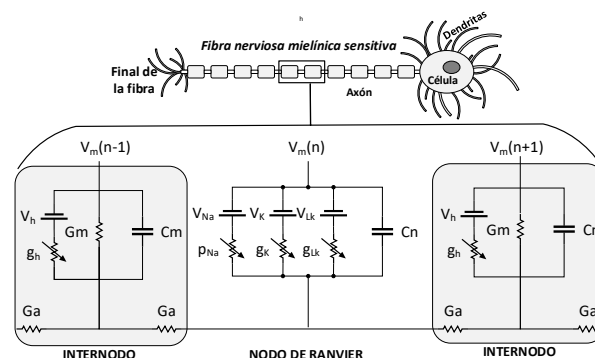
### 2.3. Modelo de fibra nerviosa sensitiva mielínica

El modelo de fibra que se ha utilizado y programado en MATLAB es una combinación de dos modelos: el modelo de Wesslink [15], que contiene la dinámica de membrana correspondiente al de una fibra sensitiva mielínica humana en los nodos de Ranvier; y el modelo B de McIntyre, Richardson and Grill (MRG) [16], que modeliza de forma más realista los internodos, pues se consideran como aislantes imperfectos, es decir, se tiene en cuenta las

pérdidas de corriente. El esquema eléctrico equivalente se puede observar en la Figura 3.



**Figura 2.** Modelo conductor volumétrico personalizado al paciente, desarrollado en COMSOL Multiphysics. CSF: líquido cefalorraquídeo.



**Figura 3.** Esquema eléctrico del modelo de fibra nerviosa sensitiva.

Aplicando la ley de Kirchhoff, se obtiene una ecuación diferencial para los nodos de Ranvier (ecuación (1)), y una ecuación diferencial para los internodos (ecuación (2)):

$$\frac{dV_{m,n}}{dt} = \frac{1}{C_n} [G_a(V_{m,n-1} - 2V_{m,n} + V_{m,n+1} + V_{e,n-1} - 2V_{e,n} + V_{e,n+1}) - \pi d I_{ion,n}] \quad (1)$$

$$\frac{dV_{m,n}}{dt} = \frac{1}{C_m} [G_a(V_{m,n-1} - 2V_{m,n} + V_{m,n+1} + V_{e,n-1} - 2V_{e,n} + V_{e,n+1}) - G_m(V_n - V_{rest})] \quad (2)$$

Siendo  $V_m$  el potencial de membrana,  $V_e$  el potencial extracelular,  $n$  el compartimento a analizar,  $C_n$  y  $C_m$  las capacidades de la membrana en el nodo y en el internodo respectivamente ( $\mu F$ ),  $I_{ion}$  la suma total de las corrientes iónicas ( $mA$ ),  $G_a$  la conductancia entre los centros de dos compartimentos adyacentes ( $mS$ ) y  $G_m$  la conductancia en los internodos ( $mS$ ). La resolución de las ecuaciones diferenciales permite calcular el potencial de acción y determinar si una fibra queda activada o no ante un estímulo eléctrico.

### 2.4. Parámetros de salida del modelo

Se calculan los siguientes parámetros para comparar cuantitativamente los resultados de los modelos [11]:

- *Umbral de percepción (PT)*. Voltaje necesario para activar las fibras Aβ de 12.8 μm de diámetro en los DC (PT<sub>DC</sub>) o de 15 μm en las DR (PT<sub>DR</sub>). Expresado en V; corresponde al potencial programado en un polo del electrodo con respecto a una referencia remota.
- *Umbral de molestia (DT)*. Voltaje a partir del cual la estimulación es molesta. Se define como 1.4\*PT.
- *Área de activación (AA)*. Máxima área de fibras nerviosas de 12.8 μm de diámetro que se activan en los DC en DT, en un corte transversal de la médula.
- *Profundidad de activación (PA)*. Máxima distancia longitudinal en un corte transversal de la médula en la que fibras nerviosas de 12.8 μm de diámetro han sido activadas en los DC en DT.
- *Ratio de reclutamiento (R<sub>DC/DR</sub>)*. Ratio entre PT<sub>DC</sub> y PT<sub>DR</sub>.

### 3. Resultados

La paciente de este estudio es una mujer de 47 años diagnosticada de síndrome de cirugía de espalda fallida; presentaba dolor crónico en el miembro inferior y las lumbares del lado izquierdo (ver Figura 4(C)). Los parámetros de estimulación aplicados para cubrir con parestesia los dermatomas dolorosos son: anchura de pulso de 300 μs, frecuencia de 50 Hz, amplitud de 2.2 mV y, como polaridad, cátodo guardado transverso (CGT) en los polos 5(+) 6(-) 7(+) y 14(+) (ver Figura 4(A)).

Con los modelos de médula espinal generalizado y personalizado al paciente, se ha calculado la distribución del campo eléctrico en la superficie de los DC (ver Figura 4(A)), se ha simulado la activación neuronal en los DC (ver Figura 4(B)) y se ha calculado los parámetros de estimulación tras aplicar un estímulo rectangular de 300 μs de duración. Los resultados obtenidos se pueden observar en la Tabla 1. En cuanto al PT<sub>DC</sub> y el DT, el modelo generalizado da valores que son aproximadamente 170% superiores a los valores del caso real (4.28 y 6 mV frente a 1.6 y 2.2 mV, respectivamente), mientras que el modelo

Fuente	PT <sub>DC</sub> (V)	PT <sub>DR</sub> (V)	DT (V)	R <sub>DC/DR</sub>	AA (mm <sup>2</sup> )	PA (μm)
Paciente real	1.6	-	2.2	-	-	-
Modelo generalizado	4.28	9.1	6	0.47	1.46	450
Modelo personalizado	1.52	3.2	2.1	0.475	1.32	398

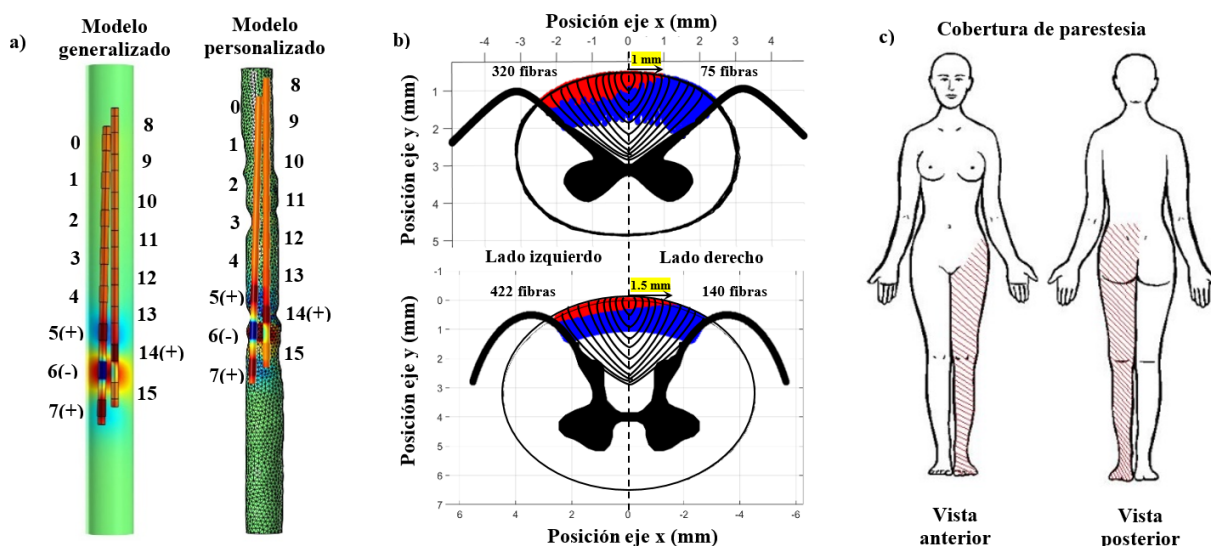
**Tabla 1.** Parámetros de evaluación obtenidos del paciente real, del modelo generalizado y del modelo personalizado.

personalizado solo muestra un 5% de diferencia (1.52 y 2.1 mV frente a 1.6 y 2.2 mV).

PT<sub>DR</sub> también es superior en el modelo generalizado (184% mayor que el modelo personalizado). Sin embargo, solo existe una diferencia del 1% entre ambos modelos al

calcular R<sub>DC/DR</sub>. AA y AD son valores que no se pueden obtener clínicamente. En este caso, ambos modelos dan resultados similares, aunque los valores del modelo generalizado también son superiores al modelo personalizado: un 10.6% en AA (1.46 frente a 1.32 mm<sup>2</sup>) y un 13% en AD (450 frente a 398 μm).

Si observamos el número de fibras activadas en cada lado de los DC en ambos modelos (ver Figura 4(B)), el modelo personalizado activa 75 fibras del lado derecho, llegando hasta las fibras que se encuentran a 1 mm de la línea media, mientras que el modelo generalizado activa 140 fibras, llegando a fibras que se encuentran a 1.5 mm de la línea media. Por otra parte, la relación entre las fibras activadas en el lado izquierdo y el lado derecho en el modelo personalizado es de 4.3 (320 frente a 75), mientras que en el modelo generalizado es de 3 (422 frente a 140). Dado que la paciente no reportó sensación de parestesia en el lado derecho del cuerpo, es probable que la mayor parte de la activación se produjera en el lado izquierdo. Por lo tanto, en cuanto a la predicción de la activación neuronal, el modelo personalizado parece aproximarse mejor a la realidad que el modelo generalizado.



**Figura 4.** a) Segunda derivada del potencial eléctrico en la superficie de los DC. b) Activación neuronal en los DC obtenidos del modelo personalizado al paciente y del modelo generalizado. c) Cobertura de parestesia en la paciente de este estudio.

#### 4. Discusión y conclusiones

En este trabajo se ha comparado la precisión en la predicción de la activación neuronal mediante un modelo de médula espinal personalizado al paciente frente a un modelo generalizado.

Los resultados muestran que el modelo personalizado predice umbrales de estimulación ( $PT_{DC}$  y  $DT$ ) que se aproximan más a los valores clínicos, al igual que Lempka et al. [10]. Por otra parte, la cobertura de parestesia de la paciente de este estudio se encuentra en sus dermatomas dolorosos, es decir, en el lado izquierdo del cuerpo. En este caso, el modelo personalizado predice un menor número de fibras activadas en el lado derecho que el modelo generalizado (casi un 50% menos (75 fibras frente a 140)). Además, el número de fibras activadas en el lado izquierdo es 4 veces mayor que en el lado derecho, mientras que en el modelo generalizado es 3 veces mayor. Por tanto, el modelo personalizado también parece ser más preciso en el sentido de poder predecir dónde va a notar el paciente la estimulación, es decir, la sensación de hormigueo.

En cuanto a los parámetros  $AA$ ,  $AD$  y  $R_{DC/DR}$ , la diferencia máxima observada entre los valores obtenidos con el modelo el personalizado y el modelo generalizado es del 13%. Este resultado también es importante pues, cuando el objetivo es estudiar el efecto de los parámetros de estimulación o de los parámetros geométricos sobre la activación neuronal de forma genérica o cualitativa, un modelo generalizado ofrece la ventaja de tener un coste computacional bajo, por lo que su uso permitiría trabajar más rápidamente que con un modelo personalizado.

Según los resultados, un modelo personalizado demuestra ser más preciso a la hora de predecir la activación neuronal y su posible efecto en términos de parestesia que los modelos generalizados. Sin embargo, este estudio solo se ha realizado con un paciente. Para validar esta conclusión, un estudio con un número más elevado de pacientes debería realizarse. Si esta hipótesis resulta ser cierta, entonces los modelos personalizados podrían ayudar a mejorar la cobertura de parestesia en la práctica clínica a través de aplicaciones clínicas futuras como: la optimización de los parámetros de estimulación para seleccionar los dermatomas de interés o la planificación de la posición de los electrodos antes del implante del sistema de EME en cada uno de los pacientes.

#### Referencias

- [1] A. W. Lee and J. G. Pilitsis, "Spinal cord stimulation: indications and outcomes.," *Neurosurg. Focus*, vol. 21, no. 6, pp. 1–6, 2006.
- [2] G. Molnar and G. Barolat, "Principles of cord activation during spinal cord stimulation," *Neuromodulation*, vol. 17, no. SUPPL. 1, pp. 12–21, 2014.
- [3] J. Caylor et al., "Spinal cord stimulation in chronic pain: evidence and theory for mechanisms of action," *Bioelectron. Med.*, vol. 5, no. 1, pp. 1–41, 2019.
- [4] R. Melzack and P. D. Wall, "Pain Mechanisms: A New Theory," *Science (80-. )*, vol. 150, no. 3699, pp. 971–979, 1965.
- [5] J. Holsheimer, "Which neuronal elements are activated directly by spinal cord stimulation," *Neuromodulation*, vol. 5, no. 1, pp. 25–31, 2002.
- [6] T. Cameron, "Safety and efficacy of spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain: A 20-year literature review," *J. Neurosurg.*, vol. 100, no. 3 SUPPL., pp. 254–267, 2004.
- [7] J. C. Kleiber, B. Marlier, M. Bannwarth, E. Theret, P. Peruzzi, and F. Litre, "Is spinal cord stimulation safe? A review of 13 years of implantations and complications," *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 172, no. 11, pp. 689–695, 2016.
- [8] R. Vallejo, K. Bradley, and L. Kapural, "Spinal Cord Stimulation in Chronic Pain," *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 42, no. 14, pp. S53–S60, 2017.
- [9] R. M. Levy, "Anatomic considerations for spinal cord stimulation," *Neuromodulation Technol. Neural Interface*, vol. 17, pp. 2–11, 2014.
- [10] S. F. Lempka, H. J. Zander, C. J. Anaya, A. Wyant, J. G. Ozinga, and A. G. Machado, "Patient-Specific Analysis of Neural Activation During Spinal Cord Stimulation for Pain," *Neuromodulation Technol. Neural Interface*, vol. 2019, 2019.
- [11] J. L. Durá, C. Solanes, J. De Andrés, and J. Saiz, "Computational Study of the Effect of Electrode Polarity on Neural Activation Related to Paresthesia Coverage in Spinal Cord Stimulation Therapy," *Neuromodulation*, vol. 22, no. 3, pp. 269–279, 2019.
- [12] L. Fradet, P. J. Arnoux, J. P. Ranjeva, Y. Petit, and V. Callot, "Morphometrics of the entire human spinal cord and spinal canal measured from in vivo high-resolution anatomical magnetic resonance imaging," *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 39, no. 4, pp. E262–E269, 2014.
- [13] B. De Leener, J. Cohen-Adad, and S. Kadoury, "Automatic Segmentation of the Spinal Cord and Spinal Canal Coupled with Vertebral Labeling," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 34, no. 8, pp. 1705–1718, 2015.
- [14] J. J. Struijk, J. Holsheimer, B. K. van Veen, and H. B. K. Boom, "Epidural Spinal Cord Stimulation: Calculation of Field Potentials with Special Reference to Dorsal Column Nerve Fibers," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 38, no. 1, pp. 104–110, 1991.
- [15] W. A. Wesselink, J. Holsheimer, and H. B. K. Boom, "A model of the electrical behaviour of myelinated sensory nerve fibres based on human data," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 37, no. 2, pp. 228–235, 1999.
- [16] A. G. Richardson, C. C. McIntyre, and W. M. Grill, "Modelling the effects of electric fields on nerve fibres: Influence of the myelin sheath," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 38, no. 4, pp. 438–446, 2000.