

Estudio del efecto de la posición, polaridad y número de electrodos sobre el área de parestesia en la terapia de EME mediante el uso de un modelo 3D de médula espinal

C. Solanes¹, J.L. Durá¹, J. De Andrés², J. Saiz¹

¹ Ci2B, Universitat Politècnica de València, Valencia, España, carsogal@etsii.upv.es

² Unidad del Dolor, Hospital General de Valencia, Valencia, España, deandres_jos@gva.es

Resumen

La terapia de Estimulación de Médula Espinal (EME) se ha estado utilizando durante más de 40 años en el tratamiento del dolor crónico. Esta terapia consiste en estimular las grandes fibras nerviosas Aβ de los dermatomas correspondientes a las áreas donde el paciente siente dolor, para producir parestesia. Actualmente, todavía se desconoce el efecto de ciertos factores sobre el alcance del umbral de molestia. Dicho umbral limita la eficacia de la terapia, ya que impide aumentar el campo eléctrico para estimular las fibras nerviosas necesarias para paliar el dolor. Algunos de los factores que afectan al área de parestesia son: la posición del electrodo, la polaridad o el número de electrodos de estimulación. Con el objetivo de conocer mejor el efecto de estos factores sobre el área de parestesia, en este trabajo se ha elaborado un modelo 3D de médula espinal compuesto por: un modelo de conductor volumétrico de médula espinal realista, que simula la distribución del campo eléctrico; y un modelo de fibra nerviosa mielínica, que simula la activación de la misma, además de la propagación del potencial de acción. Los resultados de nuestras simulaciones indican que el mayor número de fibras nerviosas excitadas se produce cuando el electrodo se posiciona de forma central y próximo a la duramadre, cuando se utiliza la polaridad de doble cátodo protegido y cuando se utilizan dos electrodos de estimulación.

1. Introducción

Actualmente, el dolor crónico es la causa más frecuente de consulta médica [1]. Muchos de los tratamientos farmacológicos disponibles sólo logran ligeras mejoras. Afortunadamente, existen medidas no farmacológicas que permiten paliar el dolor crónico, como la terapia de Estimulación de Médula Espinal (EME), que pueden tener un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes [2].

La EME es una terapia reversible y mínimamente invasiva que se ha estado utilizando durante los últimos 50 años en el tratamiento del dolor crónico neuropático, como el síndrome doloroso complejo regional (CRPS, por sus siglas en inglés) o el síndrome de cirugía de espalda fallida (FBSS, por sus siglas en inglés) [3]. Todavía se desconocen en profundidad los mecanismos neurofisiológicos por los cuales la terapia de EME elimina la sensación de dolor en diferentes condiciones de dolor crónico. Pero, en 1965, Melzack y Wall propusieron una teoría que explica los principios físicos de la EME, conocida como la “teoría de la puerta control del dolor” [3]. La teoría de la puerta control del dolor explica que hay una puerta en la asta dorsal de la médula espinal que

determina la transmisión de la señal de la actividad neuronal del dolor. Esa “puerta” está abierta cuando hay una mayor actividad de entrada nociceptiva de las fibras pequeñas (fibras Aδ y C) con respecto a la de las fibras grandes (Aβ). Pero la puerta se cierra cuando ocurre lo contrario. El efecto de la excitación de las grandes fibras Aβ se conoce como parestesia. Así, en base a esta teoría, seleccionando la activación de las fibras aferentes de diámetro elevado mediante estimulación eléctrica, se puede cerrar la puerta y reducir o eliminar las entradas dolorosas de la médula espinal [4].

Un dermatoma se puede definir como un área inervada por un solo nervio espinal o como un segmento de la médula espinal. Las grandes fibras Aβ se encuentran distribuidas en los cordones posteriores (DC, por sus siglas en inglés) de la médula espinal, procedentes de los correspondientes dermatomas [5]. Dichas fibras Aβ también se encuentran en las raíces dorsales (DR, por sus siglas en inglés) [3]. Pero, a pesar de que estimulando las fibras Aβ se consigue producir parestesia, ya sea estimulando las fibras de los DC como las de las DR, cuando se estimulan los DC se consigue ampliar la zona de parestesia a más dermatomas. Esto es debido a que, con la estimulación de las DR, solo se pueden activar las fibras de uno o dos dermatomas, mientras que, en los DC es posible activar todas las fibras de todos los dermatomas de un determinado nivel vertebral, en sentido caudal [3], [5], [6].

En el presente trabajo se ha elaborado un modelo 3D computacional de médula espinal realista que permite estudiar, de forma cuantitativa, el efecto de ciertos parámetros de estimulación (como la posición, polaridad o número de electrodos de estimulación) sobre la activación neuronal de la médula espinal, con el objetivo de optimizar la terapia de EME.

2. Metodología

2.1. Modelo de conductor volumétrico de médula espinal

Para generar un volumen conductor tridimensional de elementos finitos que represente la estructura anatómica de la médula espinal, se ha utilizado el software COMSOL Multiphysics (versión 5.3), con el módulo AC/DC (*Electric Currents*) para simular la distribución del campo eléctrico. Los tejidos más relevantes que se han considerado en el modelo son: la sustancia gris, la sustancia blanca, el líquido cefalorraquídeo (CSF), la

duramadre, la grasa y el hueso (ver Figura 1 (B)). Además, también se han tenido en cuenta las conductividades eléctricas de cada uno de los tejidos [7–10], así como la conductividad eléctrica de la interfase electrodo-tejido [10].

La geometría de la médula espinal varía en dirección rostro-caudal [11]. El modelo se ha generado a partir de la extrusión de la geometría transversal de la médula espinal del nivel vertebral T10, nivel donde se posicionan habitualmente los electrodos en los casos de dolor complejo por lumbociatalgia (ver Figura 1 (A)). La geometría del modelo se ha reproducido de manera realista, utilizando los valores medios de los parámetros geométricos de la médula espinal calculados por [11], a partir de imágenes de resonancia magnética (ver Figura 2).

Para evitar posibles efectos de borde, en las superficies más externas del modelo se ha establecido corriente nula (*electric insulation*) como condición de contorno. Por otra parte, como la estimulación simulada mediante los electrodos es por tensión, se ha impuesto en la superficie de los polos de los mismos la condición de contorno de terminal de voltaje.

Con el fin de evitar errores en la obtención de la solución en los bordes y estrechamientos, se ha utilizado una malla tetraédrica y adaptativa. El número total de nodos de la malla es de 900.000, con un tamaño de nodo de entre 0.17 y 2.4 mm.

Así, aplicando el método de elementos finitos, se ha calculado la distribución del potencial eléctrico ($V(x,y,z)$) como una solución aproximada a la ecuación de Laplace: $\nabla^2 V = 0$. La densidad de corriente ($J(x,y,z)$) se obtiene de aplicar la versión generalizada de la Ley de Ohm: $J = \sigma * E$; $E = -\nabla V$; siendo V el potencial eléctrico, en un punto determinado del volumen, E el campo eléctrico, J la densidad de corriente y σ el tensor de conductividad eléctrica.

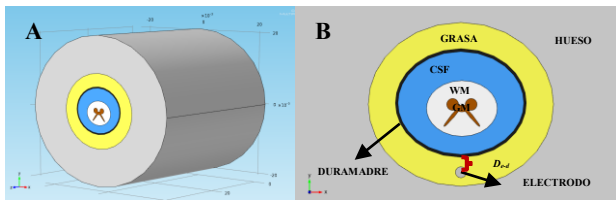


Figura 1. A) Modelo de conductor volumétrico realizado en COMSOL Multiphysics. Nivel vertebral T10. B) Corte transversal. D_{e-d} : distancia electrodo-duramadre. WM: sustancia blanca. GM: sustancia gris.

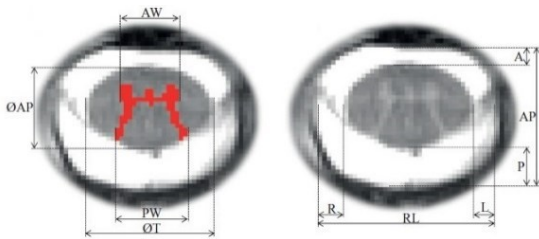


Figura 2. Dimensiones medidas en imágenes de RM con una resolución de $0.5 \times 0.5 \text{ mm}^2$ [11].

2.2. Modelo de fibra nerviosa mielinica

El modelo de fibra nerviosa que se ha utilizado y programado en MATLAB es el modelo de RMG (Richardson, McIntyre y Grill), por ser uno de los modelos más realistas que existe actualmente [12]. El modelo de RMG permite calcular el potencial al que se encuentra la membrana celular en cada nodo de Ranvier (V_n) pues, según la ecuación (1), la corriente de membrana en el nodo n es igual a la suma de las corrientes entrantes axiales, que es igual a la suma de las corrientes capacitivas e iónicas que atraviesan la membrana [13]:

$$C_{m,n} \frac{dV_n}{dt} + I_{ion,n} = G_{axial}(V_{n-1} - 2V_n + V_{n+1}) \quad (1)$$

Siendo n el nodo de Ranvier, C_m la capacidad de la membrana (μF), I_{ion} la suma total de las corrientes iónicas (mA) y G_{axial} la conductancia entre los centros de dos compartimentos adyacentes (mS). Así, a partir de la ecuación anterior y teniendo en cuenta el potencial eléctrico externo (V_e) en cada nodo, V_n se puede calcular a partir de la siguiente ecuación:

$$\frac{dV_n}{dt} = \frac{1}{C_{m,n}} [-I_{ion,n} + G_{axial}(V_{n-1} - 2V_n + V_{n+1} + V_{e,n-1} - 2V_{e,n} + V_{e,n+1})] \quad (2)$$

Mediante el modelo de conductor volumétrico se obtienen los valores V_e en cada uno de los nodos de Ranvier (n) considerados de una fibra nerviosa situada en la sustancia blanca de la médula espinal. Con estos valores, se resuelve la ecuación (2) en cada nodo de Ranvier y se obtiene la evolución temporal del potencial de membrana, conocido como potencial de acción. Así, por ejemplo, si se estimula una fibra nerviosa con un estímulo de pulso cuadrado de $300 \mu s$ de duración y $2.5V$ de amplitud, el potencial de acción que se obtiene y se propaga en cada nodo de Ranvier es el que se muestra en la Figura 3.

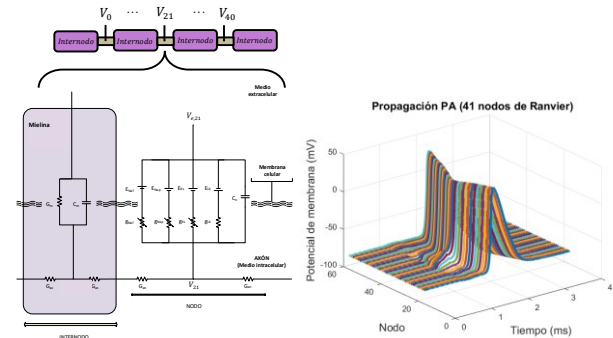


Figura 3. Esquema eléctrico del modelo de RMG (izquierda) y propagación del potencial de acción en 41 nodos de Ranvier (derecha) de una fibra nerviosa mielinica.

2.3. Parámetros de evaluación

Para cuantificar el efecto del campo eléctrico sobre la estimulación neuronal, se ha calculado:

- Umbral de percepción (PT). Voltaje para activar las fibras nerviosas A β de $12.8 \mu m$ de diámetro.

- Área de activación (mm²). Máxima área de fibras nerviosas de 12.8 μ m que se activan en los DC en el umbral de molestia (1.4*PT) [3].
- Profundidad de activación (μ m). Máxima distancia longitudinal en la que se activan fibras nerviosas de 12.8 μ m en los DC en el umbral de molestia (1.4*PT).
- Ratio de reclutamiento ($R_{DC/DR}$). Relación entre el voltaje para activar una fibra de 12.8 μ m en los DC y una de 15 μ m en las DR [5].

3. Resultados

3.1. Posición del electrodo

La posición del electrodo es un parámetro controlable durante su implante. Para evaluar el efecto de variar la posición del electrodo, se han calculado los distintos parámetros de evaluación con el electrodo situado en la capa de grasa, de forma central, a diferentes distancias de la médula espinal (D_{e-d}): a 0.75 mm desde el centro del electrodo a la duramadre, a 1.75 mm y a 2.75 mm (casi pegado totalmente al hueso).

Como se muestra en la Tabla 1, a menor D_{e-d} , menor umbral de percepción y mayor área y profundidad de activación se obtiene. Además, el $R_{DC/DR}$ es menor, por lo que se excitarían antes las fibras de los DC.

D_{e-d} (mm)	PT (V)	Área de activación (mm ²)	Profundidad de activación (μ m)	$R_{DC/DR}$
0.75	1	1.27	350	0.42
1.75	1.9	1.09	300	0.48
2.75	3.4	1.15	300	0.56

Tabla 1. Parámetros de evaluación en función de la posición del electrodo dentro del espacio epidural.

3.2. Polaridad del electrodo

La polaridad del electrodo es uno de los parámetros más complejos de determinar debido al elevado número de combinaciones que se pueden utilizar. En la actualidad, el responsable de la programación decide, de forma empírica, la polaridad del electrodo, en base a los conocimientos que tiene del efecto del campo eléctrico sobre la activación de fibras nerviosas.

En este apartado se han considerado las cuatro polaridades más comunes que se utilizan con un electrodo de estimulación en la terapia de EME:

- Bipolar 1 (BP1): se usan dos polos contiguos, uno es el cátodo (negativo) y el otro el ánodo (positivo), separados por una distancia de 7 mm entre centros.
- Bipolar 2 (BP2): se usan dos polos. Uno es el cátodo y el otro el ánodo, separados por una distancia de 21 mm entre centros.
- Cátodo protegido (CP): se usan tres polos contiguos. El del centro es el cátodo y el resto son ánodos.
- Doble cátodo protegido (DCP): se usan cuatro polos contiguos. Los dos interiores son cátodos y en los extremos se encuentran los ánodos.

En cuanto a los resultados obtenidos (ver Tabla 2), la polaridad que permite una mayor área y profundidad de activación de las fibras nerviosas en los DC es la DCP.

Sin embargo, la polaridad CP es la que presenta un menor $R_{DC/DR}$.




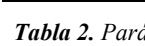
Polaridad electrodo	PT (V)	Área de activación (mm ²)	Profundidad de activación (μ m)	$R_{DC/DR}$
	1.9	1.09	300	0.48
	2.4	0.84	250	0.89
	1.6	1.09	300	0.21
	1.7	1.76	450	0.57

Tabla 2. Parámetros de evaluación en función de la polaridad del electrodo (BP1, BP2, CP y DCP). D_{e-d} : 1.75 mm.

3.3. Estimulación con dos electrodos

Como el uso de dos electrodos es habitual en la práctica clínica, se ha considerado importante analizar el área de parestesia al utilizar dos electrodos.

En este caso se ha comparado el uso de la polaridad BP1 y CP en un electrodo con respecto a dos. Los resultados que se han obtenido se muestran en la Tabla 3. En general, se aprecia que el uso de dos electrodos de estimulación permite ampliar el área y la profundidad de activación, aunque los umbrales de percepción son más elevados. En cuanto al $R_{DC/DR}$, tanto en uno como en dos electrodos, la polaridad CP es la que presenta los valores más bajos, suponiendo la activación preferente de las fibras de los DC.

En la Figura 4 se muestra de forma visual la segunda derivada espacial del potencial eléctrico al estimular con dos electrodos con sus correspondientes áreas de activación. Como se puede observar, la polaridad BP1 produce una estimulación más extendida (A), mientras que la CP es más lateral y más profunda (B).

Polaridad electrodos	PT (V)	Área de activación (mm ²)	Profundidad de activación (μ m)	$R_{DC/DR}$
BP1 (1 elec.)	0.9	1.25	350	0.43
CP (1 elec.)	0.7	0.93	300	0.2
BP1 (2 elec.)	2.3	3	650	0.3
CP (2 elec.)	2.5	2.7	750	0.26

Tabla 3. Parámetros de evaluación según la polaridad con uno y dos electrodos de estimulación. D_{e-d} : 0.75 mm. Distancia entre los centros de los dos electrodos: 2.5 mm.

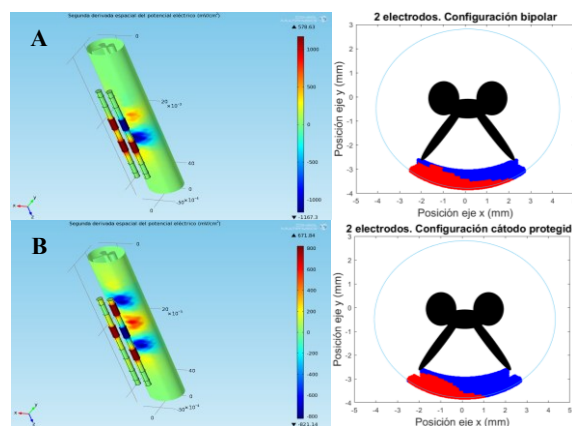


Figura 4. Segunda derivada espacial del potencial eléctrico en la superficie de la médula espinal y área de activación al estimular con dos electrodos en polaridad: BP1 (A) y CP (B).

4. Discusión y conclusiones

En este trabajo se ha estudiado el efecto de diversos factores sobre el área de parestesia en la terapia de EME mediante el uso de un modelo 3D computacional de médula espinal realista y actual.

El primer parámetro que se ha analizado es el de la posición lateral del electrodo. En este estudio se observa que, cuanto más cerca está el electrodo de la médula espinal, menor es PT, mayor es el área y la profundidad de activación y menor es el $R_{DC/DR}$, por lo que se activan preferentemente las fibras nerviosas de los DC.

Otro parámetro importante es la polaridad de los electrodos. En este trabajo se han comparado cuatro polaridades: BP1, BP2, CP y DCP. Los resultados muestran que, la configuración DCP es la que permite un mayor área y profundidad de activación. Pero el $R_{DR/DC}$ es más alto, por lo que se podrían excitar antes las fibras de las DR y la parestesia se reduciría a uno o dos dermatomas. En cambio, la configuración CP, aunque presenta una menor área y profundidad de activación, el $R_{DC/DR}$ es mucho menor, por lo que se excitarían antes las fibras de los DC y se podría ampliar el área de parestesia a más dermatomas. Por tanto, aunque ambas polaridades son favorables, la DCP sería una de las configuraciones que permitiría mejorar la terapia de EME, pues es la que permite mayor área y profundidad de activación, aunque esto último depende fuertemente del caso clínico a tratar.

Por último, se ha comparado la estimulación mediante un electrodo frente a dos. En este caso, la diferencia es notable, pues, mientras que la estimulación con dos electrodos permite una mayor área (de hasta 3 mm² frente a 1 mm² con un electrodo) y profundidad de activación de las fibras nerviosas (de hasta 750 µm frente a los 350 µm con un electrodo), la estimulación con un electrodo presenta unos umbrales de estimulación más bajos. Además, la estimulación con dos electrodos produce una activación más lateral que con un electrodo, lo cual puede ser interesante para estimular los dermatomas de un lado u otro de la médula, según dónde presente sensación de dolor el paciente. Comparando las configuraciones utilizadas con dos electrodos (BP1 y CP), la segunda presenta una profundidad de activación y un $R_{DC/DR}$ más altos, mientras que la BP1 tiene un área de activación más elevada y unos umbrales de estimulación más bajos. El uso de una polaridad u otra, o de un electrodo o dos va a depender, fundamentalmente, del área de estimulación buscada.

En resumen, los resultados muestran las diferentes estrategias que se pueden seguir para alcanzar una mayor área de parestesia en la terapia de EME.

Finalmente, en este trabajo se ha elaborado un modelo 3D computacional de médula espinal que permite realizar multitud de estudios con el fin de, no sólo obtener resultados, sino de detectar posibles aportaciones futuras que podrían mejorar la terapia de EME.

Referencias

- [1] Pedrajas JM y Molino AM, “Bases neuromédicas del dolor,” *Clinica y Salud*, vol. 19, no. 19, pp. 277–293, 2008.
- [2] Torralba A, Miquel A, y Darba J, “Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa Pain Proposal,” *Rev Soc Esp Dolor*, vol. 21, no. 1, pp. 16–22, 2014.
- [3] Molnar G y Barolat G, “Principles of Cord Activation During Spinal Cord Stimulation,” vol. 2013, pp. 12–21, 2014.
- [4] Epstein LJ y Palmieri M, “Managing Chronic Pain With Spinal Cord Stimulation,” *Mt. Sinai J. Med. A J. Transl. Pers. Med.*, vol. 79, no. 1, pp. 123–132, Jan. 2012.
- [5] Manola L, Holsheimer J y Veltink P, “Technical performance of percutaneous leads for spinal cord stimulation: A modeling study,” *Neuromodulation*, vol. 8, no. 2, pp. 88–99, 2005.
- [6] Holsheimer J, “Which neuronal elements are activated directly by spinal cord stimulation,” *Neuromodulation*, vol. 5, no. 1, pp. 25–31, 2002.
- [7] Arle JE, Carlson KW, Mei L y Shils JL, “Modeling Effects of Scar on Patterns of Dorsal Column Stimulation,” *Neuromodulation*, vol. 17, pp. 320–333, 2014.
- [8] Ladenbauer J, Minassian K, Hofstoetter US, Dimitrijevic MR y Rattay F, “Stimulation of the Human Lumbar Spinal Cord With Implanted and Surface Electrodes : A Computer Simulation Study,” *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, vol. 18, no. 6, pp. 637–645, 2010.
- [9] Oakley J y Prager JP, “Spinal cord stimulation : Mechanisms of action,” *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 27, no. 22, pp. 2574–2583, 2002.
- [10] McIntyre CC, Mori S, Sherman DL, Thakor NV y Vitek JL, “Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 115, pp. 589–595, 2004.
- [11] Fradet L, Arnoux P, Ranjeva J y Petit Y, “Morphometrics of the Entire Human Spinal,” *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 39, no. 4, pp. E262–E269, 2014.
- [12] McIntyre CC *et al.*, “Modeling the Excitability of Mammalian Nerve Fibers : Influence of Afterpotentials on the Recovery Cycle Modeling the Excitability of Mammalian Nerve Fibers : Influence of Afterpotentials on the Recovery Cycle,” *J. Neurophysiol.*, pp. 995–1006, 2002.
- [13] Richardson AG, McIntyre CC y Grill WM, “Modeling the Effects of Electric Fields on Nerve Fibers : Determination of Excitation Thresholds,” *Med. Biol. Eng. Comput.*, pp. 438–446, 2000.