



TRABAJO FIN DE GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MODELO
DE ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA (DBS)
PARA LA OPTIMIZACIÓN DE LA POSICIÓN DEL
ELECTRODO CON RESPECTO A LA ORIENTACIÓN
DE LAS FIBRAS

Autor: Albert Escamilla Muñoz

Tutor: Francisco Javier Saiz Rodríguez

Cotutora: Carmen Solanes Galbis

Cotutor: Antonio Gutiérrez Martín

Curso Académico: 2020-21



Índice

CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN	
1.1. PARKINSON. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD E INCIDENCIA.....	7
1.1.1. Fisiopatología.....	8
1.1.2. Datos epidemiológicos.....	9
1.2. TERAPIA DBS PARA EL TRATAMIENTO DEL PARKINSON.....	10
1.2.1. Efectos adversos típicos en la terapia DBS-STN.....	12
1.2.2. Modelos computacionales para DBS.....	14
1.3. MOTIVACIÓN.....	14
1.4. OBJETIVO.....	15
CAPITULO 2. METODOLOGÍA.....	15
2.1. DESCRIPCIÓN GENERAL.....	15
2.2. MODELO 3D DEL CONDUCTOR VOLUMÉTRICO.....	16
2.2.1. Anatomía del SNC.....	16
2.2.2. Propiedades eléctricas de los tejidos.....	19
2.2.3. Estructura del modelo en COMSOL.....	20
2.3. MODELO DE FIBRA NERVIOSA.....	22
2.3.1. Modelo B de fibra de RMG.....	22
2.4. TRACTOGRAFÍA.....	26
2.4.1. DTI en resonancia magnética T2.....	26
CAPITULO 3. RESULTADOS.....	28
3.1. VALIDACIÓN DEL MODELO DE CONDUCTOR VOLUMÉTRICO DE DBS.....	28
3.2. EFECTO DE LA ORIENTACIÓN DE FIBRAS SOBRE LA ACTIVACIÓN NEURONAL.....	30
3.3. EFECTO DE LA ORIENTACIÓN DEL ELECTRODO.....	34
3.4. RESULTADOS.....	37
3.4.1. Limitaciones.....	45
CAPITULO 4. CONCLUSIONES	46
4.1. Líneas futuras.....	47
BIBLIOGRAFÍA.....	48
PRESUPUESTO.....	52
ANEXO.....	56



RESUMEN

La estimulación cerebral profunda (DBS, por sus siglas en inglés) es una terapia empleada en el tratamiento de enfermedades neurológicas con trastorno motor, como la enfermedad de Parkinson (EP). La estimulación del núcleo subtalámico (STN) es el procedimiento más común para el tratamiento de la EP y los resultados terapéuticos dependen fundamentalmente en la ubicación quirúrgica precisa de los electrodos en el STN. Aunque la planificación quirúrgica de la posición de los electrodos se realiza en base a imágenes de resonancia magnética del cerebro del paciente, actualmente no se tiene en cuenta la dirección de las fibras en el STN para posicionar el electrodo. Por tanto, el objetivo principal de este trabajo es estudiar cómo la distribución espacial de las fibras influye en la activación neuronal de los tractos adyacentes del STN, con el fin de determinar la orientación idónea del electrodo que permitan activar el número máximo de fibras nerviosas en el área objetivo del STN.

La metodología empleada en este trabajo se basa en el desarrollo de un modelo 3D de DBS en COMSOL Multiphysics para simular la distribución del campo eléctrico al estimular con un electrodo. Para calcular los umbrales de estimulación de las neuronas, se usa el modelo de fibra B de Richardson, McIntyre y Grill (RMG), desarrollado en MATLAB. Posteriormente, se calcula la activación neuronal en fibras posicionadas a 0, 30, 60 y 90° respecto al electrodo. Finalmente, a partir de imágenes de tensor de difusión (DTI), se incluye la tractografía de un paciente real en el modelo 3D de DBS para visualizar tridimensionalmente las fibras residentes y cercanas al STN y se calcula las fibras activadas a diferentes orientaciones del electrodo.

Palabras clave: Estimulación cerebral profunda, DBS, modelo de conductor volumétrico, modelo de fibra nerviosa, núcleo subtalámico, enfermedad de Parkinson, DTI, tractografía, orientación del electrodo, orientación de fibras.



RESUM

L'estimulació cerebral profunda (DBS, per les seues sigles en anglés) és una teràpia emprada en el tractament de malalties neurològiques amb trastorn motor, com la malaltia de Parkinson (EP). L'estimulació del nucli subtalàmic (STN) és el procediment més comú per al tractament de la EP i els resultats terapèutics depenen fonamentalment en la ubicació quirúrgica precisa dels elèctrodes en el STN. Encara que la planificació quirúrgica de la posició dels elèctrodes es realitza sobre la base d'imatges de ressonància magnètica del cervell del pacient, actualment no es té en compte la direcció de les fibres en el STN per a posicionar l'elèctrode. Per tant, l'objectiu principal d'aquest treball és estudiar com la distribució espacial de les fibres influeix en l'activació neuronal dels tractes adjacents del STN, amb la finalitat de determinar l'orientació idònia de l'elèctrode que permeten activar el nombre màxim de fibres nervioses en l'àrea objectiu del STN.

La metodologia ocupada en aquest treball es basa en el desenvolupament d'un model 3D de DBS en COMSOL Multiphysics per a simular la distribució del camp elèctric en estimular amb un elèctrode. Per a calcular els llimars d'estimulació de les neurones, s'usa el model de fibra B de Richardson, McIntyre i Grill (RMG), desenvolupat en MATLAB. Posteriorment, es calcula l'activació neuronal en fibres posicionades a 0, 30, 60 i 90° respecte a l'elèctrode. Finalment, a partir d'imatges de tensor de difusió (DTI), s'inclou la tractografia d'un pacient real en el model 3D de DBS per a visualitzar tridimensionalment les fibres residents i pròximes al STN i es calcula les fibres activades a diferents orientacions de l'elèctrode.

Paraules clau: Estimulació cerebral profunda, DBS, ECP, model de conductor volumètric, model de fibra nerviosa, nucli subtalàmic, malaltia de Parkinson, DTI, tractografia, orientació de l'electrode, orientació de fibres.



ABSTRACT

Deep brain stimulation (DBS) is a therapy used in the treatment of neurological diseases with motor disorders, such as Parkinson's disease (PD). Stimulation of the subthalamic nucleus (STN) is the most common procedure for the treatment of PD and the therapeutic results depend primarily on the precise surgical placement of the electrodes in the STN. Although surgical planning of the electrode position is performed based on magnetic resonance imaging of the patient's brain, the direction of the fibers in the STN is currently not taken into account for electrode positioning. Therefore, the main objective of this work is to study how the spatial distribution of the fibers influences the neuronal activation of the adjacent tracts of the STN, in order to determine the ideal orientation of the electrode to activate the maximum number of nerve fibers in the target area of the STN.

The methodology used in this work is based on the development of a 3D DBS model in COMSOL Multiphysics to simulate the electric field distribution when stimulating with an electrode. To calculate the stimulation thresholds of neurons, the Richardson, McIntyre and Grill (RMG) B-fiber model, developed in MATLAB, is used. Subsequently, neuronal activation is calculated in fibers positioned at 0, 30, 60 and 90° with respect to the electrode. Finally, from diffusion tensor imaging (DTI), the tractography of a real patient is included in the 3D DBS model to three-dimensionally visualize the resident and near STN fibers and the activated fibers at different electrode orientations are calculated.

Key words: Deep brain stimulation, DBS, volumetric conductor model, nerve fiber model, subthalamic nucleus, Parkinson's disease, DTI, tractography, fiber model, electrode orientation, fiber orientation.



DOCUMENTO
MEMORIA

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MODELO DE ESTIMULACIÓN
CEREBRAL PROFUNDA (DBS) PARA LA OPTIMIZACIÓN DE LA POSICIÓN
DEL ELECTRODO CON RESPECTO A LA ORIENTACIÓN DE LAS FIBRAS

ALBERT ESCAMILLA MUÑOZ

CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1. PARKINSON. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD E INCIDENCIA

La enfermedad de Parkinson (EP) es el trastorno neurodegenerativo del movimiento más común. Desde el punto de vista clínico, los signos cardinales característicos son el temblor en reposo, la rigidez, la bradicinesia (lentitud de los movimientos especialmente de los movimientos voluntarios complejos) y la inestabilidad postural, pero el cuadro clínico incluye otros síntomas motores y no motores (NMS) [1].

Aunque la EP se ha definido históricamente como un trastorno del movimiento, los NMS son un aspecto importante del cuadro clínico. Los NMS van desde la disfagia y la sialorrea hasta las alteraciones gastrointestinales, del sueño, sensoriales, cognitivas y neuropsiquiátricas. Los NMS tienden a ser infravalorados por los pacientes y poco investigados por los médicos, sin embargo, si se evalúan correctamente, la mayoría de los pacientes los señalan y tienen un gran impacto en la calidad de vida relacionada con la salud [2].

Desde el punto de vista histológico, en la EP hay una degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (SNc, *substantia nigra pars compacta*) que implica una disminución de la dopamina en los núcleos estriados e inclusiones de proteínas citoplasmáticas conocidas como cuerpos de Lewy, que, aunque no se sepa exactamente por qué se forman estas acumulaciones, están relacionadas con la EP [1,2]. Uno de los principales componentes de los cuerpos de Lewy es la proteína α -sinucleína, que es propensa a plegarse mal, volverse insoluble y formar agregados que se acumulan y forman las inclusiones intracelulares que provocan la degeneración neuronal. La proteína tiende a propagarse a través de las neuronas y este mecanismo de transmisión probablemente sea el causante de la degeneración de las neuronas, entre otros [2]. Se estima que para el momento del diagnóstico ya se han perdido hasta el 60% de las neuronas dopaminérgicas [3,4].

Actualmente no existe cura para esta patología, sin embargo, es posible contar con diferentes tratamientos que permiten aliviar algunos de sus síntomas y enlentecer su curso. Estos tratamientos tienen como premisa contrarrestar los efectos ocasionados por la pérdida de la función dopaminérgica de la sustancia negra (SN) sobre estructuras como el núcleo subtalámico (STN) o globo pálido interno (GPi).

La primera opción para el tratamiento base para una EP temprana es farmacológico [5]. El fármaco más utilizado y eficaz para el tratamiento de los síntomas motores de la EP es la levodopa. El fármaco atraviesa la barrera hematoencefálica y se convierte en dopamina en las neuronas dopaminérgicas restantes de la SNc. Proporciona una mejora significativa de los síntomas, pero también provoca efectos secundarios dopaminérgicos como náuseas e hipertensión, así como somnolencia, confusión, alucinaciones y trastornos del control de los impulsos, y en casos de dosis máximas prolongadas puede desarrollar complicaciones motoras [6]. Actualmente se están investigando otras formulaciones de levodopa para tratar las fluctuaciones motoras, como la infusión subcutánea continua, una formulación inhalada, un profármaco de levodopa y una formulación de levodopa de liberación prolongada [2].

Para una EP avanzada y en edades adultas el tratamiento a seguir es la estimulación cerebral profunda (DBS por sus siglas en ingles), que se basa en el uso de corriente eléctrica directa de alta frecuencia a un objetivo, que comúnmente es el STN (el más utilizado), el GPi o el Tálamo.

1.1.1 Fisiopatología

Es importante conocer con más detalle la fisiopatología de la EP para poder estudiar tanto la causa como el mecanismo de acción que podría intervenir en la regulación de las alteraciones fisiológicas producidas por la EP. Existe una serie de asas neuronales que enlazan los ganglios basales con las regiones corticales de forma somatotópica (correspondencia punto por punto de un área del cuerpo con un área específica del sistema nervioso central) que permite regular la función motora [1].

El núcleo estriado constituye la principal región de entrada de los núcleos basales, en tanto que las principales regiones de salida son el Globo Pálido interno (GPi) y la Sustancia Negra pars reticular (SNr). Las proyecciones entre el cuerpo estriado y el GPi/SNr se dividen en dos vías distintas, una conexión “directa” (D1) y una proyección “indirecta” (D2), a través del GPe intercalado y el STN, que ejercen efectos recíprocos en la vía de salida. La salida del GPi/SNr se dirige en gran medida a los núcleos ventral anterior y ventrolateral del tálamo (VA/VL), que a su vez se proyectan hacia la corteza cerebral. La actividad de los ganglios basales transmite tono inhibitorio a las neuronas talámicas y del tallo cerebral, que a su vez conectan con los sistemas motores de la corteza cerebral y de la médula espinal para regular la función motora (ver FIGURA 1) [1, 2, 7].

Se cree que las vías directa e indirecta tienen acciones opuestas. La activación de la vía directa puede inhibir la actividad del GPi/SNr, desinhibiendo así las interacciones talamocorticales, mientras que la activación de la vía indirecta lo hace al contrario. Las proyecciones dopaminérgicas (D1/D2) a partir de neuronas de la sustancia negra pars compacta (SNc), permiten modular las descargas neuronales estabilizando el circuito de los ganglios basales. Se piensa que la acción neta de dopamina puede ser la resultante de la reducción de la actividad del GPi/SNr, facilitando así la actividad de las neuronas talamocorticales, que mediante la activación de la corteza cerebral facilitan el movimiento [7].

En la enfermedad de Parkinson, hay un agotamiento dopaminérgico que intensifica la descarga de impulsos de las neuronas del Núcleo subtalámico (STN) y el Globo pálido interno (GPi), con lo cual se produce una inhibición excesiva del Tálamo, una disminución de la activación de los sistemas motores corticales y surgen las manifestaciones Parkinsonianas.

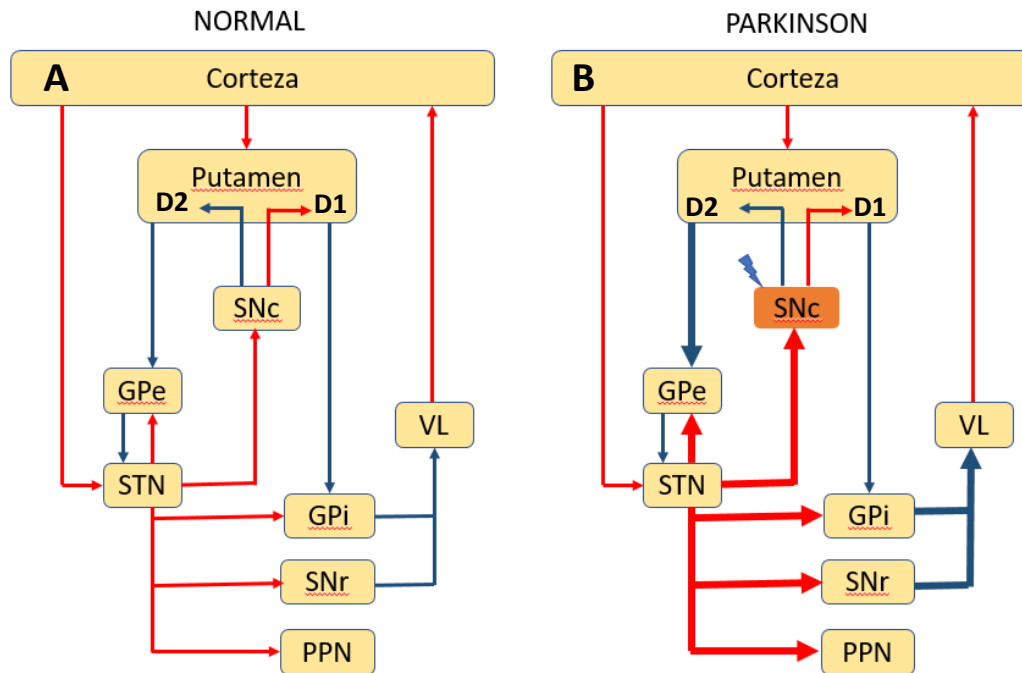


FIGURA 1:Esquema de la organización de los ganglios basales en un paciente normal (A) frente a los de un paciente con EP (B). Las conexiones inhibitorias están marcadas con flechas rojas, las excitatorias con flechas azules. GPe: Glóbulo pálido externo; GPi: Glóbulo pálido interno; SNr: Sustancia negra pars reticular; SNc: Sustancia negra pars compacta; STN: Núcleo subtalámico; VL: Tálamo ventrolateral; PPN: Núcleo pedunculopontino. Imagen modificada del Harrison. Principios de medicina interna [1].

1.1.2. Datos Epidemiológicos

La enfermedad de Parkinson ocupa el segundo lugar entre las enfermedades neurodegenerativas solo después de la enfermedad de Alzheimer [1]. En los países industrializados, la prevalencia estimada de la EP es del 0.3% en la población general y del 1 % en personas mayores de 80 años; se estima que las tasas de incidencia de la EP oscilan entre 8 y 18 por cada 100.000 personas-año [8]. En Europa, las tasas estimadas de prevalencia y de incidencia de la EP oscilan entre 65 y 12.500 por 100.000 y entre 5 y 346 por 100.000 personas-año, respectivamente [9].

Las investigaciones apuntan que las enfermedades neurológicas son actualmente las principales causas de discapacidad, y entre estas, la EP es la enfermedad con mayor índice de crecimiento. La incidencia de la enfermedad aumenta con la edad y como la población mundial está envejeciendo, se supone que, en 2050, el porcentaje de personas mayores de 60 años se habrá duplicado. Además, nuestros hábitos de consumo, o el aumento de la longevidad también influyen en este crecimiento.

La importancia actual de la cirugía en el tratamiento de la EP, se basa en el modelo comentado anteriormente (ver Apartado 1.1.1), el cual anticipó que las lesiones o la estimulación de alta frecuencia del STN o GPi podrían disminuir dicha hiperactividad neuronal y mejorar las características de la EP [1]. Por ello surge la necesidad de investigar sobre la estimulación cerebral profunda para mejorar la calidad de vida de todos aquellos que padecen la enfermedad.

1.2. TERAPIA DBS PARA EL TRATAMIENTO DE PARKINSON

La estimulación cerebral profunda, DBS por sus siglas en inglés, es una terapia neuroquirúrgica para el tratamiento sintomático de trastornos de movimiento. Ha demostrado ser uno de los tratamientos más efectivos y adaptables para trastornos de movimiento y psiquiátricos como son la EP, temblor esencial (TE) o trastorno obsesivo compulsivo (TOC). Además, tiene la ventaja de ser una terapia reversible, por lo que es posible revertir el proceso si aparecen efectos secundarios o el resultado no es el esperado, y se puede modular, ajustando los parámetros de estimulación para hacer una terapia adaptada a cada paciente [10].

La terapia utiliza un neuromodulador implantado, mediante cirugía para suministrar estimulación eléctrica a través de un electrodo colocado previamente en un área específica del cerebro. Los electrodos suelen ser tetrapolares y se puede ajustar la estimulación a uno o varios polos, con distintas frecuencias, intensidades y anchuras de pulso, de manera que se consigue un efecto más adaptado según las necesidades. Se puede ver un ejemplo del implante del electrodo y del neuroestimulador en una operación de DBS en la FIGURA 2.

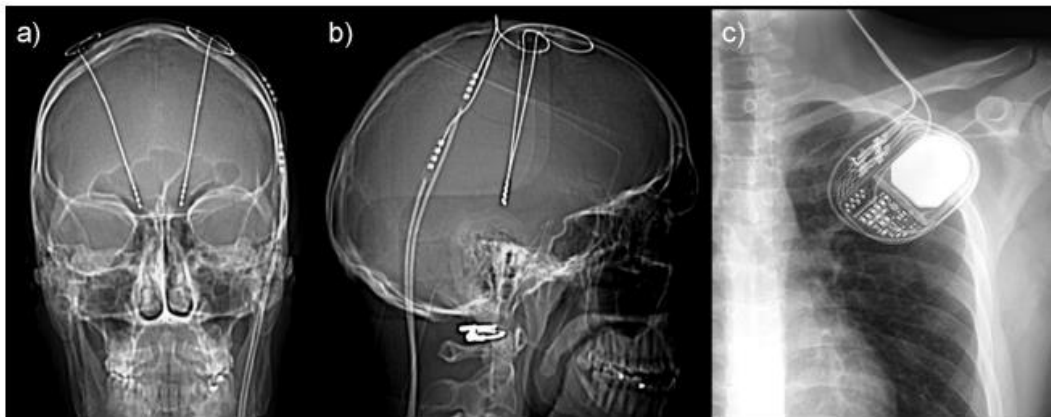


FIGURA 2: Rayos X después de una operación DBS bilateral en el área subtalámica. a) Frontal, b) sagital y c) neuromodulador colocado en la clavícula izquierda [11].

Para estudiar los aspectos clínicos de la DBS es importante entender las diferentes etapas del tratamiento. La cirugía es mínimamente invasiva y tiene como objetivo modular la actividad neuronal cerebral. El procedimiento quirúrgico es descrito por Kramer et al. [5]. Kramer explica que antes de empezar con la cirugía, hay una preparación preoperatoria donde el paciente es evaluado por un especialista en trastornos de movimiento para hacer una buena selección, ya que pacientes con disfunciones cognitivas suelen tener resultados desfavorables [12,13]. Se considera que un paciente es un buen candidato para la cirugía si su estado de salud

es relativamente bueno y el tratamiento médico no está siendo efectivo. El día de la cirugía se le coloca un marco estereotáctico (ver FIGURA 3) siguiendo las directrices del neurocirujano, para fijarlo se inyecta anestésico local en los puntos de fijación de los tornillos y el paciente se mantiene con una sedación consciente por el anestesiólogo durante todo el procedimiento.

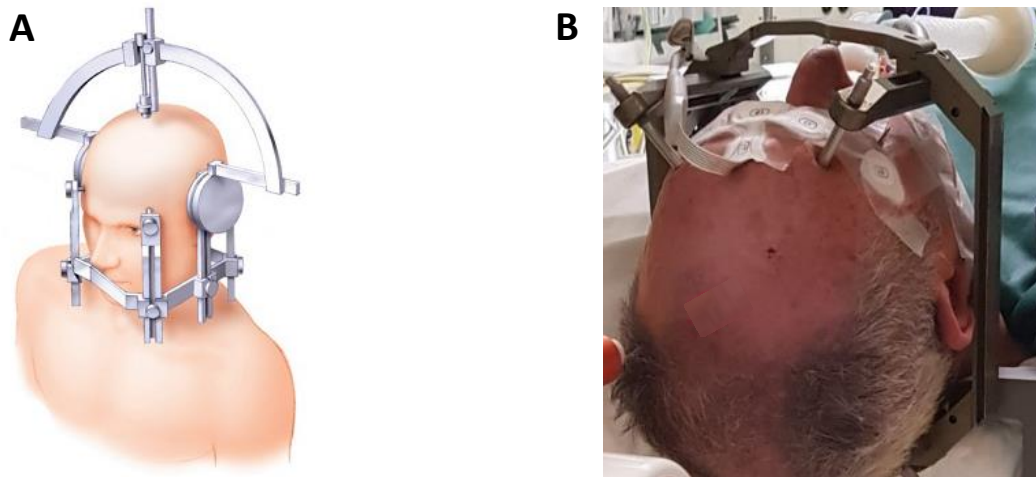


FIGURA 3: A) Esquema de la colocación del marco estereotáctico. B) Foto tomada en una operación DBS del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

La posición de los electrodos de DBS está adelantada por una selección adecuada del objetivo con imágenes de tomografía computarizada (TAC) junto con una resonancia magnética y el cálculo de las coordenadas de la estructura diana (target).

Una vez se ha confirmado la posición target, se implanta el electrodo y se confirma la colocación con fluoroscopia [5], que va seguida, a menudo, de una macroestimulación intraoperatoria para comprobar si hay efectos adversos, de imágenes postoperatorias para confirmar la correcta colocación del electrodo, la implantación de uno o varios generadores y la programación del dispositivo DBS [11]. La implantación del generador de pulso implantable (IPG), y sus respectivos cables (ver), se colocan generalmente de manera subcutánea justo debajo de la clavícula o en la pared abdominal, aunque también hay casos actuales, en mujeres, del implante debajo del parénquima mamario [14].

La estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico (DBS-STN), es una herramienta muy útil, especialmente, para los problemas de fluctuaciones motores, discinesias, algunos NMS y para reducir la dosis de fármacos antiparkinsonianos. Follet KA et al. demostró que el uso de medicaciones decrece más en pacientes que se les ha hecho una DBS de STN frente a los que se han sometido a una DBS de GPi, lo que implica una mejor calidad de vida debido a los efectos secundarios causantes de los fármacos [15]. Tanto el STN como el GPi presentan una actividad eléctrica anómala en la EP, que mediante electroestimulación de alta frecuencia (HFS) puede ser inhibida reduciendo los síntomas causantes. Si bien la HFS reduce los síntomas en ambos targets, es solo en el STN, por el momento, donde la estimulación es más efectiva para tratar la enfermedad [16]. Por ello, el STN es la estructura diana común y preferida para las cirugías de DBS [17].

1.2.1. Efectos adversos típicos en la DBS-STN

La mayoría de los efectos secundarios de la DBS se pueden entender como la propagación de la corriente a regiones cerebrales adyacentes a la zona objetivo. El STN es una estructura muy pequeña con una estrecha relación anatómica con otros núcleos y tractos cerebrales profundos, incluyendo la cápsula interna, la sustancia negra, el núcleo rojo, las fibras del tercer nervio craneal, los campos de Forel (H, H1 y H2), los núcleos talámicos sensoriales, la zona incierta y las fibras cerebelo-rubro-talámicas [18].

Estudios previos que han analizado la ubicación anatómica de los contactos más efectiva, utilizados para la estimulación, muestran varios resultados. Por una parte, la mayoría de investigaciones sugieren que los contactos más efectivos para mejorar los síntomas de la EP deben colocarse en la zona dorso-lateral del STN, donde reside la parte sensoriomotora [19], mientras que la propagación de la corriente a los subsegmentos límbico y asociativo (ver FIGURA 4) puede causar efectos secundarios afectivos y cognitivos no deseados [20]. Por el contrario, otros estudios recomiendan dirigirse a regiones adyacentes como la zona incierta (ZI) o los campos de Forel (H, H1 y H2) [21]. Estas diferencias pueden deberse a las diferentes metodologías tomadas para realizar el estudio, ya que se aplicaron diferentes técnicas de imagen para definir la posición de los electrodos y la anatomía de cada paciente puede tener ligeras diferencias.

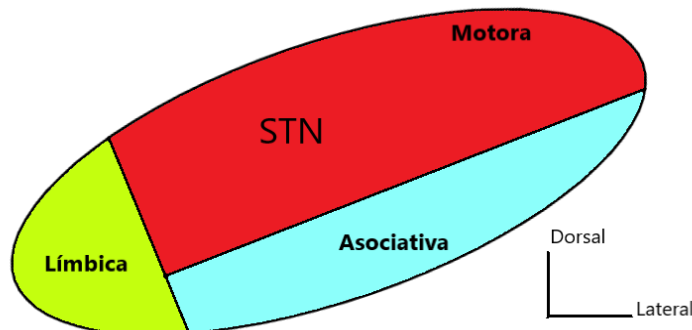


FIGURA 4: Partes del núcleo subtalámico. STN: Núcleo subtalámico.

Los efectos secundarios más comunes de la DBS-STN son los siguientes:

- **Contracciones musculares espásticas:** Los efectos más comunes son las contracciones faciales y son consecuencia de la propagación de la corriente en la capsula interna (CI). En un estudio realizado por McIntyre et al. (2004), se encontró que al modelar el campo eléctrico causado por la DBS-STN, pequeñas desviaciones de la electroestimulación dentro del STN puede estimular los axones de gran diámetro del CI que se extienden fuera de los bordes del núcleo [22].

- **Desviación de la mirada:** Otro efecto típico es la desviación de la mirada causada por la activación de las fibras procedentes del campo ocular frontal. Estas fibras se extienden a la CI a través de tres haces, de los cuales el haz ventral llega hasta el STN que al ser estimulado supone los efectos secundarios oculomotores (reducción de la mirada ipsilateral que a veces progresa a la mirada contralateral) [18].
- **Alteración en el habla:** Se produce en aproximadamente el 25% de los casos de DBS-STN y puede estar causada por la propagación de la corriente hacia la CI o hacia los tractos de fibras palidales y cerebrotalámicas medial y dorsal del STN [23]. Estudios postulan que existe una fuerte correlación entre altos voltajes en el STN del hemisferio izquierdo y el deterioro del habla [24].
- **Discinesia:** La DBS-STN puede inducir a movimientos coreiformes (irregulares, no predictibles y de duración breve) balísticos o distónicos parecidos a los inducidos por levodopa [18]. Estudios indican que las discinesias que se producen durante el periodo inicial de programación del dispositivo indican un buen resultado y que el contacto que induce al efecto es suele ser el más eficaz para la mejora de los síntomas motores [25,26].
- **Deterioro e inestabilidad en la marcha:** La causa del deterioro e inestabilidad en la marcha es multifactorial y, aparte de empeorar a través de la estimulación, también empeoran con la progresión de la enfermedad, con la reducción de fármacos y con el deterioro cognitivo. La inestabilidad postural es la que menos responde a la DBS y parece ser que la DBS-STN perjudica más la estabilidad en el paciente que la DBS-GPi [27].
- **Efectos neuropsiquiátricos agudos:** Se pueden observar signos como apatía, risa alegre, manía aguda y depresión aguda durante o después de la cirugía [18].
- **Depresión:** La apatía y la depresión pueden estar relacionados con un estado hipodopaminérgico como consecuencia de una reducción de medicamentos o con una mala colocación del contacto que haga estimular la sustancia negra [18,28].
- **Trastornos de control de impulsos (TCI):** Se cree que están relacionados con la parte límbica del STN y puede llevar a hipersexualidad, hipomanía, obsesión por la comida o incluso ludopatía [18].
- **Efectos secundarios cognitivos:** Existe mucha controversia en los efectos secundarios cognitivos ya que estudios postulan que puede ser por la penetración del núcleo caudado durante la cirugía [29], otros consideran que se asocia a la estimulación de la zona ventral y medial del STN [30] y otros no encontraron efectos cognitivos perjudiciales de la DBS-STN [31].

Todo ello hace que la terapia sea compleja y que se necesite reducir al máximo los efectos secundarios que provoca para mejorar al máximo la calidad de vida de los pacientes. Por eso surge la necesidad de elaborar modelos computacionales que ayuden a estudiar el efecto de la estimulación para optimizar la terapia de DBS.

1.2.2. Modelos computacionales para DBS

El beneficio de la DBS depende en gran medida de la distribución anatómica de los campos eléctricos que se generan durante la estimulación. Para alcanzar todo el potencial de la terapia es fundamental el conocimiento detallado del campo eléctrico en relación con la anatomía.

Debido a la dificultad para medir la distribución del campo eléctrico in vivo, es necesario el uso de modelos computacionales de elementos finitos que han surgido como una alternativa para el desarrollo de nuevas mejoras en la estimulación [11].

El desarrollo de modelos tridimensionales junto con un modelo de activación neuronal, que simula el comportamiento biofísico de una fibra nerviosa, permite investigar sobre la distribución de un campo eléctrico generado sobre las fibras nerviosas y poder analizar mejor los efectos clínicos de la DBS [17]. Gracias a estos modelos, estudios postulan la respuesta neural a la DBS sobre los tractos adyacentes al STN en desde un modelo electrostático, homogéneo e isotrópico hasta uno que incorpora explícitamente la capacitancia de la interfaz electrodo-tejido, la encapsulación tisular del electrodo y la anisotropía e heterogeneidad tisular basada en el tensor de difusión [32]. Otros ayudan a cuantificar las fibras activadas según si la estimulación se realiza en una zona del STN u otra y poder ver que proyecciones del cerebro se activan [33], e incluso se desarrollan modelos computacionales de fibras nerviosas motoras para examinar los mecanismos biofísicos de la excitabilidad axonal tras un potencial de acción [34].

1.3. MOTIVACIÓN

La posición del electrodo en DBS puede variar de un paciente a otro en función de varios factores, incluido el tamaño del cerebro, la atrofia cerebral y la trayectoria quirúrgica planificada. Las diferencias en la posición del electrodo pueden conducir a un resultado diferente, tanto a nivel motor como a nivel neuropsicológico [35], ya que la estimulación errónea de los tractos que rodean el STN pueden provocar efectos secundarios como parestesia, aducción del ojo ipsilateral y síntomas vegetativos, entre otros [36].

Por tanto, tomar una decisión equivocada y cometer un error grave, puede conducir al fracaso de la terapia, siendo el mayor afectado el paciente ya que se debería someter a reintervenciones quirúrgicas, perdería calidad de vida, etc. Además, la EP es una enfermedad progresiva e incapacitante que conlleva cargas emocionales, económicas y sociales tanto para los pacientes como para sus cuidadores, ya que en fases avanzadas de la EP pierden la autonomía.

Por todo lo mencionado anteriormente, surge la necesidad de elaborar y utilizar modelos computacionales para ayudar al médico a optimizar la terapia de DBS en la práctica clínica. Por ello se ha desarrollado y validado un modelo de estimulación cerebral profunda para ver el efecto de la orientación de las fibras y del electrodo sobre la activación neuronal que ayudará a optimizar la terapia DBS y conocer la repercusión que tiene la colocación del electrodo sobre las fibras de los tractos que conectan el STN y el GPi.

1.4. OBJETIVO

El principal objetivo del trabajo es realizar un modelo tridimensional de conductor volumétrico para simular, de manera realista, el efecto de la estimulación cerebral profunda en el STN sobre la activación de las fibras nerviosas motoras de los tractos adyacentes al STN.

En el trabajo se han llevado a cabo dos objetivos más. El primero es analizar cómo la orientación de las fibras influye en la activación neuronal, y el segundo es estudiar la influencia de la posición del electrodo sobre la activación de las fibras de los tractos involucrados en la regulación motora y poder determinar cuál es la posición del electrodo que maximiza dicha activación de fibras.

Estos dos estudios permitirán determinar la posición idónea del electrodo que permita activar el mayor número de fibras nerviosas motoras, objeto de estudio en la enfermedad de Parkinson.

CAPITULO 2. METODOLOGÍA

2.1. DESCRIPCIÓN GENERAL

La metodología empleada para simular la activación de las fibras motoras de interés cercanas al núcleo subtalámico (STN) al ser sometidas a un campo eléctrico generado por un electrodo de estimulación en la terapia de DBS se muestra en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** Por una parte, se ha desarrollado un modelo de conductor volumétrico del STN (y de las estructuras anatómicas de su alrededor) mediante el programa COMSOL Multiphysics 5.6, que permite calcular mediante el método de elementos finitos (FEM, por sus siglas en inglés) la distribución del campo eléctrico. Por otra parte, se ha implementado en MATLAB R2020a un modelo eléctrico de fibra motora mielínica que calcula el umbral de activación y simula la propagación del potencial de acción.

En primer lugar, se ha utilizado una resonancia magnética T2 de un paciente para segmentar las estructuras de interés, éstas son el STN, los campos de Forel (H, H1 y H2), la zona incierta, el glóbulo pálido interno y los ventrículos. Mediante el software Amira, se ha realizado un remallado de las estructuras para disminuir el gasto computacional y se han incluido al modelo 3D junto con el electrodo. A continuación, se ha utilizado la tractografía por tensor de difusión (DTI), procesada realizando un mapa de colores según la fracción de anisotropía (FA), para la segmentación de las conexiones de interés, es decir, el tracto piramidal y el subtálamo-palidal. Una vez segmentadas, se incorporan al modelo conductor volumétrico y se ha simulado la distribución del campo eléctrico para obtener los valores del potencial eléctrico en los nodos de Ranvier de las fibras nerviosas consideradas en el modelo. Finalmente, estos valores se exportan como variables de entrada al modelo de fibra B de RMG para calcular el umbral de estimulación y el porcentaje de fibras activadas.

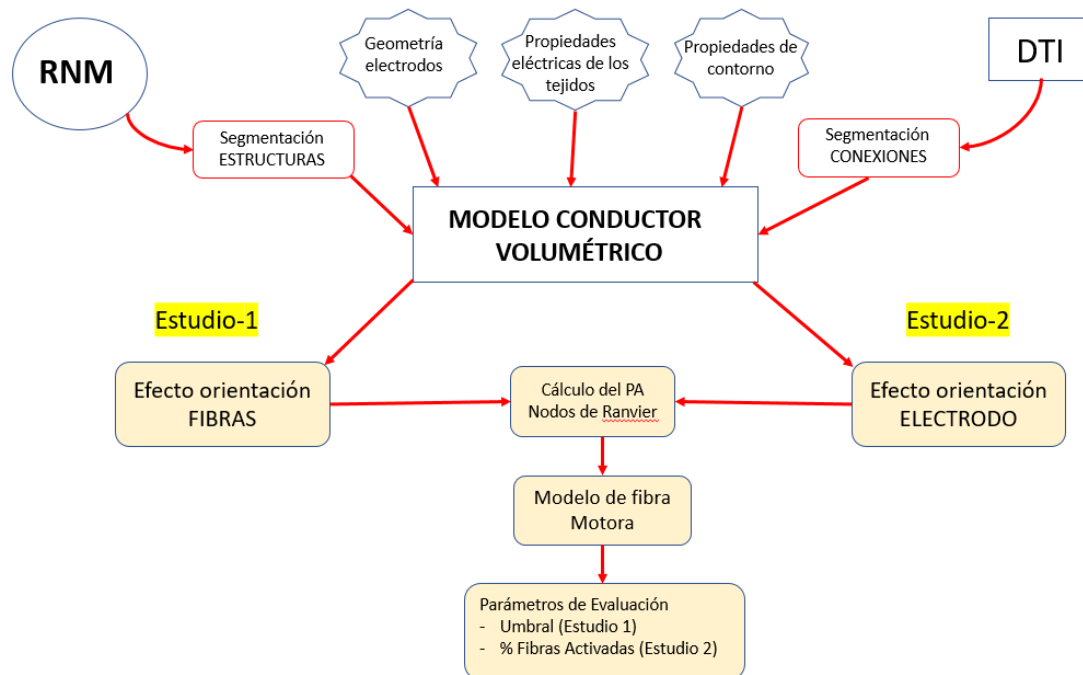


FIGURA 5: Esquema de la metodología empleada para realizar el modelo computacional 3D de DBS y el estudio realizado. RNM: Resonancia magnética. DTI: Imagen por tensor de difusión (tractografía).

En el trabajo se han realizado dos estudios con metodologías diferentes. Por un lado, se ha estudiado el efecto de la orientación de las fibras. Para calcular el efecto de la orientación de las fibras, se simulan fibras posicionadas a 0, 30, 60 y 90° respecto al electrodo, tanto en horizontal como en vertical, y se calculan sus umbrales con el fin de analizar el efecto de la orientación de las fibras sobre la activación neuronal. Por otro lado, para calcular el efecto de la orientación del electrodo éste se ha colocado a diferentes ángulos estudiando el efecto que tiene sobre la activación de las fibras motoras sobre las conexiones de interés y calculando el porcentaje de fibras activadas de cada conexión en cada una de las posibles orientaciones del electrodo y poder ver cuál es la posición óptima del electrodo.

2.2. MODELO 3D DEL CONDUCTOR VOLUMÉTRICO

2.2.1. Anatomía del SNC

Las estructuras anatómicas del cerebro que se han incorporado al modelo son: el núcleo subtalámico (STN), como target del electrodo, los ventrículos, el glóbulo pálido interno (GPi), la zona incierta (ZI) y el área de Forel, que comprende los campos H, H1 Y H2.

El núcleo subtalámico es una estructura muy pequeña con forma de lente biconvexa situado entre el núcleo rojo (RN) y el borde dorsomedial de la sustancia negra (SN) [37]. Se encuentra rodeado de los campos de Forel, la zona incierta y el glóbulo pálido. Para realizar la segmentación en la RM-T2 se ha hecho uso de dos atlas de alta definición, elaborados por Lau et al. [38] y el otro elaborado por Alkemade et al.[37]. El primer atlas se ha utilizado para la

segmentación de los campos de Forel y la zona incierta, el segundo para la segmentación del STN y del GPi.

Las estructuras se han segmentado con el programa 3DSlicer (Versión 4.11) a partir de una resonancia magnética T2, con 626 cortes de un paciente real. Se puede ver en la FIGURA 6 la zona de interés y la segmentación de las estructuras: en marrón el GPi, en azul y rojo los campos de Forel, en verde la zona incierta y en amarillo el STN. En la FIGURA 7 están las estructuras segmentadas y representadas en 3D.

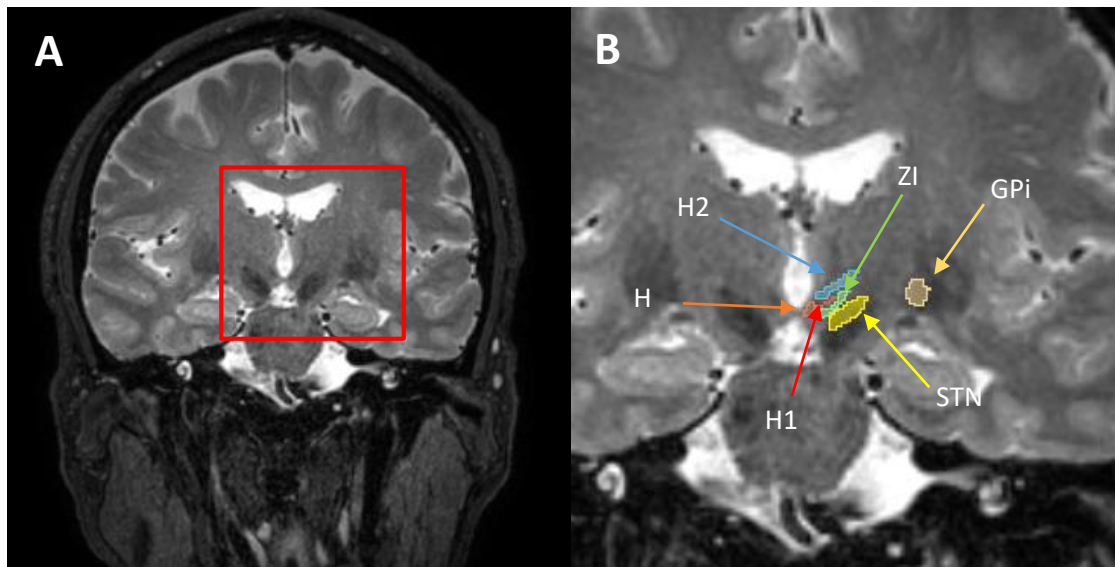


FIGURA 6: (A) RM- T2 utilizada mostrando la localización de interés y segmentación de las estructuras (B) en plano coronal visión anterior. H, H1, H2: Campos de Forel; ZI: Zona incierta; STN: Núcleo subtalámico; GPi: Glóbulo pálido interno.

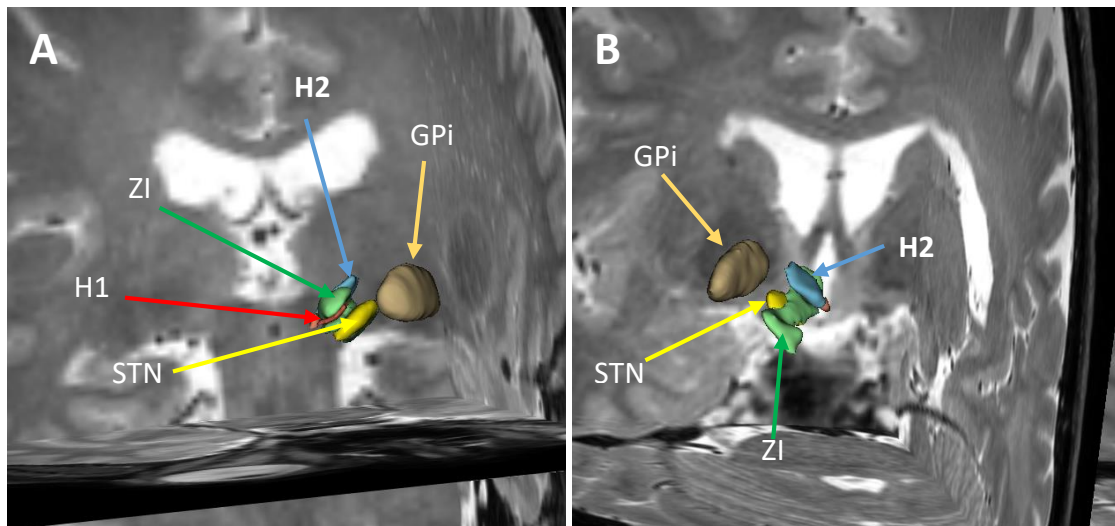


FIGURA 7: Representación 3D de las estructuras del modelo. A) Visión antero-lateral. B) Visión postero-lateral H, H1, H2: Campos de Forel; ZI: Zona incierta; STN: Núcleo subtalámico; GPi: Glóbulo pálido interno.

Una vez segmentadas las estructuras se han trasladado a Meshmixer para realizar un suavizado de la estructura y así eliminar las zonas puntiagudas. Posteriormente, se trasladan las estructuras suavizadas a Amira para realizar un remallado y así reducir el gasto computacional del modelo. Las estructuras se han remallado reduciendo la cantidad de caras tetraédricas de la malla entre un 50-85%, dependiendo de cantidad de caras que tenga la malla inicialmente para no deformar la figura. Algunos ejemplos se recogen en la FIGURA 8.

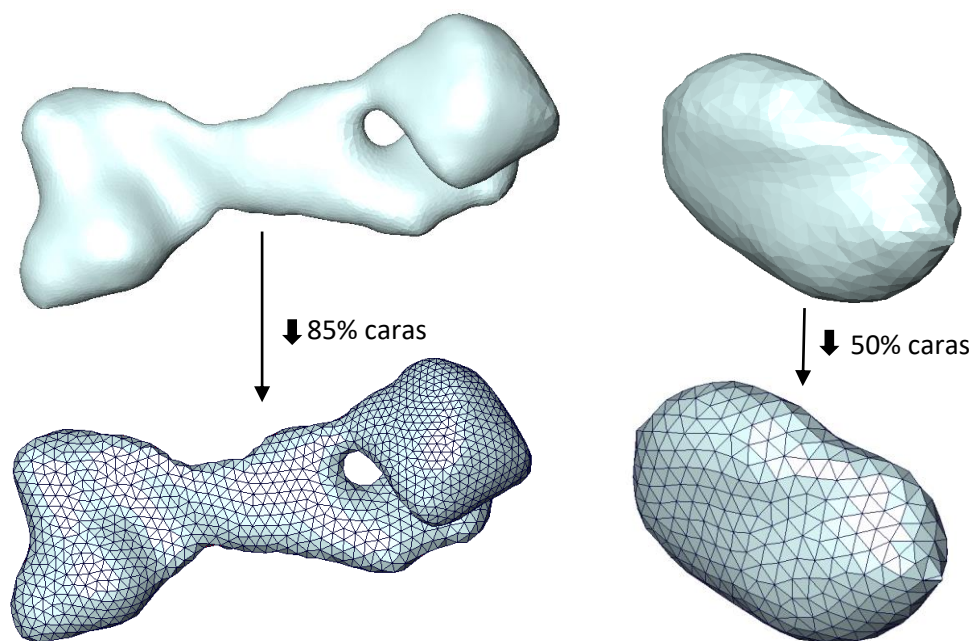


FIGURA 8: Remallado de las estructuras zona incierta (izquierda) y núcleo subtalámico (derecha).

En la FIGURA 8 podemos ver la zona incierta y el STN, dos casos extremos de remallado. Por una parte, la zona incierta tenía inicialmente 24076 caras de la malla tetraédrica, que con el remallado se reducen a 3606 caras, es decir, aproximadamente un 85% de reducción. Por otro lado, el STN tenía 1808 caras, que con el remallado se reducen a 902 caras, aproximadamente un 50% de reducción.

Finalmente, se importan las estructuras remalladas al modelo conductor volumétrico en COMSOL Multiphysics y se colocan en el centro de un cubo creado para delimitar el campo eléctrico y englobar a todas las estructuras. La estructura final se muestra en la FIGURA 9, donde se ve el cubo junto con los núcleos basales y el electrodo.

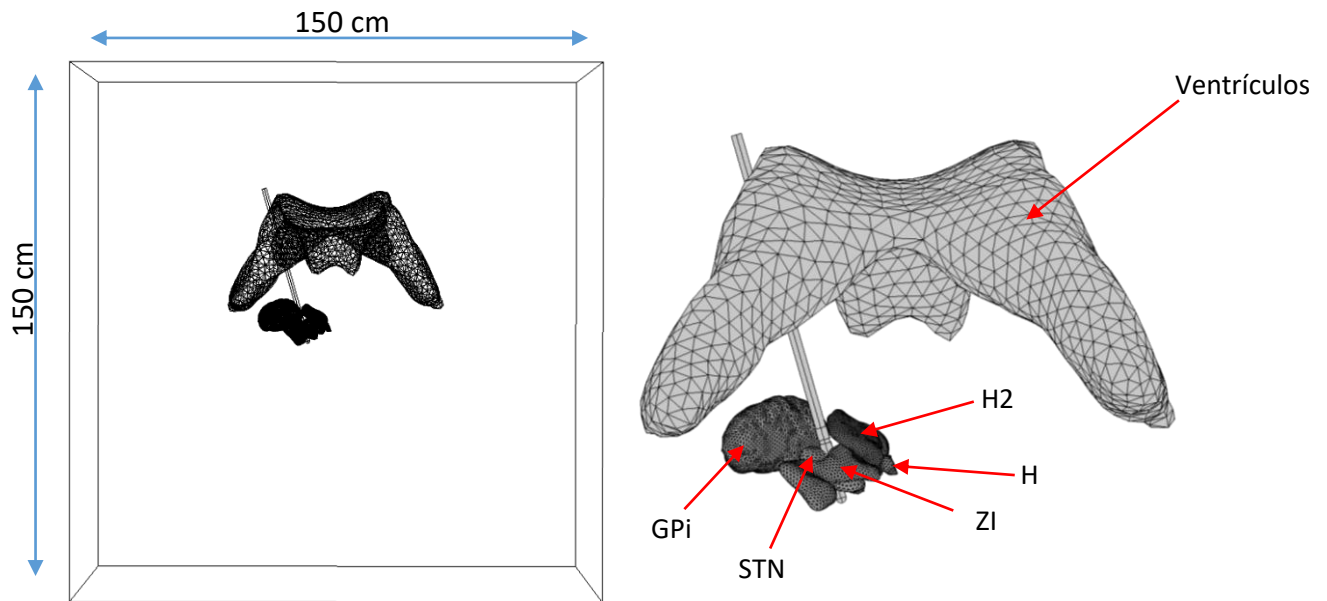


FIGURA 9: Representación del modelo 3D de conductor volumétrico. Visión posterior. A) Representación del cubo junto con las estructuras colocadas dentro. B) Representación de las estructuras del modelo. ZI: Zona incierta. STN: Núcleo subtalámico. GPi: Glóbulo pálido interno. Campos de Forel: H y H2.

2.2.2. Propiedades eléctricas de los tejidos

Los tejidos más relevantes considerados para el modelo son: la sustancia blanca y la sustancia gris. La sustancia blanca está presente en el cubo, creado para delimitar el campo eléctrico y englobar a todas las estructuras, mientras que la sustancia gris está presente en el GPi, ZI, campos de Forel (H1, H2 y H) y STN ya que no hay literatura acerca de las conductividades eléctricas de estas estructuras anatómicas. Las conductividades de los diferentes objetos que conforman el modelo se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1: Valores de las propiedades eléctricas de los tejidos considerados para el modelo de conductor volumétrico.

Material	Conductividad eléctrica (S/m)	Referencia
Sustancia blanca	0.06	[11]
Sustancia gris	0.09	[11]
Líquido cefalorraquídeo	2.0	[11]
Polo del electrodo (Pt-Ir)	$5.278 \cdot 10^6$	[3]
Interfase del electrodo	0.14	[39]
Aislante del electrodo	0.002	[40]

2.2.3. Estructura del modelo en COMSOL

La geometría del modelo consiste en un modelo de electrodo DBS ubicado en un cubo delimitador, de dimensiones 150x150x150 mm, que comprende las diferentes estructuras basales, los ventrículos y el electrodo. El electrodo considerado es el modelo de Medtronic 3389 (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN), electrodo de 4 polos contiguos, habitual en los implantes de DBS. Se ha modelado de manera realista, con una forma cilíndrica, con cuatro contactos, cada uno de ellos intersectados por material aislante y una longitud total de 35 mm. Las dimensiones exactas de cada parte del electrodo se pueden ver en la Tabla 2, y el electrodo generado en el modelo de conductor volumétrico en COMSOL Multiphysics, en la FIGURA 10.

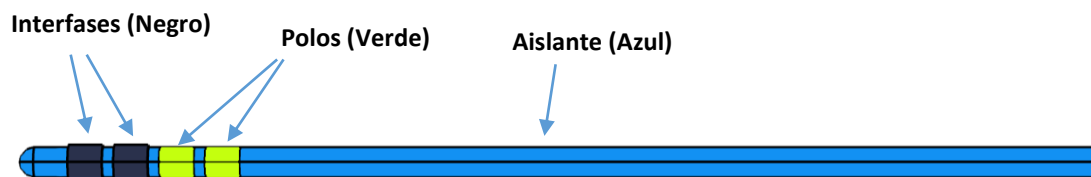


FIGURA 10: Electrodo de estimulación modelo 3389 Medtronic de 4 polos.

Tabla 2: Dimensiones del electrodo modelado en COMSOL Multiphysics

Electrodo	Dimensiones (mm)	
Aislante	Radio (mm)	0.635 mm
	Longitud (cm)	1.5 cm en el extremo corto, 26cm en el extremo largo y 0.5 entre polos
Interfase electrodo-tejido	Radio (mm)	0.735 mm
	Longitud (cm)	1.5 cm
Polos	Radio (mm)	0.635 mm
	Longitud (cm)	1.5 cm

Para resolver el FEM, se ha utilizado una malla tridimensional tetraédrica y adaptativa con el fin de evitar los posibles errores a la hora de obtener la solución en bordes estrechos, puntiagudos o en contornos. Por ello, se ha establecido una malla con un tamaño máximo de elemento de 5.25 mm (en el cubo y ventrículos) y un tamaño mínimo de elemento de 0.1 mm (en el electrodo). En la zona de estudio (STN, ZI, GPi y campos de Forel) el tamaño de elemento se encuentra entre 0.2 y 0.3 mm. Se pueden ver las estructuras malladas en la FIGURA 11.

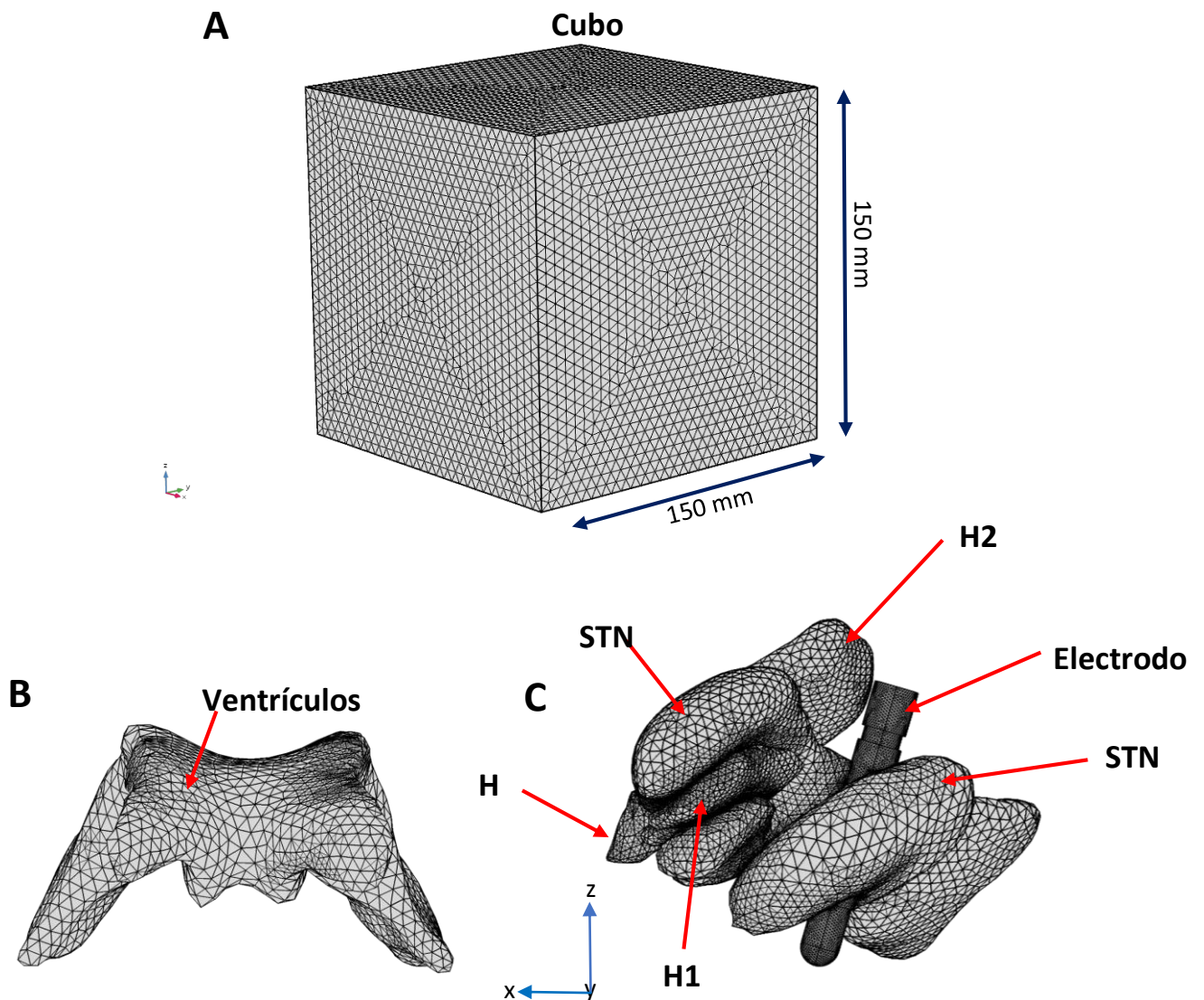


FIGURA 11. Mallado adaptativo hecho en COMSOL. A) Cubo mallado (0.225-5.25 mm tamaño de elemento). B) Ventriculos (0.225-5.25 mm tamaño de elemento). C) Núcleos basales (0.2-0.3 mm tamaño de elemento) y electrodo colocado en el STN (0.1 mm tamaño máximo de elemento).

Estos tamaños se han escogido según sea necesario un tamaño de elemento mayor o menor. En estructuras de interés, que además tienen una geometría pequeña, el tamaño del elemento será más pequeño para que el cálculo del potencial en esa zona sea más preciso, como es el caso del electrodo o de las estructuras basales. En geometrías grandes, el tamaño de elemento máximo será mayor, ya que no es necesario tanto detalle y además se disminuye considerablemente el gasto computacional. Para las condiciones de contorno se ha establecido que los bordes del cubo exteriores tengan una corriente nula (aislamiento eléctrico) y los bordes de los polos del electrodo estén fijadas por el usuario (potencial eléctrico). La malla completa consiste en 2,792,369 elementos de dominio.

2.2. MODELO DE FIBRA NERVIOSA

La estimulación eléctrica es uno de los fenómenos que puede provocar la generación del potencial de acción en una fibra nerviosa. En la terapia DBS, la estimulación se realiza mediante un campo eléctrico generado por el electrodo. El campo eléctrico provoca una densidad de corriente debida al movimiento de los iones del medio extracelular al medio intracelular que llega a los nodos de Ranvier cercanos al electrodo haciendo que el potencial de membrana varíe. Si la estimulación recibida es lo suficientemente fuerte como para que la fibra se active, entonces se disparará su potencial de acción (PA) [41].

Para estudiar la propagación del PA que se produce en una fibra nerviosa al excitarla, se hace uso de modelos de activación neuronal. Estos modelos están basados en modelos de membrana que representan la dinámica de las corrientes iónicas y de las compuertas de los canales iónicos [41].

El modelo utilizado para el desarrollo del estudio es el modelo B de Richardson, McIntyre y Grill (RMG) [41].

2.2.1. Modelo B de fibra de Richardson, McIntyre y Grill (RMG)

El modelo B es la segunda versión del modelo de activación de fibras nerviosas de RMG. A diferencia del modelo A, el modelo B asume que la mielina actúa como un aislante imperfecto [41], ya que la suposición de que la capa de mielina actúa como un aislante perfecto es errónea [42]

El modelo eléctrico equivalente se muestra en la FIGURA 12. Los internodos se simplifican representándolos con una conductancia en paralelo con una capacidad en un solo compartimento. Los nodos son representados por un compartimento equivalente al modelo de membrana de McIntyre et al. [34].

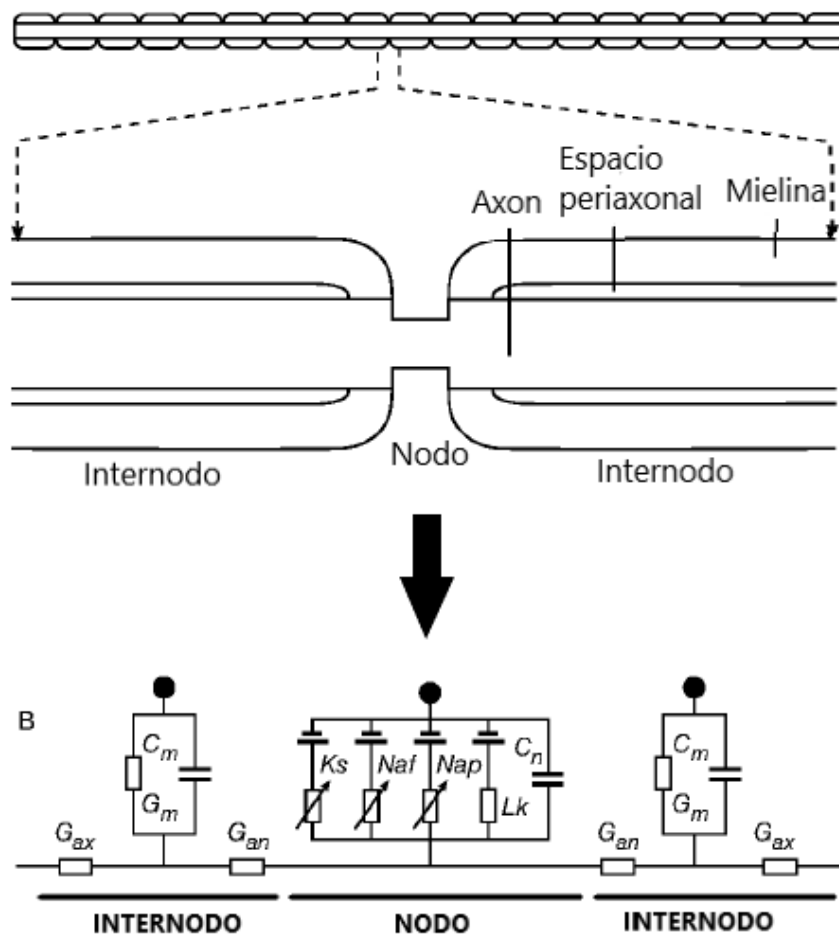


FIGURA 12: Esquema elèctric equivalente a una fibra nerviosa segùn el modelo B de RMG. K_s : Canal iònic potasio lento; N_{af} : Canal iònic sodio ràpid; N_{ap} : Canal iònic sodio persistente; L_k : Conductancia de fuga; C_n : Capacidad de la membrana; G_{ax} , G_{an} , C_m y G_m : Conductancias del axon. Imagen modificada de G. Richardson et al. [43].

Con el esquema del modelo elèctric de G. Richardson et al. [43] se obtiene la expresi3n (1), que permite calcular la evoluci3n del potencial de membrana (V_n) en el tiempo a partir de las corrientes i3nicas (I_{ion}) que se generan en los nodos y las corrientes de los internodos al aplicar una estimulaci3n extracelular.

$$\frac{dV_{m,n}}{dt} = \frac{1}{C_m} [-I_{ion,n} + G_{axial}(V_{m,n-1} - 2V_{m,n} + V_{m,n+1} + V_{e_{n-1}} - 2V_{e_n} + V_{e_{n+1}})] \quad (1)$$

La ecuaci3n de los internodos viene dada por la siguiente expresi3n.

$$\frac{dV_n}{dt} = \frac{1}{C_m} [G_{axial}(V_{m,n-1} - 2V_{m,n} + V_{m,n+1} + V_{e_{n-1}} - 2V_{e_n} + V_{e_{n+1}})] - G_m (2V_{m,n} - V_{rest}) \quad (2)$$

Las corrientes de los canales iónicos vienen dadas por las expresiones (3) para el canal de sodio rápido, (4) para el canal de sodio persistente, (5) para el canal de potasio lento y (6) para la corriente de fuga.

$$I_{Naf} = g_{Naf} \cdot m^3 \cdot h \cdot (Vm - E_{Na}) \quad (3)$$

$$I_{Nap} = g_{Nap} \cdot p^3 \cdot (Vm - E_{Na}) \quad (4)$$

$$I_{Ks} = g_{Ks} \cdot s \cdot (Vm - E_K) \quad (5)$$

$$I_{Lk} = g_{Lk} \cdot (Vm - E_{Lk}) \quad (6)$$

Donde:

- **m, p, h y s:** Variables de la permeabilidad del sodio rápido (m), del sodio persistente (p) del potasio lento (n) y de la inactividad de la permeabilidad del sodio rápido (h).
- **g_{Naf} :** conductancia del canal de la corriente de sodio rápido. **g_{Nap} :** conductancia del canal de la corriente de sodio lento. **g_{Ks} :** conductancia del canal de corriente de potasio. **g_{Lk} :** conductancia de la corriente de fugas.
- **E_K :** Potencial de equilibrio de la corriente de potasio lento. **E_{Na} :** Potencial de equilibrio de la corriente de sodio persistente. **E_{Lk} :** Potencial de equilibrio de la corriente de fuga.

En la FIGURA 13 se muestra el potencial de acción de un nodo de Ranvier de una fibra antes y después de que alcance su umbral. En la FIGURA 13 A, el estímulo no es suficiente como para que el nodo logre alcanzar el umbral y se active, por otro lado, en la FIGURA 13 B el estímulo

sí que es suficiente como para que el nodo se active y se logre propagar del potencial de acción.
En la FIGURA 14 se muestra una representación en 3D de 9 nodos de Ranvier.

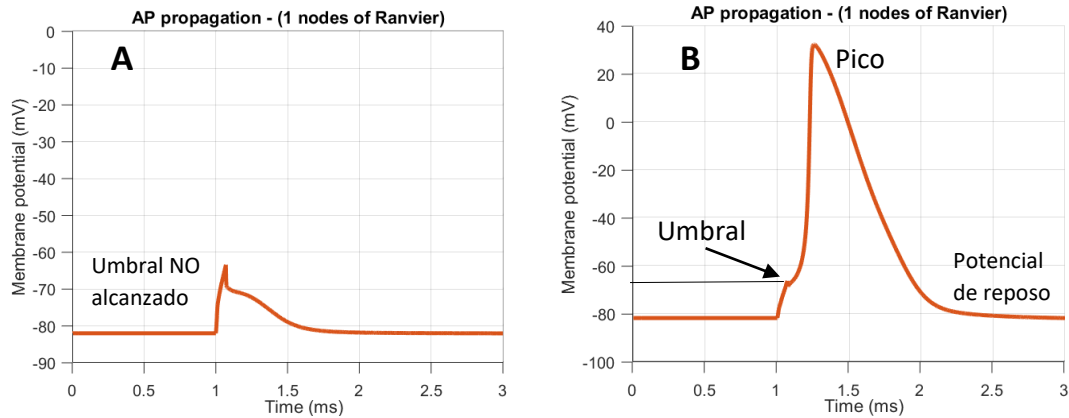


FIGURA 13: Propagación del potencial de acción con la implementación del modelo B de RMG en MATLAB. Estimulación mediante un pulso cuadrado, monofásico y catódico. Fibra de $5.7 \mu\text{m}$ de diámetro. A) El nodo no ha alcanzado el umbral. B) El nodo ha alcanzado el umbral y se ha activado.

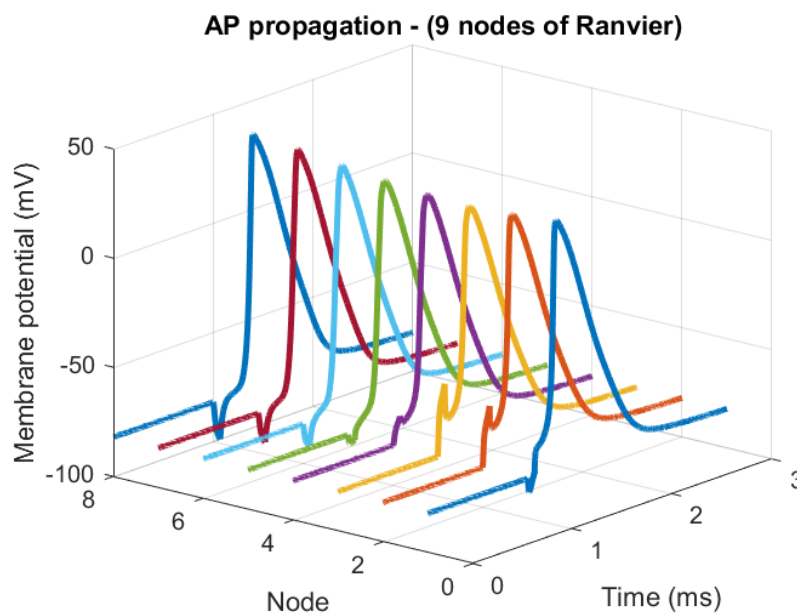


FIGURA 14: Propagación del potencial de acción con la implementación del modelo B de RMG en MATLAB. Estimulación mediante un pulso cuadrado, monofásico y catódico. Fibra de $5.7 \mu\text{m}$ de diámetro con 9 nodos de Ranvier.

2.4. TRACTOGRAFÍA

2.4.1. DTI en resonancia magnética T2

El núcleo subtalámico y el glóbulo pálido interno han recibido mucha atención en el tratamiento de los trastornos del movimiento debido a la eficacia de su tratamiento quirúrgico. Al ser estructuras tan pequeñas, en muchas secuencias de resonancia magnética pueden estar mal definidos y es necesaria una gran precisión para la colocación de los electrodos durante la cirugía, ya que estos tienen que estar en la orientación óptima [44]. La aplicación de la resonancia magnética con tensor de difusión ha mejorado la capacidad de ver los detalles anatómicos más allá de lo que se ven en las resonancias magnéticas convencionales o tomografía computarizada [45].

La imagen por tensor de difusión (DTI), o tractografía DTI, es una técnica de imagen por resonancia magnética, muy utilizada para poner en manifiesto los tractos neurales del sistema nervioso central (SNC), que utiliza las imágenes potenciadas en difusión para inferir estructuralmente las vías de sustancia blanca cerebrales [45].

La técnica mide la velocidad de difusión de las partículas de agua que se mueven entre las células por el movimiento browniano (movimiento aleatorio de las partículas que se hallan en un medio fluido), y crea un mapa de las conectividades estructurales de la sustancia blanca del cerebro que permite la reconstrucción anatómica de los tractos [46].

La imagen DTI se ha procesado realizando un mapa anisotrópico fraccional (FA), comúnmente usado con fines de tractografía. Estas secuencias de FA pueden ser coloreadas en base a la direccionalidad de las fibras. Los mapas coloreados de FA son un método potencial que permiten identificar estructuras del cerebro con precisión, por ello se ha considerado que esta imagen mejorada nos ayudaría a identificar mejor la anatomía necesaria.

Se puede observar la resonancia magnética por DTI utilizada para el estudio en la FIGURA 15 y la identificación del TP (azul) y TSP (rojo). En la FIGURA 16 se han representado ambas conectividades junto con el GPi y el STN para visualizar la conexión que hay entre ambas estructuras.

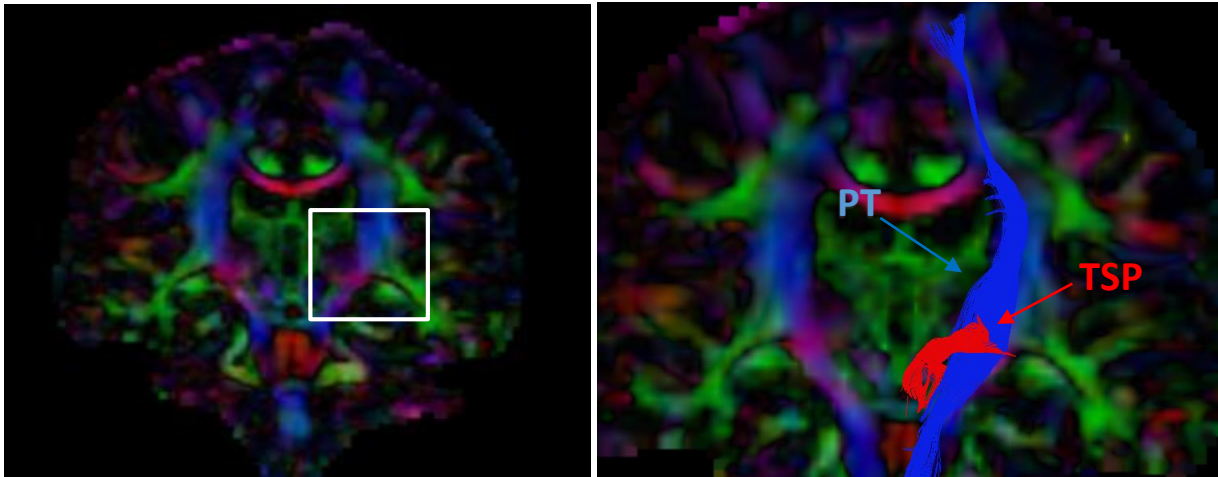


FIGURA 15: Tractografía DTI de una RM-T2 hecha en 3DSlicer en plano coronal anterior. TP: Tracto Piramidal (azul); TSP: Tracto Subtálamo-Piramidal (rojo).

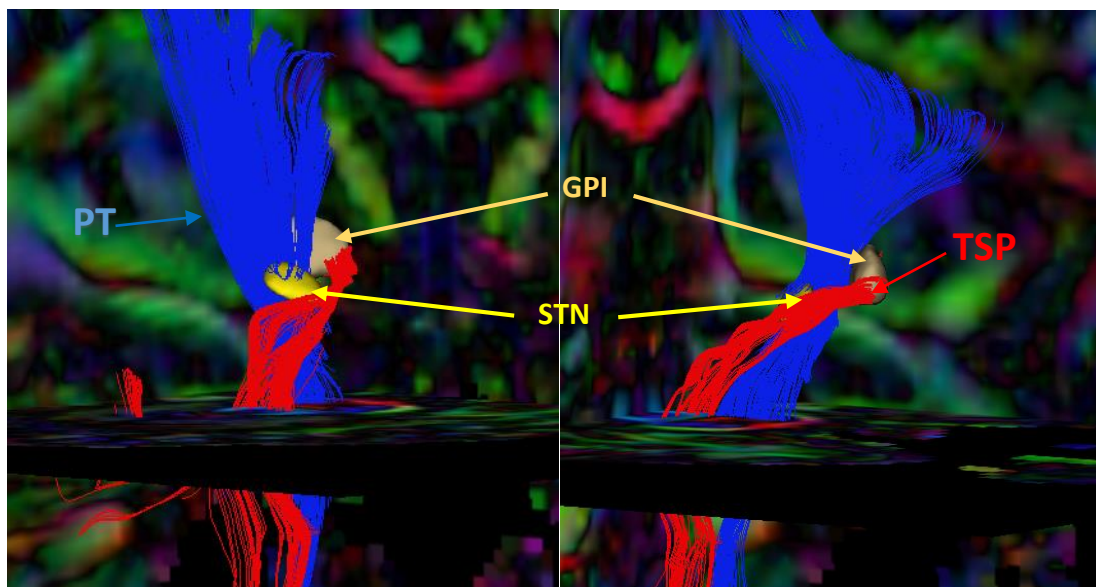


FIGURA 16: Representación 3D de los tractos junto con el STN Y GPI. A) Visión postero lateral. B) Visión antero-lateral. TP: Tracto Piramidal (azul); TSP: Tracto Subtálamo-Piramidal (rojo). GPI: Glóbulo pálido interno. STN: Núcleo subtalámico.

Los tractos obtenidos en la segmentación están formados por puntos que simulan los nodos e internodos. Estos puntos se han forzado a estar separados 0.3 mm formando una línea (fibra) y posteriormente se han exportado al modelo 3D desarrollado en COMSOL Multiphysics. El tracto piramidal tiene un total de 462 fibras, mientras que el tracto subtálamo-palidal tiene un total de 171 fibras.

La imagen DTI ha demostrado ser una herramienta poderosa que se puede utilizar para manifestar los tractos de sustancia blanca e incluso para estudiar la orientación de las fibras. La correcta identificación de las regiones anatómicas de interés ayudaría a la conseguir una orientación precisa de los electrodos DBS. Además, la identificación de los tractos de la materia blanca puede ser fundamental para reducir los efectos secundarios habituales de la estimulación cerebral profunda y mejorar sus beneficios [45].

CAPITULO 3. RESULTADOS

3.1. VALIDACIÓN DEL MODELO DE CONDUCTOR VOLUMÉTRICO DE DBS

Antes de la obtención de los resultados es imprescindible validar el comportamiento eléctrico del modelo tridimensional desarrollado.

Para ello, se comparan los resultados de nuestro modelo con los obtenidos por otros grupos de investigación, con el fin de analizar si la activación neuronal actúa de manera similar en el modelo realizado en este trabajo.

En la FIGURA 18 se muestran los resultados obtenidos por Schmidt y van Rienen [17], frente a los obtenidos por el modelo de conductor volumétrico de DBS de este trabajo. En este estudio se ha calculado el umbral de estímulo necesario para activar una fibra de 5.7 μm de diámetro paralela al electrodo, en diferentes distancias, comparándose así la relación distancia-umbral. La fibra se ha colocado a ocho distancias distintas respecto al centro del electrodo, separadas 0.5 mm de la fibra anterior; la primera de ellas dista 1 mm del centro del electrodo, como se muestra en la FIGURA 17.

La estimulación aplicada se ha realizado con un electrodo tetrapolar de polaridad catódica con el que se ha aplicado un estímulo rectangular monofásico con una anchura de pulso de 60 μs en el polo 1.

En la FIGURA 18 se observa como a medida que se distancia la fibra del electrodo, se necesita un umbral de estimulación mayor para que la fibra alcance su potencial de acción. También se observa que, a partir de una distancia de 2.5mm, el modelo de Schmidt y van Rienen [17] necesita umbrales mayores para la activación de la fibra en comparación con nuestro modelo de DBS. Este resultado puede deberse a las diferencias entre los modelos computacionales utilizados.

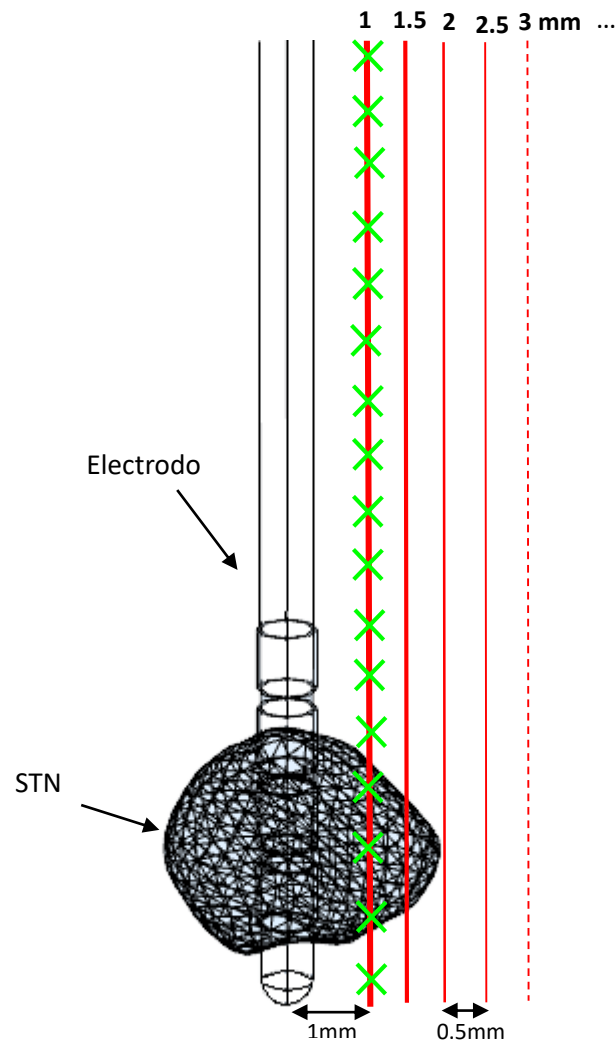


FIGURA 17: Representación del modelo utilizado para la validación. Electrodo tetrapolar de polaridad catódica con un estímulo rectangular monofásico y una anchura de pulso de $60 \mu\text{s}$ en el polo 1. Las X representan los nodos de la fibra. STN: Núcleo subtalámico.

En primer lugar, el modelo de conductor volumétrico utilizado por Schmidt y van Rienen [17] comprende algunas diferencias frente al modelo propuesto en este trabajo que podría explicar la disparidad observada en los resultados obtenidos. Mientras que Schmidt y van Rienen [17], en su estudio de validación, simplifican la sustancia blanca utilizando una esfera donde colocan sólo el STN, en nuestro modelo, se han incorporado tanto los ganglios basales (STN, GPi, ZI, H, H1 y H2) como los ventrículos dentro de un cubo. Por otro lado, mientras que la conductividad eléctrica del STN del estudio de referencia se fijó a 0.064 Sm^{-1} , la conductividad eléctrica del STN en este estudio se ha fijado en 0.09 Sm^{-1} [11]. Ello implica que, al ser el STN de nuestro modelo más conductor, el potencial no disminuya tan rápido con la distancia y, por tanto, el umbral de nuestro modelo es más bajo para distancias largas que el propuesto por Schmidt y van Rienen [17]. Estas diferencias pueden ser las resultantes de que el umbral necesario para estimular la fibra nerviosa en nuestro modelo sea menor a distancias mayores que las obtenidas por Schmidt y van Rienen [17].

Dado que la relación distancia-umbral obtenida sigue la misma tendencia que la de modelos publicados previamente, es decir, a mayor distancia respecto al centro del electrodo mayor es el umbral necesario para la propagación del potencial de acción de la fibra, se valida el modelo de conductor volumétrico de DBS propuesto en este trabajo.

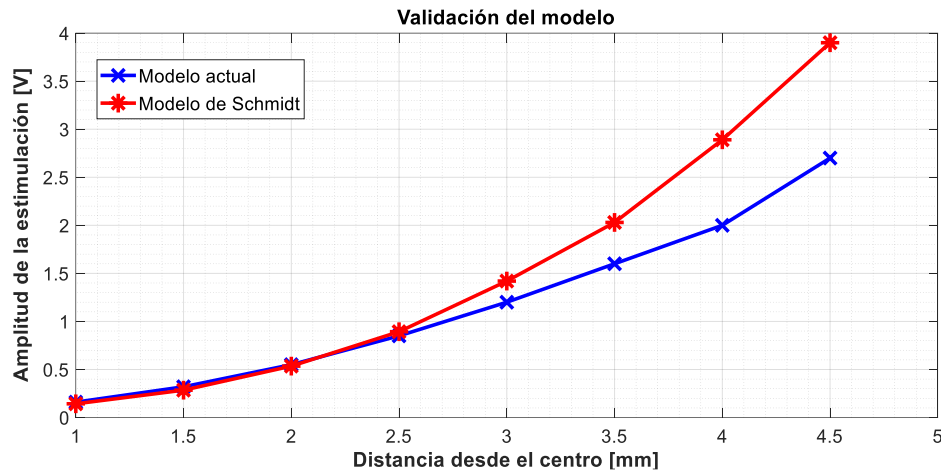


FIGURA 18: Comparación de la relación voltaje-distancia de fibras de $5.7 \mu\text{m}$ obtenido por nuestro modelo y por Schmidt y van Rienen . [17].

3.2. EFECTO DE LA ORIENTACIÓN DE FIBRAS SOBRE LA ACTIVACIÓN NEURONAL

El siguiente estudio trata de analizar el efecto de la orientación de las fibras sobre la activación neuronal. Para ello se han simulado fibras posicionadas en diferentes orientaciones respecto al electrodo y se ha calculado el umbral de estimulación. La orientación del electrodo es fija y se ha determinado según el estudio de York et al. [47] en el que, a partir de las trayectorias quirúrgicas de los electrodos implantados de dieciocho pacientes de DBS bilateral, postularon que, para el hemisferio izquierdo, el ángulo medio respecto al plano axial tomaba los valores de $73.8^\circ \pm 8.2$ [47]. Para este estudio se ha tomado un ángulo de 73.8° fijo.

Las fibras se han simulado manualmente mediante una superficie parametrizada rectangular creada en COMSOL Multiphysics. Cada superficie contiene cinco conjuntos de puntos, los cuales forman 5 líneas paralelas. Cada línea contiene 17 puntos que representan los compartimentos de la fibra nerviosa (nodos e internodos). En cada superficie, las líneas se han distribuido de manera horizontal y vertical respecto al electrodo. La superficie se distancia 1 mm respecto al centro del electrodo y se posiciona a $0, 30, 60$ y 90° , como se indica en la FIGURA 19.

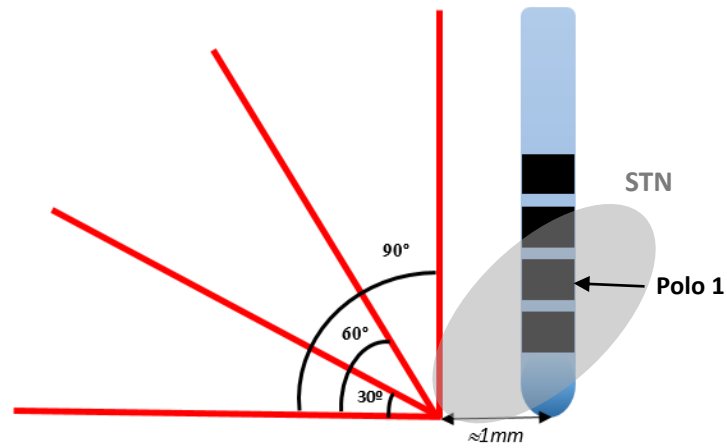


FIGURA 19: Esquema de las orientaciones tomadas para realizar el estudio y de la colocación del electrodo en el STN. STN: Núcleo subtalámico.

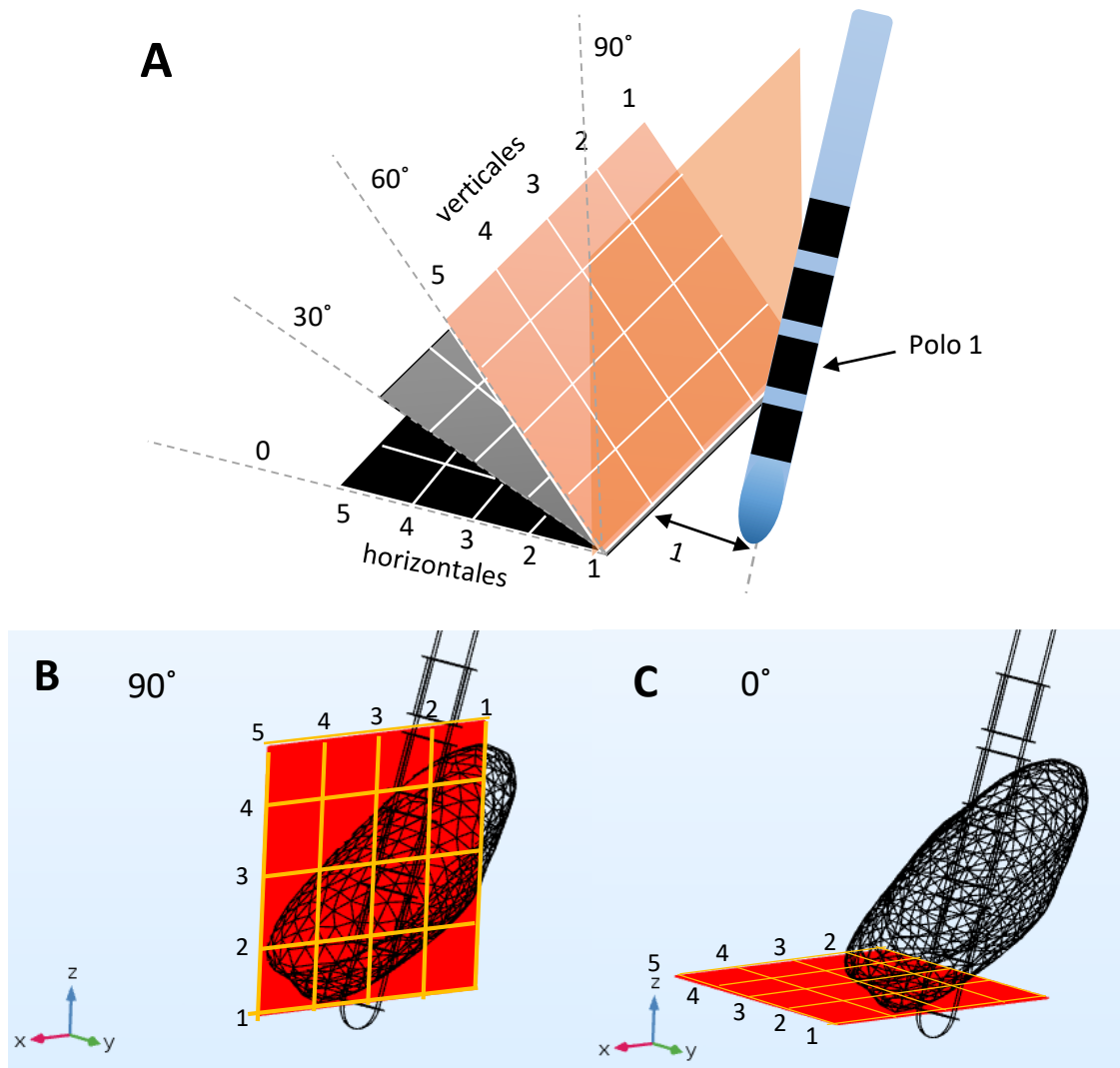


FIGURA 20: Distribución de los puntos formando líneas en las superficies paramétricas creadas. A) Esquema de la representación de las orientaciones respecto al electrodo. B) Fibras colocadas a 90° respecto al electrodo orientadas en vertical y horizontal. C) Fibras colocadas a 0° respecto al electrodo orientadas en vertical y horizontal.

En la FIGURA 20 **Error! No se encuentra el origen de la referencia.** (A) se ha dibujado un esquema representando la distribución de los puntos formando líneas en los planos, para su mejor comprensión, para los ángulos de 0, 30, 60 y 90°, con orientaciones en horizontal y vertical. El centro del electrodo está posicionado a 1 mm de los planos, y la estimulación se realiza con el polo 1. En la FIGURA 20 (B y C) se muestra un ejemplo de las fibras del modelo utilizado en COMSOL Multiphysics, señalando la posición y la orientación de las fibras.

La estimulación, que se ha realizado en el modelo es una estimulación monopolar en el polo 1 a un voltaje de -1 V. Primero se ha calculado el campo eléctrico y se han obtenido los potenciales eléctricos en los puntos que simulan los compartimentos de la fibra. Posteriormente, los datos se han importado al modelo de fibra B de RMG en MATLAB donde se ha calculado el voltaje necesario para provocar la activación de la fibra, es decir, su umbral de estimulación. Se ha calculado el umbral necesario para activar, al menos, una de las cinco fibras simuladas en cada uno de los planos considerados.

La Tabla 3 recoge los umbrales necesarios de las fibras que más cerca están del polo activado para cada una de las orientaciones. En el caso de un plano orientado a 0° respecto del electrodo que contiene cinco fibras en horizontal y cinco en vertical (ver FIGURA 20 C), la primera fibra en horizontal que alcanza su PA es la fibra n° 1, mientras que para una orientación de 90°, la primera fibra en horizontal que alcanza su PA es la fibra 3 (ver FIGURA 20 B), ya que es la más cercana de las cinco al polo activado.

Tabla 3: Umbrales de las fibras colocadas a 0° 30°, 60°, 90° respecto del plano axial indicando la primera fibra excitada.

Orientación (respecto plano axial)	Dirección en el plano	Umbral	Fibra excitada
0°	Horizontal	2.025	1
	Vertical	1.15	3
30°	Horizontal	2.025	1
	Vertical	0.775	3
60°	Horizontal	0.98	2
	Vertical	0.49	3
90°	Horizontal	0.165	3
	Vertical	0.124	3

En la Tabla 3 se observa que las diferentes orientaciones que toman las fibras en los planos colocados a 0, 30, 60 y 90° respecto al electrodo tendrán un efecto sobre la activación de las fibras. Las fibras tomarán valores más grandes cuando haya una mayor distancia respecto al polo activado, por tanto, será necesario un mayor estímulo para que la fibra logre alcanzar su potencial de acción.

Un ejemplo resulta en las fibras colocadas a 0° horizontal (ver FIGURA 20 C), donde la fibra n°1 es la primera en activarse de las cinco colocadas en horizontal, siendo su umbral 2.025 V, el más bajo de las cinco. Por el contrario, en ese mismo plano orientado a 0° respecto del

electrodo, para activar una fibra colocada en vertical al electrodo (ver FIGURA 20 C), se necesita un voltaje de 1.15 V, es decir casi un 45% menos. Otro ejemplo se recoge en las fibras colocadas a 90° respecto del electrodo. En el caso de las fibras colocadas en horizontal (ver FIGURA 20 B), la primera fibra en activarse es la n° 3, siendo su umbral 0.165 V. Para las fibras colocadas en vertical en el plano de 90° (ver FIGURA 20 B), la primera fibra en activarse también es la n° 3 pero esta vez necesita un umbral menor, exactamente de 0.124 V.

Para evidenciar aún más el estudio, se ha fijado el análisis en una única fibra. Los resultados de los umbrales para las diferentes posiciones que toma la fibra n°2 en las diferentes orientaciones, se recoge en la Tabla 4.

Tabla 4: Umbrales de la fibra n°2 posicionada en 0°, 30°, 60° y 90°.

Orientación (respecto plano axial)		Umbral	Fibra excitada
0°	Horizontal	2.91	2
	Vertical	1.38	2
30°	Horizontal	2.5	2
	Vertical	0.96	2
60°	Horizontal	0.98	2
	Vertical	0.58	2
90°	Horizontal	0.54	2
	Vertical	0.34	2

En la Tabla 4 se muestra como a medida que la fibra toma una posición más cercana al polo activado (de 0° a 90° respecto al electrodo), su umbral disminuye y antes se activa. Además, la orientación de la fibra en horizontal y vertical también influye, obteniéndose umbrales mayores cuando las fibras están orientadas horizontalmente (ver FIGURA 21).

La misma fibra horizontal colocada a 0° y a 90° (ver FIGURA 20 B y C), toma valores de 2.91 V y 0.54 V respectivamente (ver Tabla 4), suponiendo una reducción de voltaje necesario para estimular la fibra del 81.4%.

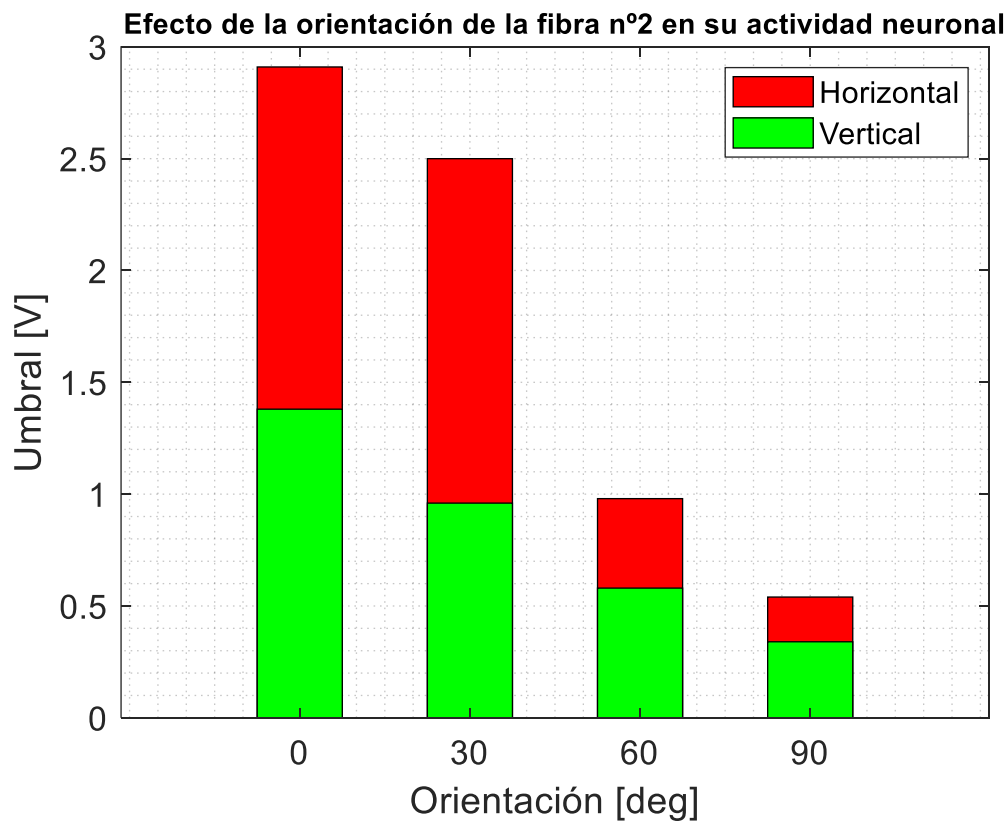


FIGURA 21: Efecto en la activación neuronal de la fibra n°2 en 0°, 30°, 60° y 90°.

Acorde con el estudio realizado y los resultados obtenidos anteriormente, se evidencia que la orientación de las fibras afecta a la actividad neuronal, ya que está directamente relacionada con la distancia. En la validación del modelo (Apartado 3.1), se ha visto cómo afecta la distancia de la fibra respecto del polo a la actividad neuronal. Si se analizan los resultados obtenidos en este estudio, se observa que las fibras más separadas al polo activado tienen un umbral mayor, por consiguiente, cuanto más cercanas estén al polo activado menos potencial eléctrico será necesario para activarlas.

3.3. EFECTO DE LA ORIENTACIÓN DEL ELECTRODO

Una vez se ha estudiado en el apartado anterior cómo afecta la orientación de las fibras a la actividad neuronal, pasamos a estudiar el efecto de la orientación del electrodo en DBS.

En el siguiente estudio se coloca el electrodo en diferentes orientaciones, tres en el plano axial y tres en el plano sagital, y se genera un campo eléctrico a diferentes voltajes (-1 V, -2 V y -3 V) en los cuatro polos que conforman el electrodo, estimulando de manera monopolar. El objetivo principal de este estudio consiste en calcular el porcentaje de fibras activadas de los tractos piramidal (TP) y subtálamo-palidal (TSP) e identificar cuál es la orientación óptima del electrodo para maximizar la actividad neuronal del TSP. Se han realizado un total de 108 hipotéticos casos que incluyen 9 posibles posiciones que se podrían dar en una cirugía de DBS,

de acuerdo con el estudio de York et al. [47], para cada uno de los cuatro polos, para tres voltajes diferentes (-1 V, -2 V, -3 V).

Para la identificación y segmentación de los tractos piramidal (corticoespinal + corticobulbar), y el tracto subtálamo-palidal (conectividad STN-GPi) se ha empleado la tractografía DTI. Anteriormente hemos visto dónde identificarlas en el apartado de tractografía DTI, en metodología (1.4.1).

Una vez identificadas las conexiones de interés y segmentadas, se importan al modelo 3D del conductor volumétrico. Los tractos se han importado en forma de puntos formando fibras. En la FIGURA 22 y FIGURA 23 se puede ver una reconstrucción en 3D de las conectividades consideradas en el modelo.

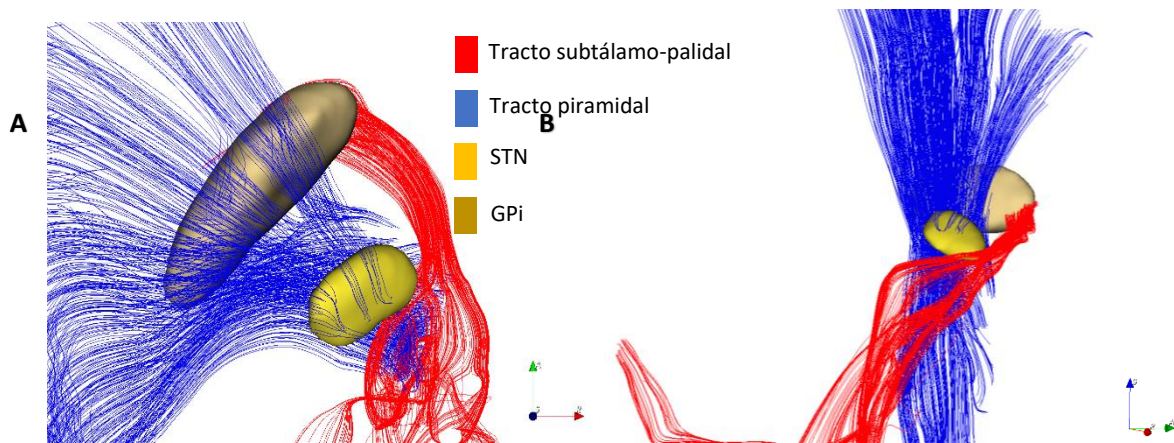


FIGURA 22: Reconstrucción 3D de las conexiones en Slicer 3D. A: Visión céfalo caudal. B: Visión lateral derecha oblicuada posterior. N° Fibras tracto subtálamo-palidal: 171. N° Fibras tracto piramidal: 462.

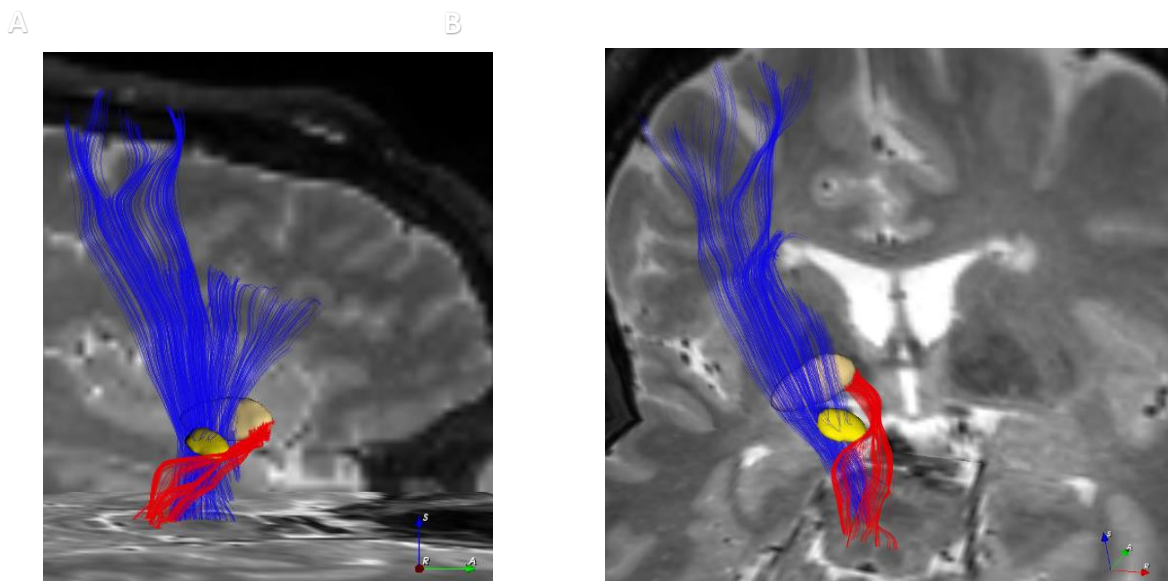


FIGURA 23: Reconstrucción 3D de las conexiones con la resonancia en Slicer 3D. A: Visión lateral. B: Visión céfalo caudal oblicuada.

Como se ha comentado anteriormente y a diferencia del primer estudio, además de considerar la orientación respecto del plano axial de $73.8^\circ \pm 8.2^\circ$, en este caso también se ha considerado una orientación respecto al plano sagital medio de $8.61^\circ \pm 4.69^\circ$ (valores obtenidos de York et al. [47]). Se ha evaluado el PA producido por el campo eléctrico generado por los cuatro polos del electrodo para -1 V, -2 V y -3 V. En la FIGURA 24 vemos los diferentes ángulos del electrodo tomados para realizar el estudio.

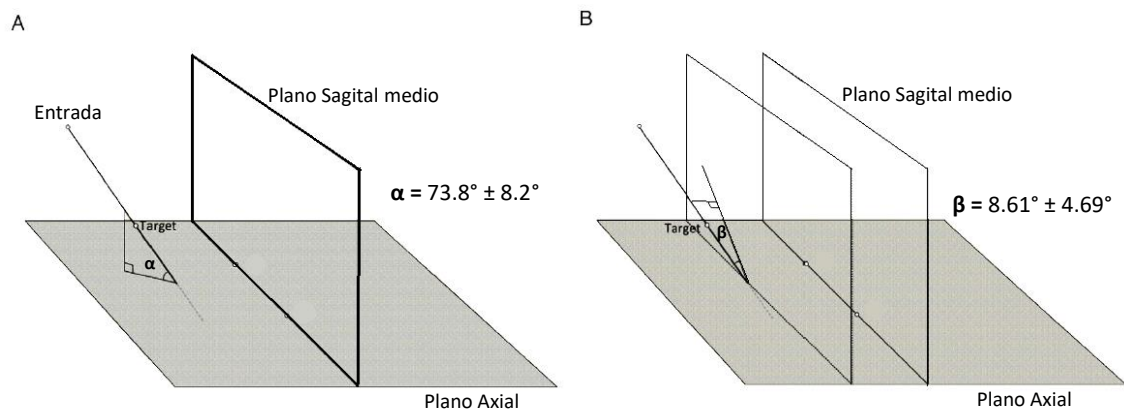


FIGURA 24: Esquema modificado de York et al. [47] de las orientaciones tomadas para realizar el estudio. En A se representa los ángulos tomados respecto al plano axial. En B se representan los ángulos tomados respecto al plano sagital medio.

En este estudio se han considerado las diferentes orientaciones ($73.8^\circ \pm 8.2^\circ$ en axial y $8.61^\circ \pm 4.69^\circ$ en sagital) respecto a la punta del electrodo. En nuestra práctica clínica, y de acuerdo con un neurocirujano especialista en DBS, normalmente se colocan los polos del electrodo de DBS sobre el objetivo (STN) como se indica en la FIGURA 19. Es decir, el electrodo se coloca de tal manera que, aproximadamente la mitad del segundo contacto del electrodo está en el interior del núcleo y la otra mitad en el exterior, dejando el polo 0 y 1 en el interior del STN el polo 3 en el exterior del STN.

Una vez calculados los potenciales eléctricos en todos los puntos que conforman las fibras de las conexiones piramidal y subtálamo-palidal, en todas las posiciones del electrodo, los resultados se trasladan al modelo de fibra B de RMG en MATLAB. El modelo calcula la activación de cada una de las fibras que conforman las conexiones a -1 V, -2 V y -3 V; se han tomado valores de voltajes comunes en la práctica clínica para evitar realizar una sobreestimulación, ya que puede producir efectos secundarios adversos Todos los resultados se recogen en el ANEXO.

3.4. RESULTADOS

Como se ha mencionado anteriormente, se ha calculado el porcentaje de fibras activadas en los tractos piramidal (TP) y subtálamo-palidal (TSP). El TP del estudio tiene un total de 462 fibras, mientras que el TSP tiene un total de 171 fibras.

Es importante saber que una sobreestimulación en una zona que no es de interés puede inducir a efectos adversos sobre el paciente, desde efectos motores leves a afectivos y cognitivos como se ha visto en el apartado 1.2.1. Según un estudio realizado por G. Tommasi et al. [36], una sobreestimulación en el TP induce a efectos secundarios. Los más comunes resultaron ser mayoritariamente efectos motores y sensoriales, y en menor medida efectos oculares, vegetativos o inespecíficos, en una estimulación de alta frecuencia. No se ha encontrado literatura sobre los efectos secundarios inducidos por la estimulación del tracto subtálamo-palidal, pero estudios postulan que puede ser un objetivo interesante y efectivo para la inhibición de la discinesia inducida por dosis máximas de levodopa [48].

A continuación, se mostrarán los resultados más relevantes del estudio:

Los resultados obtenidos con el **polo 0** activado se muestran en la FIGURA 25. Como se puede observar, a medida que se coloca el electrodo más vertical respecto del plano axial, se el porcentaje de fibras activadas del TSP aumenta considerablemente, mientras que las fibras del TP disminuyen ligeramente. Cuando el electrodo se mueve en el plano sagital, las diferencias entre las fibras activadas no son significativas. El resultado más significativo se ve cuando se estimula a -3 V colocando el electrodo a 65.5° en axial y 13.3° sagital, donde se activan un total de 80 fibras (46.78%) del total de 171 que tiene el tracto subtálamo-palidal (ver tablas 1, 2 y 3 del ANEXO).

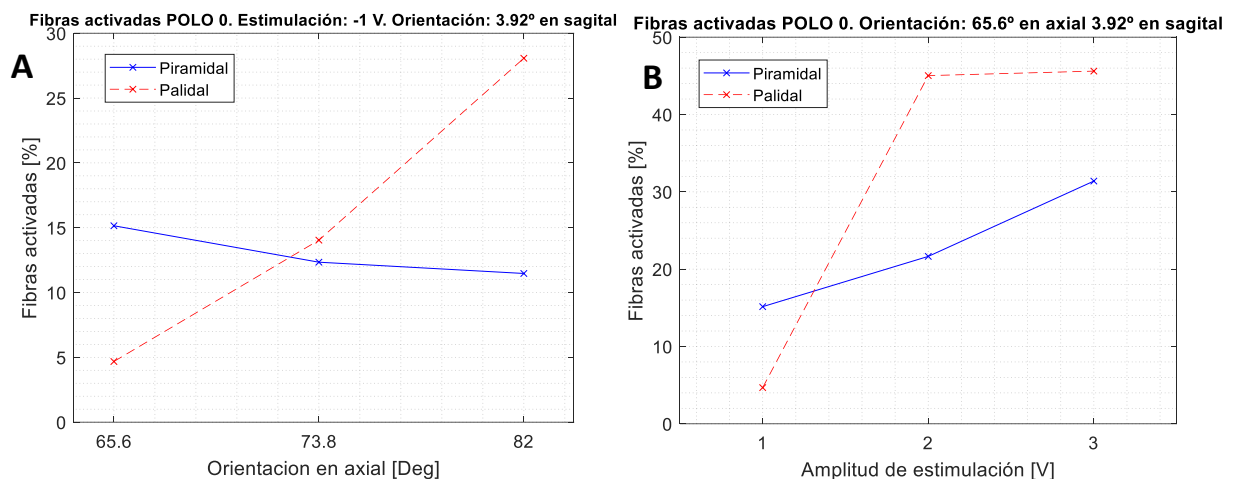


FIGURA 25: Porcentaje de fibras activadas en dos situaciones diferentes. A) Voltaje de estímulo: -1 V. Posición del electrodo respecto al plano sagital: 3.92°. B) Voltaje de estímulo: 1, 2 y 3V. Posición del electrodo respecto al plano axial: 65.6°. Posición del electrodo respecto al plano sagital: 3.92°.

En la FIGURA 25 se muestra, por un lado, los porcentajes de las fibras activadas colocando el electrodo en 65.6° , 73.8° y 13.3° respecto al plano axial y 3.92° respecto al plano sagital y, por otro lado, las fibras activadas para una orientacion del electrodo en 65.6° respecto al axial y 3.92° respecto al sagital. La diferencia más notable se ve cuando se comparan las posiciones respecto al plano axial de 82° frente a 65.6° para un ángulo de 3.92° en el plano sagital a -1 V de estimulación. Para 65.6° , se activan un total de 4.68% fibras del TSP, mientras que para 82° , se activan un total de 28.07%, es decir, un aumento del 23.39%. Por otro lado, el TP disminuye un 3.68% cuando el ángulo respecto al plano axial aumenta de 65.6° a 82° .

Esta diferencia de fibras activadas en el TP es mayor cuando el ángulo respecto al plano axial aumenta de 65.6° a 82° y se estimula a -3 V, reduciéndose aproximadamente un 10% (de 31.39% a 21.65% axial, respectivamente) (ver tablas 1, 2 y 3 del ANEXO).

Cuando se comparan las fibras activadas respecto al voltaje, apenas hay diferencia en la activación de las fibras del TSP en la estimulación a -2 V y -3 V de los ángulos 65.6° y 73.8° respecto al plano axial. Esta diferencia puede ser debida a la disposición de las fibras del tracto (ver FIGURA 26).

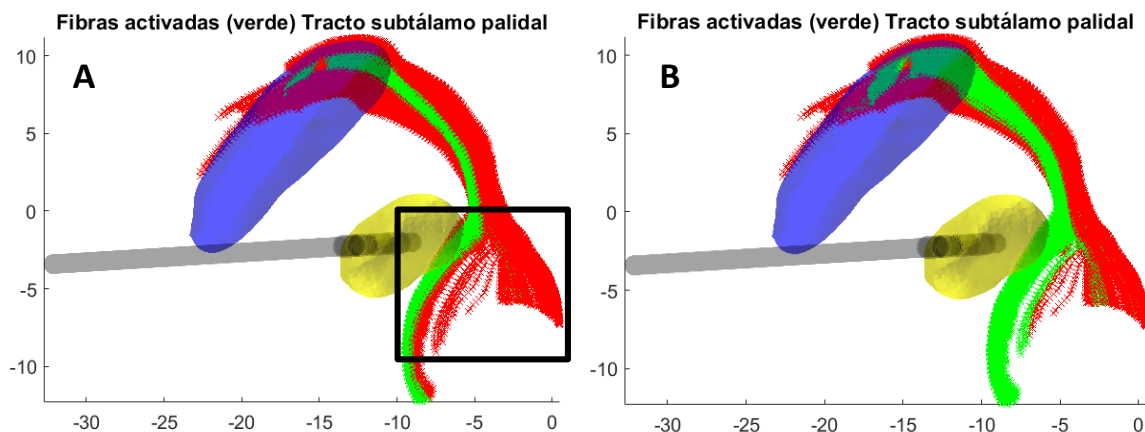


FIGURA 26: Representación de las fibras activadas (verde) y no activadas (rojo) a -1 V (A) y a -3 V (B) del tracto subtálamo-palidal. Vista superior. El cuadrado negro indica la bifurcación de las fibras. N° total de fibras: 171. Núcleo subtalámico (amarillo), GPi (Azul).

En la FIGURA 26 se han representado las fibras activadas (verde) del tracto subtálamo-palidal en forma de fibras. El electrodo se ha colocado a 65.6° respecto al plano axial y 3.92° respecto al sagital y se ha estimulado con el polo 0. En la figura A se ha estimulado a un voltaje de -1 V y se han activado un total de 24 fibras (14.04%), mientras que en la figura B se ha estimulado a -3 V y se han activado un total de 79 fibras (46.20%).

Como se ha comprobado previamente, las fibras que distan más del polo activado no logran despolarizarse. Debido a la orientación de las fibras del tracto subtálamo-palidal, las cercanas al STN se separan en dos ramas (indicadas con un rectángulo negro en la FIGURA 26), yendo unas en dirección al núcleo subtalámico y las otras alejándose. Para que las fibras más lejanas se activen se necesitaría un potencial eléctrico mayor a -3 V. Es por ello por lo que a -2 V ya se logra alcanzar el máximo número de fibras posibles para 65.6° y 73.8° respecto al plano axial. Por lo contrario, al colocar el electrodo en 82° respecto al plano axial, como las fibras del

TSP se encuentran más cercanas al electrodo, a -3V se logra estimular un 11 % más respecto a 73.8° respecto al plano axial.

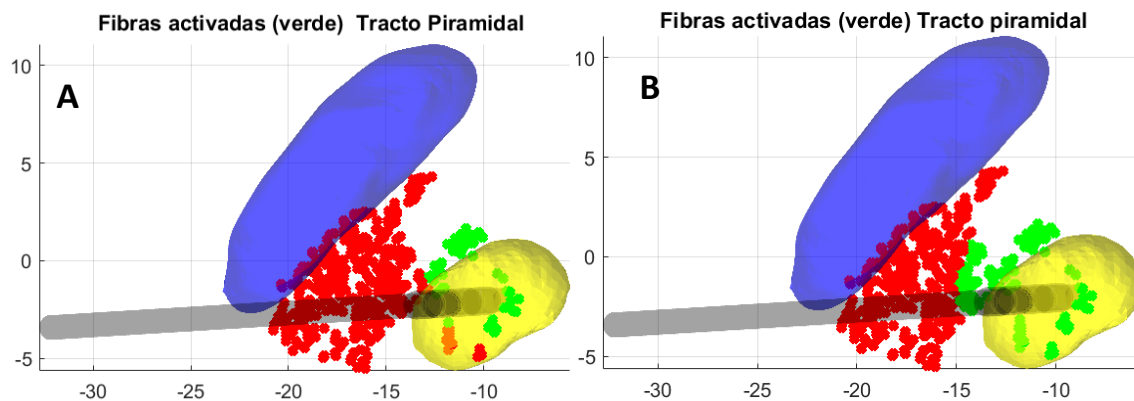


FIGURA 27: Fibras activadas del tracto piramidal representadas con puntos en color verde. N° fibras totales: 462. Núcleo subtalámico (amarillo), GPI (Azul). Orientación del electrodo: 73.8° axial y 8.61° sagital. A) Estimulación: -1 V. B) Estimulación: -3 V

En la FIGURA 27 se han representado las fibras activadas (verde) del tracto piramidal en forma de puntos. El electrodo se ha colocado a 73.8° respecto al plano axial y 8.61° respecto al sagital y se ha estimulado con el polo 0. En la figura A se ha estimulado a un voltaje de -1 V y se han activado un total de 57 fibras (12.34%), mientras que en la figura B se ha estimulado a -3 V y se han activado un total de 118 fibras (25.54%).

En el caso en el que se activa el **polo 1**, de nuevo se observa que a medida que se coloca el electrodo más vertical respecto del plano axial, el porcentaje de fibras activadas del TSP aumenta considerablemente, mientras que las fibras del TP disminuyen ligeramente (ver FIGURA 28).

En la FIGURA 28 se han representado las fibras activadas cuando se ha estimulado con el polo 1 a -2 V en las orientaciones 3.92° (A), 8.61° (B) y 13.3° (C) respecto al plano sagital. En la FIGURA 28 (A) se observa como, para un ángulo de 65.6° respecto al plano axial, no se activa ninguna fibra, en cambio a medida que colocamos el electrodo más dorsal logramos estimular un total de 53 fibras, es decir un 30.99% del total de fibras del tracto del modelo (171 fibras) y logramos reducir en un 5% el número total de fibras activadas del tracto piramidal (462 fibras). En la FIGURA 28 B y C la tendencia es la misma, salvo que para un ángulo de 65.6° respecto al plano axial y 13.3° respecto al sagital se logran activar un 10.53% de fibras frente al 0.00% en 65.6° axial y 3.92° sagital. Al mismo tiempo se reducen las fibras activadas del tracto piramidal, que resulta interesante evitarlo por los efectos secundarios que ocasiona [36].

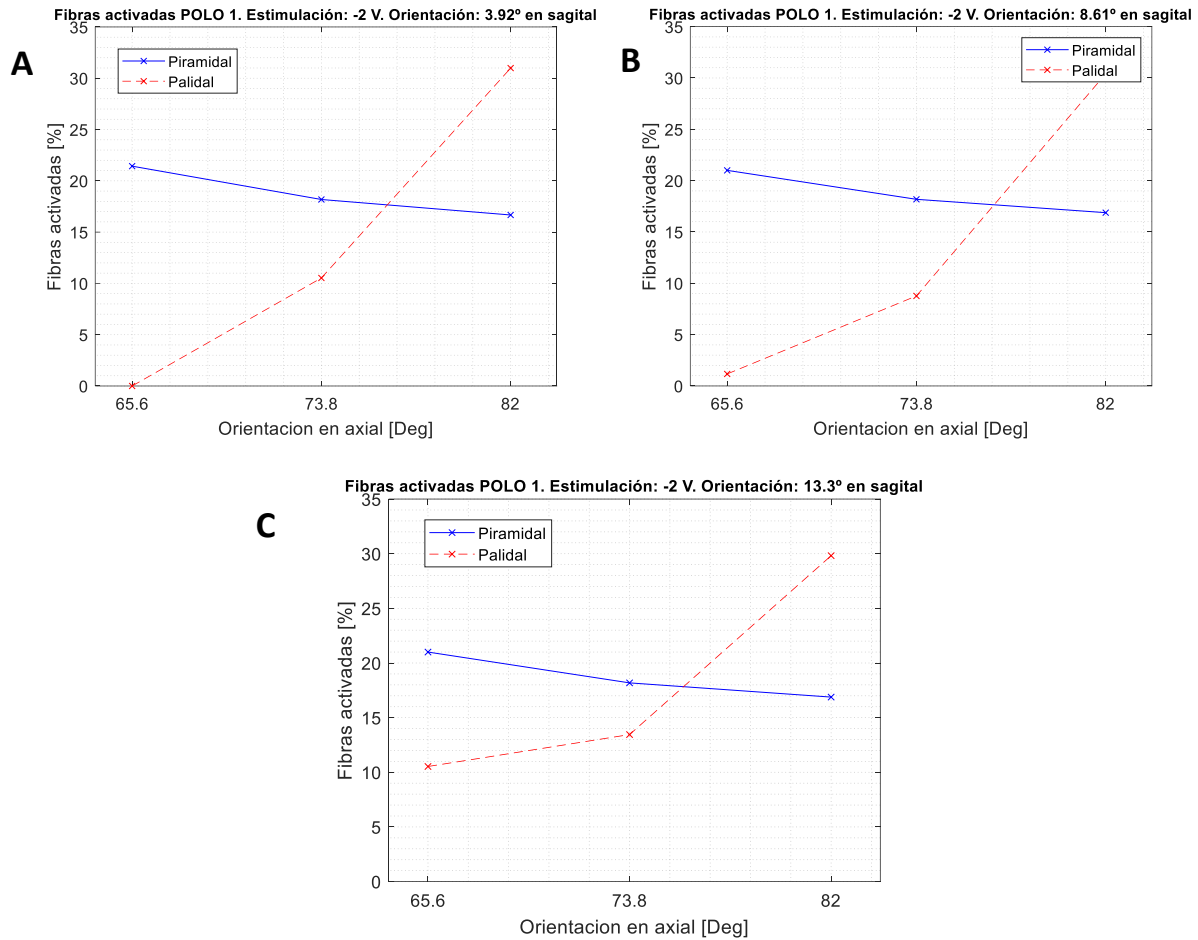


FIGURA 28: Porcentaje de fibras activadas estimulando a -2 V y fijando el electrodo respecto al plano sagital en A) 3.92° B) 8.61° y C) 13.13°. N° total de fibras TSP: 171. N° total de fibras TP: 462.

Lo mismo pasa cuando la amplitud de estímulo aumenta a -3 V (ver Tabla 5). Aunque la diferencia de fibras activadas cuando mueves el electrodo en axial y sagital no es tan notable, hay que destacar que para una posición de 82° en axial se ha logrado estimular un total de 49.12% de fibras. Ello quiere decir que tendríamos un control más alto de la función excitatoria del STN sobre el GPi, que posiblemente mejoraría la eficacia de la terapia DBS. A -1 V no se logra estimular ninguna fibra del TSP (ver tablas 4, 5 y 6 del ANEXO).

Tabla 5: Porcentaje de fibras estimulando a -3 V y fijando electrodo a 13.3° respecto al plano sagital.

Orientación		Sagital				
		3.92°		8.61°	13°.3	
		Conexión	N° fibras	Fibras activadas	Fibras activadas	Fibras activadas
Axial	65.6°	piramidal	462	132 (28.57%)	130 (28.14%)	125 (27.06%)
		palidal	171	61 (35.67%)	64 (37.43%)	76 (44.44%)
	73.8°	piramidal	462	102 (22.08%)	102 (22.08%)	100 (21.65%)
		palidal	171	76 (44.44%)	76 (44.44%)	77 (45.03%)
	82°	piramidal	462	85 (18.40%)	85 (18.40%)	85 (18.40%)
		palidal	171	84 (49.12%)	84 (49.12%)	84 (49.12%)

Los datos recogidos en la Tabla 5 resultan interesante porque con una estimulación de -2 V se logra activar la zona diana sin que haya una sobreestimulación. Así, se consigue un aumento en la activación de las fibras motoras que conectan los complejos STN-GPi a la vez que se disminuye la activación de las fibras del TP, que puede tener efectos secundarios, tales como contracciones motoras en los músculos faciales, laríngeas y/o faríngeas, y en las extremidades [49].

La diferencia entre una estimulación de -3 V, en 3.92°, 8.61° y 13.3° respecto al plano sagital, colocando el electrodo en una de las tres orientaciones respecto al plano axial (65.6°, 73.8° o 82°), no es muy significativa (ver tablas 4,5 y 6 del ANEXO). Aun así, se logra ver el incremento en la activación de las fibras del TSP y una reducción de las fibras activadas del TP a medida que colocamos el electrodo más dorsal.

En la FIGURA 29 se muestran las fibras activadas para -1 y -3 V del TSP con el electrodo colocado a 73.8° respecto al plano axial y 8.61° respecto al plano sagital. El TSP tiene un total de 171 fibras En la figura A no se ha logrado activar ninguna de las fibras mientras que en la figura B, las fibras activadas, representas en verde, ascienden de 0.00% (0 fibras activadas) a 44.44% (76 fibras activadas).

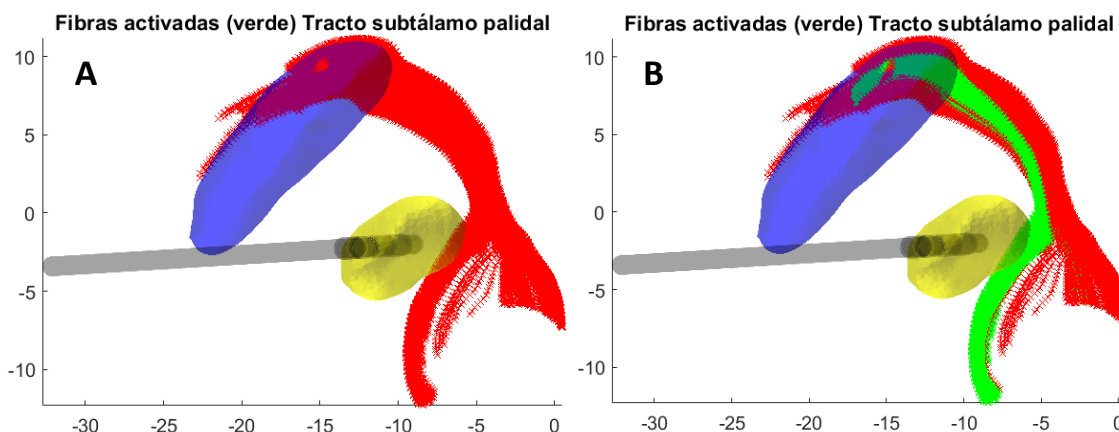


FIGURA 29: Representación de las fibras activadas (verde) y no activadas (rojo) a -1 V (A) y a -3 V (B) del tracto subtálamo-palidal. Vista axial. N° total de fibras: 171. Núcleo subtalámico (amarillo), GPi (Azul). Orientación del electrodo: 73.8° axial y 8.61° sagital.

En la FIGURA 30 se han representado las fibras activadas (verde) del tracto piramidal en forma de puntos. El electrodo se ha colocado a 73.8° respecto al plano axial y 8.61° respecto al sagital y se ha estimulado con el polo 1. En la figura A se ha estimulado a un voltaje de -1 V y se han activado un total de 57 fibras (12.34%), mientras que en la figura B se ha estimulado a -3 V y se han activado un total de 118 fibras (25.54%).

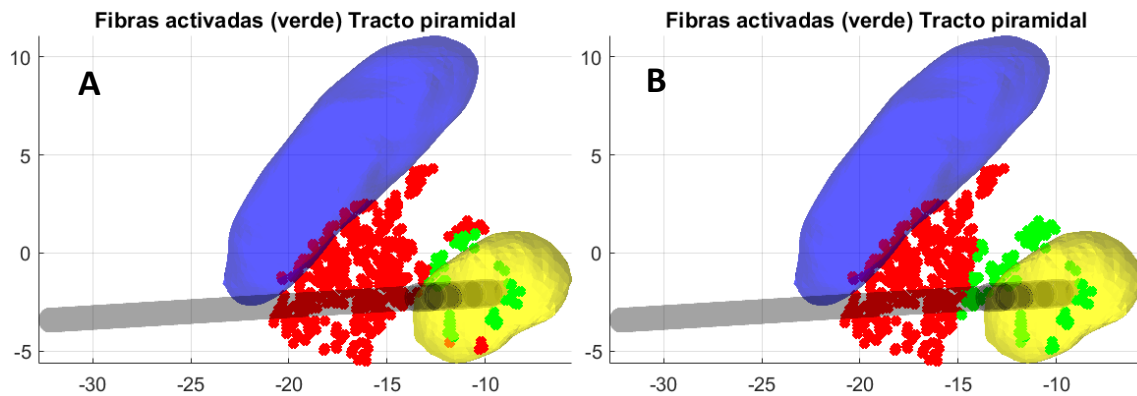


FIGURA 30: Fibras activadas del tracto piramidal representadas con puntos en color verde. N° fibras totales: 462. Núcleo subtalámico (amarillo), GPi (Azul). Vista axial. Orientación del electrodo: 73.8 ° axial y 8.61 ° sagital. A) Estimulación: -1 V. B) Estimulación: -3 V

Activando el **polo 2** no se ha logrado activar ninguna fibra subtálamo-palidal en ninguna de las 9 situaciones del electrodo posibles (colocando el electrodo en 3.92°, 8.61°, 13.3° en sagital junto con 65.6°, 73.8° y 82° en axial). En la FIGURA 31 se muestra el número de fibras activadas del tracto piramidal colocando el electrodo respecto al plano sagital a 3.92° estimulando a -3 V.

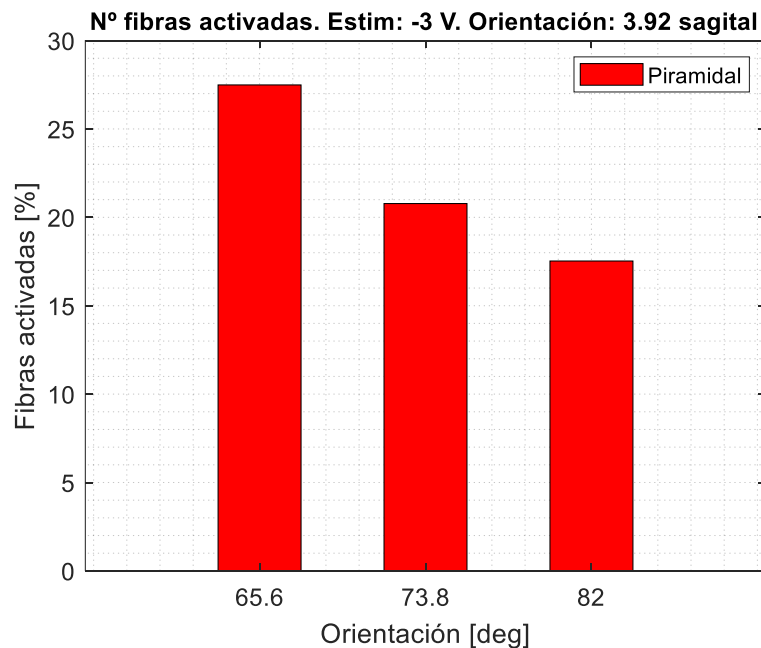


FIGURA 31: Número de fibras activadas del tracto piramidal a 65.6°, 73.8° y 82° respecto al plano axial. Voltaje de estímulo: -3 V. Posición del electrodo respecto al plano sagital: 3.92°. Polo activado: Polo 2.

Los resultados muestran una reducción del 10% de fibras activadas del TP cuando colocamos el electrodo a 82° axial respecto a 65.6° axial. Para 65.6° se activan un total de 27.48% mientras que para 82° se activan un total de 17.53%. Esta reducción también está en -1 y -2 V,

pero la disminución es menor. Por ejemplo, para -1 V las fibras se activan al 12.33% para un ángulo axial de 65.6° y 4.76% para un ángulo axial de 82° , es decir, se produce una reducción del 7.6%. Aún es menor la diferencia en 13.3° sagital donde, para -1V, el porcentaje de fibras activadas es del 10.82% y del 4.54% para un ángulo axial de 65.6° y 82° respectivamente, es decir, la reducción es del 6.2%. Las orientaciones en sagital no presentan cambios notorios en la actividad neuronal (ver tablas 7, 8 y 9 del ANEXO)

Aunque no se activen fibras del TSP, resulta interesante ver la reducción de las fibras activadas del TP a medida que colocamos el electrodo más dorsal. En la FIGURA 32 se muestran las fibras activadas del tracto piramidal, que tiene un total de 462 fibras en el modelo. Las fibras se han representado en forma de puntos visualizándose la zona que se activa, por ello se ve una acumulación de puntos verdes (fibras activadas) alrededor del electrodo junto al STN y las fibras que están más alejadas, entre el STN y el GPi se visualizan con puntos rojos (fibras no activadas).

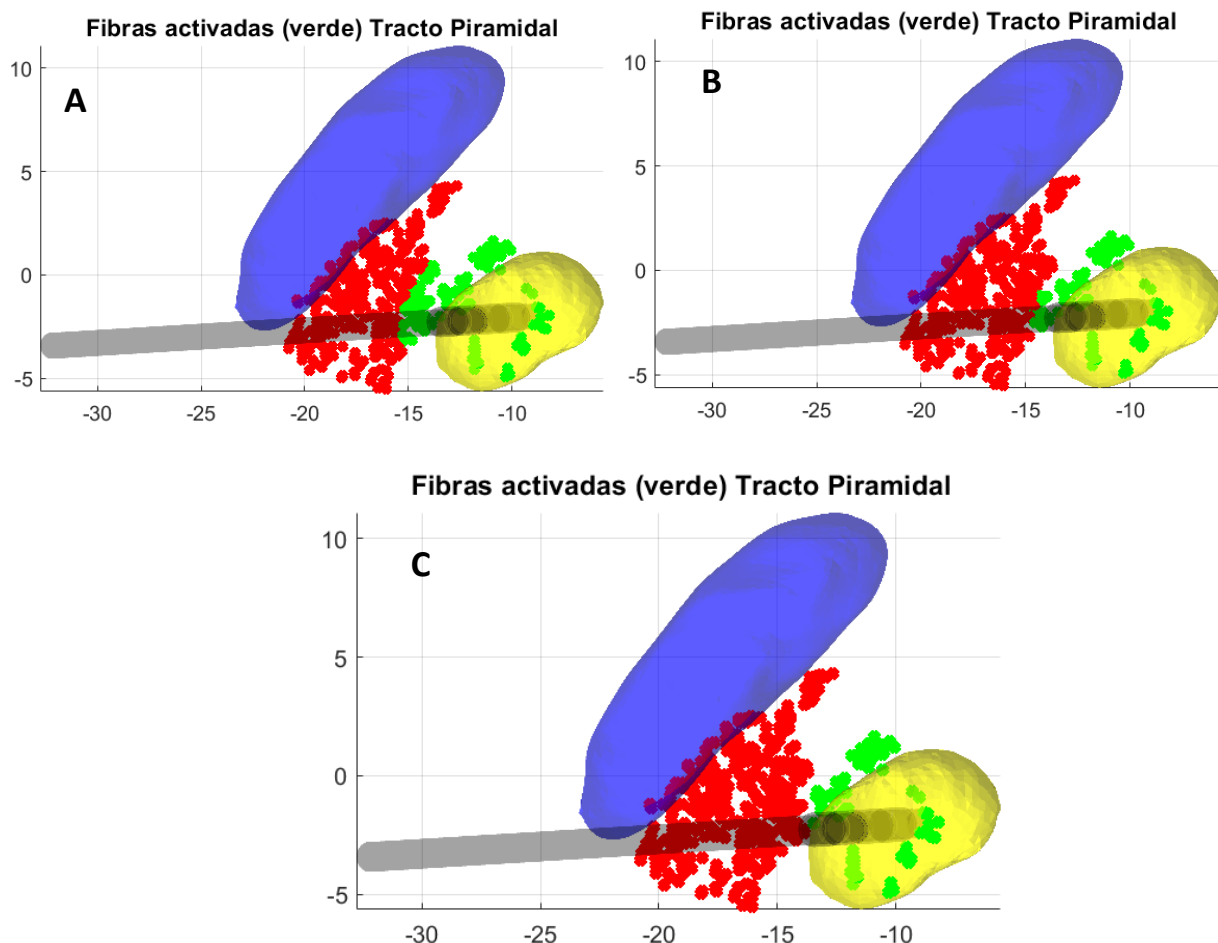


FIGURA 32: Fibras activadas del tracto piramidal representadas con puntos en color verde. N° fibras totales: 462. Núcleo subtalámico (amarillo), GPi (Azul). Polo estimulador: Polo 2. A) Orientación: 65.6° axial 3.92° sagital. B) Orientación: 73.8° axial 3.92° sagital. C) Orientación: 65.6° axial 3.92° sagital.

La FIGURA 32 representa de manera visual lo visto en la FIGURA 31. Se puede ver esa reducción de puntos verdes (fibras activadas) que representa una reducción del 10% de fibras activadas del TP cuando colocamos el electrodo a 82° axial respecto a 65.6° axial. De nuevo se

confirma la reducció de les fibres activades del TP a mesura que col·loquem el electrodo més dorsal, com se ha vist estimulant amb els pols 0 i 1.

Quan se han calculat les fibres activades estimulant amb el **polo 3**, no se han obtingut resultats significatius (veure taules 10 11 i 12 de l'ANEXO). A més de no aconseguir activar cap fibra del TSP, el màxim nombre de fibres activades per al TP se ha obtingut per a una col·locació de 65.6° en axial i 3.92° en sagital amb un total del 29.2% per a una estimulació de -3 V.

De nou, a mesura que col·loquem el electrodo més vertical respecte al pla axial aconseguim una reducció de les fibres activades del TP. A -3 V i una posició de l'electrodo en 3.92° sagital se veu una reducció del 19% des de 65.6° a 82° axial (veure FIGURA 33 A). També existeix una reducció de, aproximadament, el 9% quan movem el electrodo en sagital, sent 3.92° la posició de més fibres activades i 13.3° la de menys fibres activades (veure FIGURA 33 B).

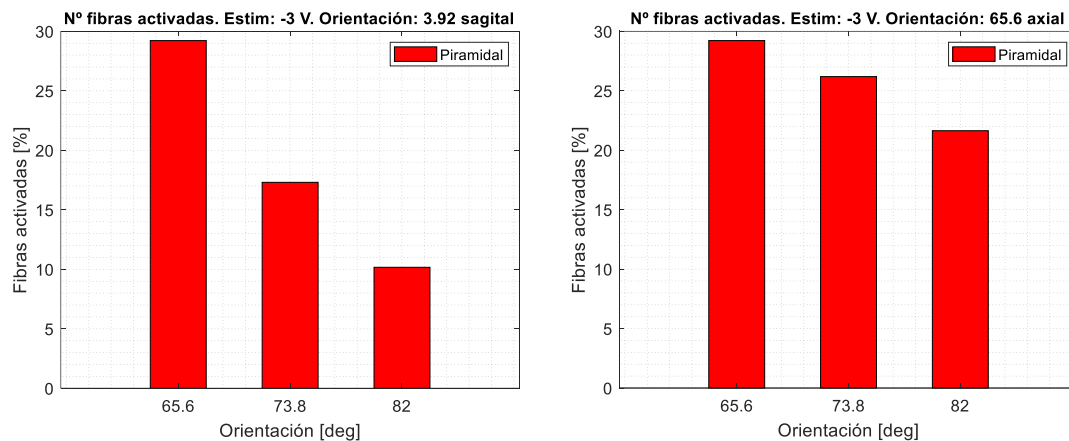


FIGURA 33: Representació de fibres activades del TP a -3V en el polo 3. N° total de fibres: 462. A) Percentatge de fibres activades, sota un estímul catòdic de -3 V, fijo 3.92° sagital. B) Percentatge de fibres activades, sota un estímul catòdic de estimulant a -3V fijo 65.6° axial.

Los resultados obtenidos para el polo 3 no son significativos por cómo se ha colocado el electrodo en el modelo. Al colocarse fuera del STN y tan distante a la conexión subtálmopidal, no se ha logrado activar ninguna fibra. Estos resultados no indican que el polo 3 no se deba utilizar, ya que el polo activado se elige según la colocación del electrodo, dependiendo de si está más o menos profundo respecto al STN.

3.4. LIMITACIONES

El modelo 3D de DBS puede ser una herramienta muy útil para conocer el efecto del campo eléctrico sobre las fibras nerviosas motoras residentes en el SNC, pero como cualquier otro modelo computacional, tiene ciertas limitaciones.

En primer lugar, tanto la geometría de los núcleos basales (STN, Campos de forel, GPi y ZI) como la de los tractos piramidal y subtálamo-palidal, son geometrías sacadas de ATLAS que, aunque son muy precisos, no son exactamente como en la realidad, por tanto, se están modelizando estructuras que son aproximaciones de la anatomía del paciente. Además, las propiedades eléctricas utilizadas en el modelo DBS, son valores medios que se han obtenido de la literatura, de datos experimentales, etc. Por tanto, son aproximaciones y hay una alta probabilidad de que no se correspondan con los valores reales, pero sí nos proporcionan una aproximación del comportamiento de la actividad neuronal motora en una DBS-STN ya que todas las simulaciones y cálculos hechos en este trabajo están sujetas a las mismas condiciones.

También hay que añadir que en el modelo no se están considerando las distribuciones de las arterias y venas del cerebro y, en la práctica clínica, hay que hacer una planificación y tenerlo en cuenta a la hora de colocar el electrodo para no atravesar estas estructuras y provocar hemorragias. En el modelo se ha colocado el electrodo teniendo una situación ideal en la que la orientación escogida del electrodo ($73.8^\circ \pm 8.2^\circ$ respecto del plano axial y $8.61^\circ \pm 4.69^\circ$ respecto al plano sagital [47]) no va a depender de si se daña una arteria o una vena.

Por último, existe un gran debate acerca de los mecanismos de acción de la estimulación cerebral profunda. Investigadores concluyen que la es DBS actúa para suprimir actividad neuronal debido a que la estimulación de alta frecuencia puede inhibir las fibras motoras, sin embargo, hay otros investigadores que no apoyan este argumento [50]. En este modelo tan solo se ha considerado la cantidad de fibras que se activan para tener una aproximación de cuántas fibras se podrían modular según la orientación del electrodo.

CAPITULO 4. CONCLUSIONES

El Parkinson es una enfermedad que cada vez afecta a más personas a nivel mundial. Los tratamientos farmacológicos están limitados en eficacia y la calidad de vida de los pacientes no es la óptima, por ello se hace uso de la DBS. Se les implanta quirúrgicamente un neuroestimulador con electrodos que logra reducir los síntomas de la enfermedad, a través de la estimulación eléctrica. Aunque los pacientes tengan que seguir con fármacos, la dosis disminuye, favoreciendo la desaparición de posibles efectos adversos provocados por altas dosis.

En este trabajo, se presenta un esquema adaptativo para estimar la extensión de la activación neuronal durante la DBS. Para ello, se ha desarrollado un modelo tridimensional de DBS, que incluye los ganglios basales de interés (STN, GPI, ZI, H, H1 y H2) y las fibras de los tractos TP y TSP.

El primer parámetro que se ha calculado es la relación umbral-distancia con el fin de determinar el efecto de la orientación de las fibras, calculando los umbrales y logrando tener una aproximación de la actividad neuronal de las fibras de $5,7 \mu\text{m}$. Se ha mostrado como, tanto la distancia como la orientación, afectan directamente a la amplitud de estimulación, obteniendo umbrales más bajos cuando las fibras están dispuestas de manera horizontal respecto al electrodo frente a las fibras orientadas verticalmente.

En el estudio realizado en este trabajo se logra tener una aproximación de la activación de las fibras nerviosas motoras en la terapia DBS-STN en función de la orientación del electrodo. Se ha calculado la cantidad de fibras nerviosas activadas en los tractos TP y TSP y se han analizado las posiciones óptimas del electrodo, que se ha orientado a $73,8^\circ \pm 8,2^\circ$ respecto al plano axial y a $8,61^\circ \pm 4,69^\circ$ respecto al plano sagital, así como el polo activado para estimular.

Los cambios en las orientaciones respecto al plano axial son muy notorios en el efecto de la activación neuronal. Los resultados obtenidos muestran como a medida que colocamos el electrodo más verticalmente conseguimos estimular más fibras del TSP y logramos reducir la activación del TP que, como se ha visto, puede conllevar efectos adversos. En varios casos se ha logrado estimular más del 45% del TSP, lo que implica un mayor control en la acción excitatoria del STN sobre el GPI. La elección del polo también es una decisión importante ya que se puede realizar una estimulación más localizada según cuál se elija.



4.1. Líneas futuras

El modelo computacional en 3D realizado ha permitido ver el comportamiento de la actividad neuronal cuando se tienen diferentes orientaciones de fibra (para una fibra de $5.7 \mu\text{m}$) y diferentes orientaciones de electrodo. Ambos estudios permiten ver la eficacia de la terapia y, además, poder detectar posibles aportaciones futuras que podrían mejorar el modelo computacional de DBS y, por tanto, la eficacia de la terapia para la mejora de los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Así, algunas líneas de investigación futuras que se plantean son:

- Añadir al modelo diferentes diámetros de fibra, ya que en el modelo elaborado en el trabajo solo se han considerado fibras de $5.7 \mu\text{m}$, y así lograr una aproximación más real a la práctica clínica ya que también hay otros diámetros de axones de fibras comprendidas entre 1 y $20 \mu\text{m}$.
- Añadir al modelo electrodos direccionales para comparar la activación neuronal con respecto a la de los electrodos convencionales.
- Realizar e implementar modelos 3D de estimulación cerebral profunda personalizados al paciente.
- Realizar una aplicación intuitiva para que la puedan utilizar los médicos en el mismo quirófano que indique la orientación, trayectoria y el posible efecto del electrodo estimulándolo a varios voltajes.
- Realizar un modelo DBS-GPi para ver los efectos de la estimulación sobre la conexión subtálamo-palidal, que también es objeto de estudio para la enfermedad de Parkinson y pacientes con distonia.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] S. . D. C. . McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, *Harrison. Principios de medicina interna*. Mexico, 2012.
- [2] R. Balestrino and A. H. V. Schapira, "Parkinson disease," *Eur. J. Neurol.*, vol. 27, no. 1, pp. 27–42, 2020, doi: 10.1111/ene.14108.
- [3] Compiled by the Collaboration for NDT Education, "Conductivity and Resistivity Values for Nickel & Alloys," *Technology*, vol. 2, no. March, p. 800, 2002.
- [4] C. D. Marsden, "Parkinson's disease," *Lancet Neurol.*, vol. 10, no. 2 SUPPL., pp. 321–339, 1990.
- [5] D. R. Kramer *et al.*, "Best surgical practices: A stepwise approach to the university of Pennsylvania deep brain stimulation protocol," *Neurosurg. Focus*, vol. 29, no. 2, pp. 1–8, 2010, doi: 10.3171/2010.4.FOCUS10103.
- [6] I. Beaulieu-Boire and A. E. Lang, "Behavioral effects of levodopa," *Mov. Disord.*, vol. 30, no. 1, pp. 90–102, 2015, doi: 10.1002/mds.26121.
- [7] A. Galvan and T. Wichmann, "Pathophysiology of Parkinsonism," vol. 119, pp. 1459–1474, 2008, doi: 10.1016/j.clinph.2008.03.017.
- [8] A. Lee and R. M. Gilbert, "Epidemiology of Parkinson Disease," *Neurol. Clin.*, vol. 34, no. 4, pp. 955–965, 2016, doi: 10.1016/j.ncl.2016.06.012.
- [9] S. Von Campenhausen *et al.*, "Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe," *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 15, no. 4, pp. 473–490, 2005, doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.04.007.
- [10] J. M. Avelillas-chasín, "DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Neuromodulación de los circuitos de los ganglios basales y," 2017.
- [11] M. ÅSTRÖM, *Modeling, simulation, and visualization of Deep Brain Stimulation*. 2011.
- [12] N. Thavanesan, "Deep Brain Stimulation in Multiple System Atrophy Mimicking Idiopathic Parkinson's Disease," pp. 232–237, 2014, doi: 10.1159/000368571.
- [13] C. H. Halpern, J. H. Rick, S. F. Danish, M. Grossman, and G. H. Baltuch, "Cognition following bilateral deep brain stimulation surgery of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease," no. November 2008, pp. 443–451, 2009, doi: 10.1002/gps.
- [14] I. G. Petrou, "Submammary placement of neurostimulator devices : broadening the spectrum of cosmetic techniques," 2020.
- [15] K. A. Follett *et al.*, "Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease," *N. Engl. J. Med.*, vol. 362, no. 22, pp. 2077–2091, 2010, doi: 10.1056/nejmoa0907083.
- [16] C. Kunstmann, F. Valdivia, A. de Marinis, F. Ayach, J. miguel Montes, and P. Chana-Cuevas, "Estimulación cerebral profunda en enfermedad de Parkinson," *Rev Med Chile*, no. 3, pp. 562–569, 2018.

- [17] C. Schmidt and U. Van Rienen, "Adaptive estimation of the neural activation extent in computational volume conductor models of deep brain stimulation," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 65, no. 8, pp. 1828–1839, 2018, doi: 10.1109/TBME.2017.2758324.
- [18] T. Koeglsperger, C. Palleis, F. Hell, J. H. Mehrkens, and K. Bötzel, "Deep Brain Stimulation Programming for Movement Disorders: Current Concepts and Evidence-Based Strategies," vol. 10, no. May, pp. 1–20, 2019, doi: 10.3389/fneur.2019.00410.
- [19] J. Herzog *et al.*, "Most Effective Stimulation Site in Subthalamic Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease," vol. 19, no. 9, pp. 1050–1054, 2004, doi: 10.1002/mds.20056.
- [20] V. A. Coenen, C. R. Honey, D. Phil, T. Hurwitz, and J. McMaster, "PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISM FOR HYPOMANIA IN SUBTHALAMIC NUCLEUS DEEP BRAIN STIMULATION," vol. 64, no. 6, pp. 1106–1115, 2009, doi: 10.1227/01.NEU.0000345631.54446.06.
- [21] S. A. Eisenstein *et al.*, "Functional Anatomy of Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson Disease," 2014, doi: 10.1002/ana.24204.
- [22] C. C. McIntyre, S. Mori, D. L. Sherman, N. V. Thakor, and J. L. Vitek, "Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 115, no. 3, pp. 589–595, 2004, doi: 10.1016/j.clinph.2003.10.033.
- [23] T. Tsuboi *et al.*, "Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation," 2014, doi: 10.1136/jnnp-2014-308043.
- [24] A. L. To, L. Schale, and S. Rehncrona, "Effects of Different Electrical Parameter Settings on the Intelligibility of Speech in Patients With Parkinson's Disease Treated With Subthalamic Deep Brain Stimulation," vol. 20, no. 4, pp. 416–423, 2005, doi: 10.1002/mds.20348.
- [25] C. Report, "Fixed epiglottis associated with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease Hypocretinergic dysfunction in neuromyelitis optica with coma-like episodes," vol. 79, no. 3, pp. 2–4, 2008, doi: 10.1136/jnnp.2007.125625.
- [26] O. Y. F and A. A. D, "Stridor and dysphagia associated with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease," vol. 115, no. November, pp. 1005–1006, 2011, doi: 10.3171/2011.7.JNS11602.
- [27] D. Malte, N. Chastan, B. Debono, P. Fre, and E. Ge, "Microsubthalamotomy: An Immediate Predictor of Long-Term Subthalamic Stimulation Efficacy in Parkinson Disease," vol. 23, no. 7, pp. 1047–1051, 2008, doi: 10.1002/mds.22054.
- [28] A. Fasano *et al.*, "Medical Management of Parkinson's Disease after Initiation of Deep Brain Stimulation," pp. 1–9, 2016, doi: 10.1017/cjn.2016.274.
- [29] K. Witt, O. Granert, C. Daniels, J. Volkmann, D. Falk, and T. Van, "neuropsychological outcomes of subthalamic neurostimulation in Parkinson's disease: results from a randomized trial," vol. 4, 2013, doi: 10.1093/brain/awt151.
- [30] T. D. Parsons, S. A. Rogers, A. J. Braaten, S. P. Woods, and A. I. Tröster, "Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis," vol. 5, no. July, 2006, doi: 10.1016/S1474-4422(06)70475-6.
- [31] E. Kalbe *et al.*, "Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson

- neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument,” vol. 14, pp. 93–101, 2008, doi: 10.1016/j.parkreldis.2007.06.008.
- [32] A. Chaturvedi, C. R. Butson, S. E. Cooper, and C. C. McIntyre, “Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Accurate axonal threshold prediction with diffusion tensor based electric field models,” *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. - Proc.*, pp. 1240–1243, 2006, doi: 10.1109/IEMBS.2006.260502.
- [33] C. J. Hartmann, A. Chaturvedi, and J. L. Lujan, “Quantitative analysis of axonal fiber activation evoked by deep brain stimulation via activation density heat maps,” *Front. Neurosci.*, vol. 9, no. FEB, pp. 1–8, 2015, doi: 10.3389/fnins.2015.00028.
- [34] C. C. McIntyre, A. G. Richardson, and W. M. Grill, “Modeling the excitability of mammalian nerve fibers: Influence of afterpotentials on the recovery cycle,” *J. Neurophysiol.*, vol. 87, no. 2, pp. 995–1006, 2002, doi: 10.1152/jn.00353.2001.
- [35] M. D. Sheng-Tzung Tsai, M.D, Sheng-Huang Lin, P. . Shinn-Zong Lin, M.D., M. S. Jen-Yeu Chen, M.D., R. N. Chi-Wei Lee, and M. D. Shin-Yuan Chen, “Neuropsychological effects after chronic subthalamic stimulation and the topography of the nucleus in parkinson’s disease,” vol. 61, no. 5, pp. 1024–1030, 2007, doi: 10.1227/01.NEU.0000280085.60995.95.
- [36] G. Tommasi *et al.*, “Pyramidal tract side effects induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus,” pp. 813–819, 2008, doi: 10.1136/jnnp.2007.117507.
- [37] A. Alkemade *et al.*, “The Amsterdam Ultra-high field adult lifespan database (AHEAD): A freely available multimodal 7 Tesla submillimeter magnetic resonance imaging database,” *Neuroimage*, vol. 221, no. August, p. 117200, 2020, doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117200.
- [38] J. C. Lau *et al.*, “Direct visualization and characterization of the human zona incerta and surrounding structures,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 41, no. 16, pp. 4500–4517, 2020, doi: 10.1002/hbm.25137.
- [39] K. L. Bower and C. C. McIntyre, “Deep brain stimulation of terminating axons,” *Brain Stimul.*, vol. 13, no. 6, pp. 1863–1870, 2020, doi: 10.1016/j.brs.2020.09.001.
- [40] C. Solanes Galbis, “Diseño y desarrollo de un modelo computacional del efecto del campo eléctrico sobre la actividad neuronal de la médula espinal,” 2018, [Online]. Available: <https://riunet.upv.es/handle/10251/94110?show=full>.
- [41] C. Solanes Galbis, “Diseño, desarrollo y validación de un software para la simulación del efecto del campo eléctrico sobre la activación neuronal,” p. 116, 2016, [Online]. Available: https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/67465/73659755R_TFG_1467703987646281353526881569173.pdf?sequence=2&isAllowed=y.
- [42] MCNEAL and D. R., “Analysis of a model for excitation of myelinated nerve,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 33, no. 4, pp. 974–977, 1986.
- [43] 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, doi: 10.1007/BF02345014.



- [44] M. Sedrak *et al.*, “The role of modern imaging modalities on deep brain stimulation targeting for mental illness,” *Acta Neurochir. Suppl.*, no. 101, pp. 3–7, 2008, doi: 10.1007/978-3-211-78205-7_1.
- [45] M. Sedrak *et al.*, “Diffusion tensor imaging (DTI) and colored fractional anisotropy (FA) mapping of the subthalamic nucleus (STN) and the globus pallidus interna (GPi),” *Acta Neurochir. (Wien)*., vol. 152, no. 12, pp. 2079–2084, 2010, doi: 10.1007/s00701-010-0813-4.
- [46] P. J. Basser, S. Pajevic, C. Pierpaoli, J. Duda, and A. Aldroubi, “In vivo fiber tractography using DT-MRI data,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 44, no. 4, pp. 625–632, 2000, doi: 10.1002/1522-2594(200010)44:4<625::AID-MRM17>3.0.CO;2-O.
- [47] M. K. York, E. A. Wilde, R. Simpson, and J. Jankovic, “Relationship between neuropsychological outcome and DBS surgical trajectory and electrode location,” *J. Neurol. Sci.*, vol. 287, no. 1–2, pp. 159–171, 2009, doi: 10.1016/j.jns.2009.08.003.
- [48] Y. Katayama, H. Oshima, T. Kano, K. Kobayashi, C. Fukaya, and T. Yamamoto, “Direct effect of subthalamic nucleus stimulation on levodopa-induced peak-dose dyskinesia in patients with Parkinson’s disease,” *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, vol. 84, no. 4, pp. 176–179, 2006, doi: 10.1159/000094957.
- [49] P. Mahlknecht *et al.*, “Pyramidal tract activation due to subthalamic deep brain stimulation in Parkinson’s disease,” *Mov. Disord.*, vol. 32, no. 8, pp. 1174–1182, 2017, doi: 10.1002/mds.27042.
- [50] J. L. Vitek, “Mechanisms of Deep Brain Stimulation : Excitation or Inhibition,” vol. 17, pp. 3–6, 2002, doi: 10.1002/mds.10144.



DOCUMENTO

PRESUPUESTO

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MODELO DE ESTIMULACIÓN
CEREBRAL PROFUNDA (DBS) PARA LA OPTIMIZACIÓN DE LA POSICIÓN
DEL ELECTRODO CON RESPECTO A LA ORIENTACIÓN DE LAS FIBRAS

ALBERT ESCAMILLA MUÑOZ

En el siguiente documento se muestra el coste total estimado para la elaboración de un software para uso clínico como el propuesto en este Trabajo Final de Grado (TFG) del grado de Ingeniería Biomédica. Se tendrán en cuenta los costes de personal o mano de obra, el coste del software y el coste del hardware.

Coste de personal

Para la elaboración del trabajo solo ha participado un ingeniero biomédico. Según el Colegio Oficial de Ingenieros Industriales de la Comunidad Valenciana (COIICV), un ingeniero biomédico cobra 40€/hora, y su cuota patronal es el 37.45% del coste imputable. Por tanto, el coste total del ingeniero partícipe del trabajo se muestra en la TABLA SIGUIENTE.

Perfil	Tarea	Nº Horas	Coste unitario	Coste imputable (sin cuota patronal)	Cuota patronal	Coste imputable total
Ingeniero Biomédico	Diseño, desarrollo y validación del software clínico	300	1	12000	4494	16494
TOTAL						16494 €

Teniendo en cuenta los datos mostrados en la tabla, el coste total del personal asciende a dieciséis mil cuatrocientos noventa y cuatro euros (16494€).

Coste del software

En cuanto al coste del software, se va a hacer un cálculo de la suma total de las licencias de todos los softwares utilizados para la elaboración del trabajo. A continuación, se describen con detalle los softwares y para qué se han utilizado.

- **MATLAB 2020:** Se ha utilizado para obtener la solución de los sistemas de ecuaciones diferenciales que se han planteado en cada uno de los modelos matemáticos de activación de fibras nerviosas y para obtener y graficar el total de fibras activadas de las estructuras de interés.
- **COMSOL Multiphysics con el módulo eléctrico AC/DC:** Se ha utilizado para la simulación del campo eléctrico del modelo tridimensional de DBS.
- **MICROSOFT OFFICE:** Se ha hecho uso de Microsoft Word para la redacción de la memoria del TFG y de Microsoft PowerPoint para la realización de las diapositivas para la presentación del TFG.
- **AMIRA:** Se ha utilizado para el remallado de las estructuras de interés para la reducción del gasto computacional.
- **3DSlicer:** Se ha utilizado para la segmentación de las estructuras de interés y postprocesado de las imágenes de DTI.

- **Meshmixer:** Se ha utilizado para suavizar las estructuras segmentadas.

Los softwares descritos anteriormente se han instalado sobre el sistema operativo Microsoft Windows 10. Pero, la licencia del sistema operativo no ha supuesto un gasto adicional porque se incluye dentro del coste del PC utilizado para el desarrollo del software clínico propuesto en el TFG.

Tabla 6: Coste total del software utilizado.

Programa	N° de licencias	Duración de la licencia	Periodo de uso	Coste total de la licencia (IVA incluido)
MATLAB	1	6 meses	6 meses	2000 €
COMSOL Multiphysics con el módulo AC/DC	1	6 meses	6 meses	2330.71 €
Microsoft Office	1	6 meses	6 meses	120 €
Amira Mesh tool	1	6 meses	6 meses	300 €
3DSlicer	1	6 meses	6 meses	Software Libre
Meshmixer	1	6 meses	6 meses	Software Libre
SO Microsoft Windows 10	1	6 meses	6 meses	Incluido en el coste del PC
TOTAL				4800.71 €

Por tanto, el coste del software empleado asciende a un total de **cuatro mil ochocientos euros con setenta y un céntimos (4500.71€)**.

Coste del hardware

Para la elaboración del TFG se ha utilizado tan solo un PC, en el que se han llevado a cabo todas las simulaciones, cálculos, redacción y presentación del TFG. Las características del PC se recogen en la TABLA

Tabla 7: Coste total del Hardware utilizado para el TFG.

Ficha técnica	Coste imputable total
PC Asus Intel(R) Core(TM) i7-6700HQ CPU @ 2.60GHz 2.59 GHz 16,0 GB RAM	749.99 €
TOTAL	749.99 €

El coste total del hardware empleado es de **setecientos cuarenta y nueve con noventa y nueve céntimos (749.99 €)**.



Coste TOTAL del TFG

El coste total del software propuesto en el trabajo viene dado en la TABLA. Se ha realizado una suma del coste del personal, del coste del software y del coste del hardware.

Tabla 8: Coste total del TFG.

Tipo de coste	Coste (€)
coste del personal	16494 €
coste del software	4500.71 €
coste del hardware	749.99 €
TOTAL	21743.99 €

El presupuesto total del Trabajo final de Grado propuesto asciende a un total de:
VEINTIUN MIL SETECIENTOS CUARENTA Y TRES CON NOVENTA Y NUEVE CÉNTIMOS



DOCUMENTO

ANEXO

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MODELO DE ESTIMULACIÓN
CEREBRAL PROFUNDA (DBS) PARA LA OPTIMIZACIÓN DE LA POSICIÓN
DEL ELECTRODO CON RESPECTO A LA ORIENTACIÓN DE LAS FIBRAS

ALBERT ESCAMILLA MUÑOZ

Tabla 9: Resultados obtenidos para una estimulación catódica en el polo 0.

POLO 0						
AXIAL (deg)		SAGITAL (deg)				
65.6°		3°			8°	13°
		Conexión	N° fibras	Fibras activadas	Fibras activadas	Fibras activadas
voltaje	1	piramidal	462	70 (15,15%)	72 (15,58%)	73 (15,80%)
		palidal	171	8(4,68%)	11 (6,43%)	15 (8,77%)
	2	piramidal	462	100(21,65%)	100 (21,65%)	97 (21,00%)
		palidal	171	77 (45,03%)	77 (45,03%)	77 (45,03%)
	3	piramidal	462	145 (31,39%)	144 (31,17%)	139 (30,09%)
		palidal	171	78 (45,61%)	78 (45,61%)	80(46,78%)

Tabla 10: Resultados obtenidos para una estimulación catódica en el polo 0.

POLO 0						
AXIAL (deg)		SAGITAL (deg)				
73.8°		3°			8°	13°
		Conexión	N° fibras	Fibras activadas	Fibras activadas	Fibras activadas
voltaje	1	piramidal	462	57 (12,34%)	57 (12,34%)	57 (12,34%)
		palidal	171	24 (14,04%)	24 (14,04%)	27 (15,79%)
	2	piramidal	462	81 (17,53%)	80 (17,32%)	85 (18,40%)
		palidal	171	77 (45,03%)	77 (45,03%)	77 (45,03%)
	3	piramidal	462	118 (25,54%)	118 (25,54%)	120 (25,54%)
		palidal	171	79 (46,20%)	79 (46,20%)	83 (48,54%)

Tabla 11: Resultados obtenidos para una estimulación catódica en el polo 0.

POLO 0						
AXIAL (deg)		SAGITAL (deg)				
82°		3°			8°	13°
		Conexión	N° fibras	Fibras activadas	Fibras activadas	Fibras activadas
voltaje	1	piramidal	462	53 (11,47%)	53 (11,47%)	53 (11,47%)
		palidal	171	48 (28,07%)	48 (28,07%)	48 (28,07%)
	2	piramidal	462	79 (17,10%)	79 (17,10%)	79 (17,10%)
		palidal	171	77 (45,03%)	77 (45,03%)	77 (45,03%)
	3	piramidal	462	100 (21,65%)	100 (21,65%)	100 (21,65%)
		palidal	171	96 (56,14%)	96 (56,14%)	96 (56,14%)

Tabla 12: Resultados obtenidos para una estimulación catódica en el polo 1.

POLO 1						
AXIAL (deg)		SAGITAL (deg)				
65.6°		3°			8°	13°
		Conexión	N° fibras	Fibras activadas	Fibras activadas	Fibras activadas
voltaje	1	piramidal	462	73 (15,80%)	70 (15,15%)	64 (13,85%)
		palidal	171	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	2	piramidal	462	99 (21,43%)	97 (21,00%)	97 (21,00%)
		palidal	171	0 (0,00%)	2 (1,17%)	18 (10,53%)
	3	piramidal	462	132 (28,57%)	130 (28,14%)	125 (27,06%)
		palidal	171	61 (35,67%)	64 (37,43%)	76 (44,44%)

Tabla 13: Resultados obtenidos para una estimulación catódica en el polo 1

POLO 1						
AXIAL (deg)		SAGITAL (deg)				
73.8°		3°			8°	13°
		Conexión	N° fibras	Fibras activadas	Fibras activadas	Fibras activadas
voltaje	1	piramidal	462	56 (12,12%)	56 (12,12%)	54 (11,69%)
		palidal	171	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	2	piramidal	462	84 (18,18%)	84 (18,18%)	84 (18,18%)
		palidal	171	18 (10,53%)	15 (8,77%)	23 (13,45%)
	3	piramidal	462	102 (22,08%)	102 (22,08%)	100 (21,65%)
		palidal	171	76 (44,44%)	76 (44,44%)	77 (45,03%)

Tabla 14: Resultados obtenidos para una estimulación catódica en el polo 1

POLO 1						
AXIAL (deg)		SAGITAL (deg)				
82°		3°			8°	13°
		Conexión	N° fibras	Fibras activadas	Fibras activadas	Fibras activadas
voltaje	1	piramidal	462	34 (7,36%)	33 (7,14%)	30 (6,49%)
		palidal	171	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	2	piramidal	462	77 (16,67%)	78 (16,88%)	78 (16,88%)
		palidal	171	53 (30,99%)	52 (30,41%)	51 (29,82%)
	3	piramidal	462	85 (18,40%)	85 (18,40%)	85 (18,40%)
		palidal	171	84 (49,12%)	84 (49,12%)	84 (49,12%)

Tabla 15: Resultados obtenidos para una estimulación catódica en el polo 2.

POLO 2						
AXIAL (deg)		SAGITAL (deg)				
65.6°		3°			8°	13°
		Conexión	N° fibras	Fibras activadas	Fibras activadas	Fibras activadas
voltaje	1	piramidal	462	57 (12,34%)	52 (11,25%)	50 (10,82%)
		palidal	171	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	2	piramidal	462	103 (22,29%)	99 (21,43%)	94 (27,49%)
		palidal	171	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	3	piramidal	462	127 (27,49%)	127 (27,49%)	123 (26,62%)
		palidal	171	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)

Tabla 16: Resultados obtenidos para una estimulación catódica en el polo 2.

POLO 2						
AXIAL (deg)		SAGITAL (deg)				
73.8°		3.92°			8.61°	13.3°
		Conexión	N° fibras	Fibras activadas	Fibras activadas	Fibras activadas
voltaje	1	piramidal	462	39 (8,44%)	38 (8,22%)	37 (8,01%)
		palidal	171	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	2	piramidal	462	83 (17,96%)	82 (17,75%)	79 (17,10%)
		palidal	171	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	3	piramidal	462	96 (20,78%)	94 (20,35%)	94 (20,35%)
		palidal	171	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)

Tabla 17: Resultados obtenidos para una estimulación catódica en el polo 2.

POLO 2						
AXIAL (deg)		SAGITAL (deg)				
82°		3°			8°	13°
		Conexión	N° fibras	Fibras activadas	Fibras activadas	Fibras activadas
voltaje	1	piramidal	462	22 (4,76%)	22 (4,76%)	21 (4,54%)
		palidal	171	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	2	piramidal	462	64 (13,85%)	62 (13,42%)	61 (13,20%)
		palidal	171	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	3	piramidal	462	81 (17,53%)	80 (17,31%)	79 (17,10%)
		palidal	171	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)

Tabla 18: Resultados obtenidos para una estimulación catódica en el polo 3.

POLO 3						
AXIAL (deg)		SAGITAL (deg)				
65.6°		3°			8°	13°
		Conexión	N° fibras	Fibras activadas	Fibras activadas	Fibras activadas
voltaje	1	piramidal	462	37 (8,01%)	30 (6,49%)	28 (6,06%)
		palidal	171	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	2	piramidal	462	75 (16,23%)	66 (14,28%)	61 (13,20%)
		palidal	171	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	3	piramidal	462	135 (29,22%)	121 (26,19%)	100 (21,64%)
		palidal	171	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)

Tabla 19: Resultados obtenidos para una estimulación catódica en el polo 3.

POLO 3						
AXIAL (deg)		SAGITAL (deg)				
73.8°		3°			8°	13°
		Conexión	N° fibras	Fibras activadas	Fibras activadas	Fibras activadas
voltaje	1	piramidal	462	19 (4,11%)	18 (3,89%)	17 (3,68%)
		palidal	171	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	2	piramidal	462	48 (10,39%)	46 (9,96%)	39 (8,44%)
		palidal	171	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	3	piramidal	462	80 (17,31%)	73 (15,80%)	69 (14,93%)
		palidal	171	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)

Tabla 20: Resultados obtenidos para una estimulación catódica en el polo 3.

POLO 3						
AXIAL (deg)		SAGITAL (deg)				
82°		3°			8°	13°
		Conexión	N° fibras	Fibras activadas	Fibras activadas	Fibras activadas
voltaje	1	piramidal	462	13 (2,81%)	13 (2,81%)	13 (2,81%)
		palidal	171	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	2	piramidal	462	22 (4,76%)	20 (4,33%)	20 (4,33%)
		palidal	171	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	3	piramidal	462	47 (10,17%)	40 (8,66%)	39 (8,44%)
		palidal	171	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)