

**Desarrollo de una metodología de simulación basada en tensores de difusión en resonancia magnética (MRI) y modelos de elementos finitos para la detección del volumen de tejido activo (VTA) en pacientes intervenidos con estimulación cerebral profunda (DBS)**

Hernán Darío Vargas Cardona

*Trabajo de grado para optar al título de Magíster en Ingeniería Eléctrica*

Director: Álvaro Ángel Orozco Gutiérrez



**Universidad Tecnológica de Pereira**  
**Facultad de Ingenierías Eléctrica, Electrónica, Física y Ciencias de la**  
**Computación**  
**Maestría en Ingeniería Eléctrica - Línea de automática**  
**Grupo de Investigación en Automática**  
**Pereira-Risaralda**  
**2013**

# Índice general

---

---

<b>Agradecimientos</b>	<b>2</b>
<b>Resumen</b>	<b>3</b>
<b>Abstract</b>	<b>5</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>6</b>
1.1. Descripción de la enfermedad de Parkinson . . . . .	6
1.2. Estimulación Cerebral Profunda (DBS) y Volúmenes de Tejido Activo (VTA) . . . . .	6
<b>2. Planteamiento del Problema y Justificación</b>	<b>8</b>
2.1. Formulación del problema de investigación . . . . .	8
2.2. Volúmenes de Tejido Activo (VTA) y su utilidad clínica en la Estimulación Cerebral Profunda (DBS) . . . . .	8
2.3. Pertinencia . . . . .	9
2.4. Viabilidad . . . . .	10
<b>3. Objetivos</b>	<b>11</b>
3.1. General . . . . .	11
3.2. Específicos . . . . .	11
<b>4. Antecedentes Bibliográficos</b>	<b>12</b>
4.1. Estimulación Cerebral Profunda y Volumen de tejido Activo . . . . .	12
4.2. Imágenes de Resonancia Magnética por Tensor de Difusión MRI-DTI . . . . .	14
4.2.1. Introducción a las DTI . . . . .	14
4.2.2. Principios físicos de la MRI-DTI . . . . .	14
4.2.3. Cálculo del tensor de difusión $\mathbf{D}$ . . . . .	15
4.2.4. Métricas de los Tensores de Difusión . . . . .	18
4.3. Método de los Elementos Finitos . . . . .	19
4.3.1. Procedimiento General para el Análisis con Elementos Finitos . . . . .	20
4.3.2. Elementos Finitos Bidimensionales . . . . .	22
<b>5. Materiales y Métodos</b>	<b>26</b>
5.1. Materiales . . . . .	26
5.2. Métodos . . . . .	27

<b>6. Resultados Experimentales y Discusión</b>	<b>30</b>
6.1. Base de Datos de imágenes DTI . . . . .	30
6.2. Cálculo del Tensor de difusión a partir de las imágenes DTI . . . . .	31
6.3. Transformación escalar de difusión a conductividad . . . . .	35
6.4. Estimación teórica del volumen de tejido activo . . . . .	35
6.4.1. Modelo Isotrópico . . . . .	36
6.4.2. Modelo Anisotrópico . . . . .	39
6.5. Modelo Tridimensional de Estructuras Cerebrales . . . . .	45
6.6. Discusión general de los resultados . . . . .	48
<b>7. Consideraciones Finales</b>	<b>51</b>
7.1. Conclusiones . . . . .	51
7.2. Trabajos Futuros . . . . .	52
<b>Bibliografía</b>	<b>53</b>

# Índice de figuras

---

---

4.1. Movimiento Browniano Isotrópico para varias moléculas de agua. Cada línea gris es el camino que siguen las moléculas, y cada punto marca la locación final después de una cantidad de tiempo transcurrido. . . . .	15
4.2. Secuencia de Imágenes de Stejskal-Tanner . . . . .	16
4.3. Ejemplos de medidas de difusión sagital con los correspondientes gradientes de campo magnético para la difusión ponderada. . . . .	18
4.4. (a). Dominio bidimensional de la variable de campo $\phi(x, y)$ , (b). Elemento finito de tres nodos definido en el dominio, (c). Elementos adicionales que forman un malla dentro del dominio . . . . .	20
4.5. Elemento Finito Triangular . . . . .	22
4.6. Elemento Finito Rectangular . . . . .	23
4.7. Región curva dividida en elementos triangulares . . . . .	23
4.8. Elemento Triangular en el plano cartesiano . . . . .	24
6.1. Secuencia de 12 imágenes de difusión sólo con los gradientes aplicados y sin procesar. En este caso, las coordenadas del gradiente son $(x,y,z)=(0.707, 0.000, 0.007)$ . Las imágenes son visualizadas en el 3D Slicer y corresponden al eje axial. . . . .	30
6.2. MRI segmentada por colores, el Tálamo es de color verde oscuro y está marcado con la letra T. La figura del lado izquierdo corresponde al plano axial. La figura del centro es del plano sagital. La figura de la derecha es del plano coronal. . . . .	31
6.3. Reconstrucción tridimensional del Tálamo, núcleo subtalámico y Sustancia Nigra usando el 3D slicer. La reconstrucción se realiza para el hemisferio izquierdo y derecho . . . . .	32
6.4. Mapa de anisotropía fraccional de un individuo de la base de datos. Las imágenes se muestran en los tres planos de corte: Axial, Sagital y Coronal. . . . .	33
6.5. Mapa de tractografía en los tres planos de corte. Se pueden observar estructuras automáticamente segmentadas. . . . .	34
6.6. Reconstrucción tridimensional del cerebro a partir de tractografía con tensores de difusión. . . . .	34
6.7. Superficie de activación en el plano xy para una estimulación constante de corriente de $40 \mu A$ . También se observa el electrodo de estimulación que actúa como fuente cilíndrica-puntual. El valor máximo de activación de voltaje alcanza $2,91 mV$ . . . . .	36
6.8. Volumen de tejido cerebral activo para una estimulación constante de $40 \mu A$ . . . . .	37

6.9. Volumen de tejido activo en planos bidimensionales . . . . .	38
6.10. Relación entre el voltaje pico de activación y la corriente de estimulación para el modelo isotrópico . . . . .	38
6.11. Superficie de activación en el plano xy del modelo anisotrópico Tálamico para una estimulación constante de corriente de $40 \mu A$ . El valor máximo de activación de voltaje alcanza $3,09 mV$ . . . . .	40
6.12. Volumen de tejido activo generado por estimulación Talámica. . . . .	41
6.13. Volumen de tejido activo en planos bidimensionales para el modelo anisotrópico talámico . . . . .	41
6.14. Relación entre el voltaje pico de activación y la corriente de estimulación para el modelo anisotrópico talámico . . . . .	42
6.15. Superficie de activación en el plano xy del modelo anisotrópico Subtalámico para una estimulación constante de corriente de $40 \mu A$ . El valor máximo de activación de voltaje alcanza $3,15 mV$ . . . . .	43
6.16. Volumen de tejido activo generado por estimulación del Núcleo Subtalámico. . . . .	43
6.17. Volumen de tejido activo en planos bidimensionales para el modelo anisotrópico del núcleo Subtalámico . . . . .	44
6.18. Relación entre el voltaje pico de activación y la corriente de estimulación para el modelo anisotrópico del STN . . . . .	44
6.19. Cortes bidimensionales de las estructuras cerebrales importantes en la cirugía de la enfermedad de Parkinson, también conocidas como ganglios basales. Las medidas están establecidas en milímetros [1]. . . . .	45
6.20. Modelo de reconstrucción de los ganglios basales en ambos hemisferios. El Tálamo es de color amarillo, el Nucleo Subtalámico es de color gris y la Sustancia Nigra es de color violeta. . . . .	46
6.21. Simulación completa del volumen de tejido activo cerebral generado por una estimulación subtalámica de $40 \mu A$ . . . . .	47
6.22. Rotación angular de la simulación ilustrada en la gráfica 6.21. . . . .	47

# Lista de Tablas

---

---

4.1. Métricas Comunes de Anisotropía . . . . .	19
6.1. Resultados promedio de difusión y de métricas escalares para las regiones cerebrales de interés. Ant: Anterior, Lat: Lateral, Post: Posterior, Med: medial. . . . .	32
6.2. Resultados promedio de conductividad para las regiones cerebrales de interés. Ant: Anterior, Lat: Lateral, Post: Posterior, Med: medial. . . . .	35

# Agradecimientos

---

---

A mi director Álvaro Ángel Orozco y mi profesor Mauricio Alexander Álvarez.

A mi familia y a mi novia Diana Marcela Quintero por el apoyo constante que me han dado.

A los integrantes del grupo de investigación en Automática de la Universidad Tecnológica de Pereira y el grupo GIDET de la Universidad del Quindío.

Al Instituto de Epilepsia y Parkinson del eje cafetero - Neurocentro SA, por su acompañamiento y asesoría en el campo médico.

Al Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, por la financiación de este proyecto.

# Resumen

---

---

La enfermedad de Parkinson (EP) es un grupo de desórdenes neurológicos caracterizados por hipokinnesia, temblor y rigidez muscular. En los pacientes que sufren esta enfermedad la neurocirugía puede ser un tratamiento efectivo. Produciendo una lesión, una estimulación, o bien depositando células en las estructuras cerebrales conocidas como núcleo subtalámico (STN) y/o globus pallidus internus (GPi) es posible aliviar los síntomas de la EP. Con el fin de localizar estas estructuras, la neurocirugía se vale de la inserción de un microelectrodo que estimula y registra la actividad bioeléctrica de las neuronas que lo rodean y convierte dicha actividad en un trazado impreso continuo, que permite al neurofisiólogo interpretar estos registros para identificar la zona objetivo con exactitud. Este procedimiento quirúrgico se conoce como estimulación cerebral profunda (DBS).

La estimulación eléctrica del sistema nervioso ha sido utilizada por muchos años para el tratamiento de una variedad de desórdenes neuronales, en especial en la enfermedad de Parkinson. Del mismo modo la creciente aceptación y el éxito de la tecnología de neuro-estimulación ha puesto en relieve la necesidad de estimar con exactitud la activación neuronal generada durante el procedimiento quirúrgico, ya que esa activación está altamente relacionada con los resultados terapéuticos y los efectos secundarios de la DBS aplicada en pacientes con enfermedad de Parkinson. La cuantificación de esta activación neuronal se conoce como el volumen de tejido activo (VTA), y se puede interpretar como la cantidad de tejido cerebral que presenta excitación o respuesta eléctrica a la estimulación de los electrodos.

El propósito fundamental de la DBS es modular la actividad neuronal con campos eléctricos, no obstante se conoce muy poco de la distribución de voltaje generada en el cerebro por los electrodos, por lo cual es muy difícil predecir cuáles áreas cerebrales son directamente afectadas por la estimulación. El conocimiento del VTA es necesario para encontrar los parámetros óptimos de estimulación donde se obtenga el mejor resultado clínico y los mínimos efectos secundarios. Los efectos secundarios más comunes que puede producir la DBS son la parálisis parcial de algunas extremidades y la disminución de la capacidad de reproducir palabras, lo que se conoce como fluidez verbal.

La estimación de VTA se puede hacer relacionando los parámetros de estimulación como la amplitud, la frecuencia, el ancho de pulso y la impedancia con la generación de VTA, o también realizando la caracterización de la interfaz tejido-electrodo, debido a la capacitancia característica que se produce al momento de la implantación. Otro método muy poderoso es la inclusión de elementos finitos con imágenes de resonancia magnética. En este proyecto la investigación se llevó a cabo mediante la realización de los siguientes pasos: a). Obtención de imágenes de MRI-DT y cálculo de los tensores de difusión; b) Caracterización de la conductividad de las estructuras cerebrales estimuladas y las zonas adyacentes; c). Obtención de la distribución de voltaje en el sistema



---

nervioso de los pacientes aplicando el método de los elementos finitos, d) Desarrollo de un modelo gráfico 3D para visualización de VTA.

# Abstract

---

---

Parkinson's disease (PD) is a group of neurological disorders characterized by hypokinesia, tremor and muscle stiffness. In patients suffering from this disease, neurosurgery may be an effective treatment. Producing an injury, stimulation or spotting cells in brain structures known as the sub-thalamic nucleus (STN) and / or globus pallidus internus (GPi) may alleviate the symptoms of PD. In order to locate these structures, neurosurgery uses a microelectrode insertion stimulating and recording bioelectric activity of neurons that surround it and becomes a path that activity in continuous form. This allows the neurophysiologist to interpret these records to identify accurately the target area. This surgical procedure is known as deep brain stimulation (DBS).

Electrical stimulation of the nervous system has been used for many years for the treatment of a variety of neuronal disorders, especially Parkinson's disease. Similarly, the growing acceptance and success of neuro-stimulation technology has highlighted the need to accurately estimate neuronal activation generated during the surgical procedure, as this activation is highly correlated with the clinical outcome and side effects DBS applied in patients with Parkinson's disease. The quantification of this neuronal activation is known as the active tissue volume (VTA) and can be interpreted as the amount of brain tissue which presents electrical response to excitation or stimulation electrodes.

The fundamental purpose of DBS is to modulate neural activity with electric fields, however little is known of the voltage distribution generated in the brain by the electrodes, which is very difficult to predict which brain areas are directly affected by stimulation. Knowledge of the VTA is necessary to find the optimal parameters of stimulation where you get the best clinical outcome and minimal side effects. The most common side effects that can produce the DBS is the partial paralysis of some tips and reduced ability to reproduce words, what is known as verbal fluency.

VTA estimation can be done by relating the stimulation parameters such as amplitude, frequency, pulse width and the impedance with the generation of VTA, or also by performing the characterization of the tissue-electrode interface, due to the capacitance characteristic occurs at the time of implantation. Another powerful method is the inclusion of finite elements with magnetic resonance imaging. In this research project was performed with the following steps: a). MRI imaging-DT and calculation of diffusion tensor b) Characterization of the conductivity of brain structures stimulated and adjacent areas, c). Obtaining the voltage distribution in the nervous system of patients using the finite element method, d) Development of a 3D model for displaying the VTA.

# 1. Introducción

---

---

## 1.1. Descripción de la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es una condición degenerativa y progresiva del sistema nervioso central, que se manifiesta fundamentalmente como rigidez muscular, hipoquinesia, bradiquinesia y temblor. Las causas de esta patología aún no son completamente conocidas, pero se sabe que existe un deterioro significativo de las células de una estructura cerebral conocida como Sustancia Nigra Reticulata (SNR), lo que conlleva a la disminución de niveles de dopamina, produciendo un efecto en otras estructuras como el estriado, el núcleo subtalámico y el globo pálido, los cuales juegan un papel muy relevante en la inhibición y control de los movimientos del ser humano [2]. El promedio de vida del paciente con Parkinson es de aproximadamente 10-15 años después del diagnóstico inicial. La muerte sobreviene a causa de accidentes debidos a la alteración de la marcha y de la inmunidad que presentan estos pacientes; la mortalidad es más alta (2-5 veces) que la de la población general. Aunque no hay datos exactos, los años libres de discapacidad se reducen, debido a la mayor ocurrencia en estos pacientes de pérdida del balance, disfagia, hipotonía, trastornos del sueño, depresión y demencia y traumas secundarios por caídas [3].

Los pacientes con EP, suelen ser tratados eficazmente con medicamentos durante 5 a 7 años, luego de ese lapso, la mayoría de pacientes no responden satisfactoriamente y en muchas ocasiones se generan efectos secundarios, tales como disquinesias o fluctuaciones imprevisibles del aparato motor. El medicamento que se prescribe con mayor frecuencia es la L-dopa (Levodopa), esta droga ayuda a reponer parte de la dopamina que falta en el cerebro. Los estudios recientes indican que antes de recetar la levodopa debe administrarse una clase de fármacos denominados agonistas dopaminérgicos, salvo en pacientes con problemas cognitivos o alucinaciones [3].

## 1.2. Estimulación Cerebral Profunda (DBS) y Volúmenes de Tejido Activo (VTA)

Debido a que los efectos secundarios de los medicamentos se convierten en un problema para los pacientes, o no pueden controlar los síntomas, el tratamiento quirúrgico es una alternativa para el tratamiento de la EP [4], ya que la cirugía contribuye a una adecuada respuesta a la L-dopa, a la disminución de los efectos adversos de esta, también a una reducción de los síntomas y el mejoramiento de la calidad de vida [5]. El manejo quirúrgico de los desórdenes del movimiento ha tomado gran importancia en los últimos años debido al incremento en la seguridad y eficacia de estos procedimientos, como también a los avances en neurofisiología, imágenes, instrumentos

y técnicas quirúrgicas. La estimulación cerebral profunda (en inglés DBS), es el procedimiento quirúrgico más común y exitoso para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson [6, 7]. Consiste en la implantación de una unidad de marcapaso que transmite a las neuronas circundantes, una corriente eléctrica desde un generador ubicado en la región subclavicular a un electrodo implantado en uno de los núcleos de control del movimiento (tálamo, núcleo subtalámico o globo pálido interno), utilizando el sistema de localización estereotáxica, el cual por medio de cálculos computarizados logra ubicar el punto exacto donde se desea implantar el electrodo. La mayor ventaja de esta técnica es la posibilidad de controlar el trastorno sin producir lesión cerebral [4]. El núcleo subtalámico (STN) es la zona objetivo para estimulación de alta frecuencia más ampliamente usada. Generalmente mejora el período *Off* (periodo sin medicamento) de la EP con reducción en los síntomas en aproximadamente un 60 %, se mejora el período *On* (periodo con medicamento) de la EP en un 10 % y se disminuyen las disquinesias y el temblor en un 58 %, a su vez permite disminuir la dosis de levodopa en un 37 %. También se mejora la escala modificada de la severidad del Parkinson (UPDRS) en un 71 % [4].

Si bien, el propósito fundamental de la DBS consiste en modular la actividad neuronal con campos eléctricos [8, 9], y a pesar del éxito clínico de este procedimiento, se conoce muy poco acerca de la distribución de voltaje generado en el cerebro mediante la implantación de electrodos DBS y quedan muchos interrogantes relacionados a las consecuencias que la DBS genera en el sistema nervioso. También es muy difícil predecir con exactitud, cuáles áreas se ven afectadas directamente por la estimulación, y no se puede determinar fácilmente el volumen de tejido activo (VTA) en el cerebro, siendo el VTA la cantidad de tejido cerebral que presenta excitación o respuesta eléctrica a la estimulación de los electrodos. Lo anterior conlleva a que todas aquellas preguntas relacionadas con los beneficios terapéuticos y efectos secundarios de la DBS sean materia de investigación en la actualidad [10].

Una de las causas principales del poco entendimiento de los efectos de la DBS en el sistema nervioso ha sido la inhabilidad de caracterizar cuantitativamente el VTA durante la estimulación terapéutica o no terapéutica [11]. Estudios clínicos han establecido que los resultados terapéuticos de la DBS dependen fuertemente de tres factores: 1). Selección cuidadosa de pacientes apropiados [12], 2). Ubicación quirúrgica precisa de los electrodos en la región cerebral objetivo para el desorden de movimiento establecido [13] y 3). Valoración atenta y específica para cada paciente de los parámetros iniciales de estimulación [14]. La ubicación del electrodo y los parámetros iniciales de estimulación interactúan sinérgicamente para definir la ventana terapéutica de estimulación, o los parámetros espaciales donde la estimulación provee beneficios terapéuticos sin que la estimulación genere efectos secundarios. Además, múltiples factores pueden influir en la respuesta clínica a la DBS, como el estado de la enfermedad del paciente, la anatomía de las regiones cerebrales objetivo, la ubicación de los electrodos, la geometría del electrodo y la selección de los parámetros de estimulación (contacto, voltaje, ancho de pulso y frecuencia). Entre los efectos secundarios que produce la DBS del STN se menciona la parálisis, la disquinesia, la pérdida de sensibilidad en las extremidades, la reducción de la fluidez verbal, la contractura tónica de las extremidades, la tetania, disartria, desviación tónica de la mirada, la ataxia, o trastorno de la marcha, el vértigo y los cambios comportamentales como la depresión y suicidio, trastornos de esfínteres, las parestesias y la aquinesia. Los estudios comparan la fluidez verbal pre-operatoria y post-operatoria y se ha detectado un decrecimiento con la DBS. Este problema se atribuye en parte al procedimiento quirúrgico y a las contribuciones de los efectos de la estimulación que aún no se conocen [15].

## **2. Planteamiento del Problema y Justificación**

---

---

### **2.1. Formulación del problema de investigación**

Desde el punto de vista matemático, el poder conocer el modelo del volumen de tejido activo (VTA) generado durante la estimulación, permitiría que los neurocirujanos visualizaran las áreas de influencia eléctrica adyacentes a la estructura cerebral objetivo y verificar sus correspondientes beneficios o efectos secundarios. Con relación a algunos estudios sobre estimación de VTA, se han examinado relaciones directas entre los parámetros configurables de la estimulación (Voltaje, frecuencia, ancho de pulso, contacto, impedancia) y la respuesta terapéutica a la DBS [16], e incluso se han realizado numerosos esfuerzos para identificar la ubicación anatómica óptima del electrodo DBS en la región del núcleo subtalámico (STN). No obstante, sólo recientemente se han desarrollado herramientas metodológicas que enlazan análisis científico y modelos tanto eléctricos como anatómicos de la DBS en los seres humanos [11]. Los modelos basados en elementos finitos con tensor de difusión para determinar el VTA, muestran que el beneficio terapéutico se puede lograr con estimulación directa en un amplio rango de la región subtalámica [17]. Estos indicios son aceptables, pero es necesario estructurar y refinar los modelos matemáticos de estimación.

El problema fundamental de la investigación consiste en la necesidad de estimar de manera confiable el volumen de tejido activo (VTA) en el cerebro que se produce al aplicar estimulación cerebral profunda en pacientes con enfermedad de Parkinson, es decir, determinar cuál es la activación eléctrica en algunas estructuras cerebrales, producida por la estimulación.

### **2.2. Volúmenes de Tejido Activo (VTA) y su utilidad clínica en la Estimulación Cerebral Profunda (DBS)**

La estimulación cerebral profunda (DBS) del núcleo subtalámico (STN) y sus estructuras anatómicas circundantes, es un tratamiento efectivo para los síntomas asociados a la enfermedad de Parkinson (PD) avanzada [6,7]. Aunque el éxito clínico de la DBS es indiscutible, existe todavía el debate acerca de sus mecanismos de acción terapéutica y se conoce muy poco sobre la propagación eléctrica de la DBS en otras estructuras cercanas al STN, tomando como referencia el marco de los resultados terapéuticos de este procedimiento.

Trabajos previos han encontrado relación entre la configuración de los parámetros iniciales de esti-

mulación y la respuesta de los pacientes a la DBS [18, 19], además se han desarrollado numerosas metodologías para la identificación automática de regiones cerebrales para la mejor ubicación del electrodo [20, 21, 22]. No obstante, sólo recientemente se han realizado investigaciones estructuradas que enlazan análisis científico y modelos eléctricos de la DBS en seres humanos [23, 11]. Estos trabajos muestran que los beneficios terapéuticos de la DBS, así como los efectos secundarios que esta puede generar en los pacientes, están muy ligados a la respuesta eléctrica de las neuronas pertenecientes a estructuras cerebrales circundantes al electrodo implantado. Estas respuestas eléctricas neuronales, también conocidas como volumen de tejido activo (VTA), afectan el funcionamiento normal del sistema nervioso, por este motivo es muy importante determinar que parte del cerebro se activa eléctricamente, debido a la DBS.

Las limitaciones científicas acerca del estudio de la DBS aplicada en pacientes con enfermedad de Parkinson, se deben a la inhabilidad de cuantificar el campo eléctrico en regiones específicas del cerebro y también a la ausencia de metodologías estructuradas que relacionen los parámetros de estimulación a los cambios de la actividad neuronal. Este obstáculo se presenta porque las mediciones experimentales del volumen de tejido activo (VTA) generado por los electrodos DBS son pobres, y los modelos computacionales que se usan típicamente para estimar VTA no se han validado correctamente. Por lo tanto, es necesario caracterizar de manera confiable el VTA generado en el cerebro, por electrodos estimuladores implantados en pacientes con enfermedad de Parkinson, ya que los resultados terapéuticos y los efectos secundarios de la DBS están relacionados a la respuesta eléctrica o el VTA de estructuras anatómicas circundantes a la región de estimulación. La utilidad clínica del VTA se refleja en la relación directa que éste tiene con las secuelas secundarias producidas por la estimulación cerebral profunda, este conocimiento es esencial para sintonizar el dispositivo electro-estimulador, ocasionando la menor cantidad de efectos adversos y además permite lograr mejores resultados terapéuticos en los pacientes con Enfermedad de Parkinson.

### 2.3. Pertinencia

El desarrollo de una metodología de estimación de VTA a partir de parámetros iniciales de configuración de la DBS, en conjunto con señales de microelectrodo de registro (MER), imágenes médicas obtenidas en el procedimiento quirúrgico y atlas cerebrales establecidos en la literatura médica, es pertinente en el país, debido a que en la actualidad en Colombia, no se han hecho estudios críticos y estructurados relacionados a los efectos post-operatorios de la DBS y la relación que puedan tener con el VTA generado en las estructuras cerebrales estimuladas. La cirugía se realiza con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente con enfermedad de Parkinson, pues existe una población creciente en edades avanzadas y pocas soluciones para esta problemática, que tiene un alto impacto social sobre el paciente y su núcleo familiar. En este contexto, la estimación de VTA explica la difusión eléctrica que produce la DBS en las estructuras cerebrales que son responsables de la dinámica motora y sensorial del ser humano, y ayuda a entender la respuesta del sistema nervioso a la estimulación de alta frecuencia.

Por lo anterior, con esta investigación se busca estimar el volumen de tejido activo en el cerebro responsable de los resultados terapéuticos de la DBS, además se pretende realizar un aporte social y a la vez una innovación científica que permita mejorar la práctica quirúrgica de la enfermedad de Parkinson y permitir mejores resultados en la rehabilitación de los pacientes.

## 2.4. Viabilidad

Anteriores trabajos de investigación efectuados por: The Department of Biomedical Engineering, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, USA [11, 17, 24], donde se basan en modelos de elementos finitos e imágenes de resonancia magnética con tensor de difusión, han mostrado que es posible desarrollar metodologías estructuradas para la determinación del VTA producido por DBS en pacientes con Parkinson. Estos trabajos han entregado resultados confiables en la estimación del VTA y encontraron relación directa entre la generación de VTA en el cerebro, con los resultados terapéuticos de la DBS y sus efectos secundarios. No obstante, aún quedan interrogantes sobre la distancia espacial del VTA con el electrodo estimulador, de acuerdo a [25] la solución a este interrogante se enfatiza en observar la respuesta de las neuronas locales a la estimulación, usando señales obtenidas de registros de microelectrodo (MER). La corriente umbral de activación ( $I_{th}$ ), o valor límite para el cual el tejido neuronal se activa, varía con el cuadrado de la distancia entre el electrodo y la neurona activada. Esta relación se ha descrito como "función de activación" [26]. Hallar las constantes distancia-corriente no es fácil en seres humanos, ya que depende de las propiedades del área cerebral que se estimula, tales como su tamaño, impedancia del tejido y velocidad de conducción. Para tal fin, se han desarrollado métodos experimentales y teóricos para encontrar la constante [24, 27], pero aún no se han estructurado matemáticamente.

## 3. Objetivos

---

---

### 3.1. General

Desarrollar una metodología de simulación basada en imágenes de resonancia magnética con tensores de difusión (MRI-DT) y modelos de elementos finitos para la estimación del volumen de tejido activo (VTA) en pacientes intervenidos con estimulación cerebral profunda (DBS).

### 3.2. Específicos

- Caracterizar la conductividad eléctrica de las estructuras cerebrales de relevancia en la DBS mediante el procesamiento de imágenes de tensor de difusión.
- Determinar el volumen de tejido activo (VTA) cerebral presentado en pacientes intervenidos con estimulación cerebral profunda (DBS) utilizando las matrices de conductividad, los parámetros de estimulación quirúrgica y un modelo basado en elementos finitos.
- Construir un modelo gráfico 3D a partir de MRI y Atlas cerebral que permita la visualización de las estructuras cerebrales estimuladas y el Volumen de Tejido Activo generado en el sistema nervioso.



## 4. Antecedentes Bibliográficos

---

---

### 4.1. Estimulación Cerebral Profunda y Volumen de tejido Activo

La estimulación cerebral profunda (DBS por sus siglas en inglés), ha resultado ser un método muy efectivo para el tratamiento de los síntomas asociados a la enfermedad de Parkinson [6, 7], además es muy prometedora para otros trastornos como epilepsia y desórdenes neuropsiquiátricos [28]. Si bien, el propósito fundamental de la DBS consiste en modular la actividad neuronal con campos eléctricos [8, 9], y a pesar del éxito clínico de este procedimiento, se conoce muy poco acerca de la distribución de voltaje generado en el cerebro mediante la implantación de electrodos DBS. También es muy difícil predecir con exactitud, cuáles áreas se ven afectadas directamente por la estimulación, y no se puede determinar fácilmente el volumen de tejido activo (VTA) en el cerebro, siendo el VTA la cantidad de tejido cerebral que presenta excitación o respuesta eléctrica a la estimulación de los electrodos. Esto ha llevado a que no se abordan cuestiones que implican factores relacionados con el beneficio terapéutico de la DBS y sus efectos secundarios [10]. Estudios previos [18, 19, 29] han encontrado relación entre los parámetros de estimulación (contacto, impedancia, voltaje, frecuencia, tamaño y geometría del electrodo) y la respuesta terapéutica a la DBS, pero, sólo hasta hace poco tiempo se han desarrollado herramientas metodológicas que enlazan análisis científico y modelamiento eléctrico de la DBS, con la intención de predecir o determinar VTA [30, 31].

La estimulación del núcleo subtalámico (STN) y sus alrededores, representa la aplicación más común de la tecnología DBS para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, pero la ubicación óptima del electrodo es esencialmente clave para la obtención de resultados terapéuticos óptimos [32, 33]. Dado que el STN es una estructura pequeña rodeada de numerosas fibras de conexión y áreas de materia gris, no se ha definido cuáles son las estructuras anatómicas o el VTA responsable de los efectos terapéuticos después de la implantación de los electrodos estimuladores. De acuerdo a [34, 35], los resultados sugieren que la DBS del STN genera un efecto excitatorio en los axones alrededor del electrodo. Aunque las correlaciones entre la activación axonal y los mecanismos terapéuticos de la DBS siguen siendo controversiales, en [16], una de las principales hipótesis, es que la estimulación de alta frecuencia anula los patrones patológicos subyacentes de la actividad neuronal.

Uno de los interrogantes más difíciles de responder es qué tan lejos del electrodo se encuentra el VTA. Esta pregunta es de fundamental importancia para determinar el mecanismo de acción estimuladora y la ubicación óptima del electrodo. En [25] la solución a este interrogante se enfatiza en

observar la respuesta de las neuronas locales a la estimulación, usando registros de microelectrodo (MER). La corriente umbral de activación ( $I_{th}$ ), o valor límite para el cual el tejido neuronal se activa, varía con el cuadrado de la distancia entre el electrodo y la neurona activada. Esta relación  $I_{th} = Kr^2$  se ha descrito como "función de activación" [26]. En estudios experimentales [25, 36], la constante distancia-corriente (K) varía de 100 a 4000  $\mu A/mm^2$ , y depende de las propiedades del área cerebral que se estimula, tales como su tamaño y velocidad de conducción. Estos resultados se obtuvieron al estimular diversas zonas con pulsos de 200  $\mu s$ . Como complemento de los registros de Microelectrodo (MER) de las células activadas, otros estudios han usado manifestaciones de conducta neuronal a la estimulación para estimar la constante K. En [24, 27] se utilizan dos microelectrodos estimulantes para determinar hasta qué punto el segundo electrodo induce refracción de los pulsos del primero. Las constantes corriente-distancia (K) no son fáciles de hallar en seres humanos, no obstante, durante implantaciones simultáneas hasta de 5 electrodos, se han hecho separaciones de 2 mm cada uno, con resultados satisfactorios [36]. Otros enfoques para determinar la constante corriente-distancia (K), pueden incluir estudios de neuroimagen, tales como resonancia magnética funcional (MRIf) y tomografía por emisión positrones (PET), pero ambas tienen limitaciones técnicas y en ocasiones impiden su uso para este propósito [37].

Los experimentos con modelos computacionales se introdujeron recientemente para determinar el volumen de tejido activo (VTA) producido por electrodos DBS [38]. Este enfoque usualmente utiliza modelos de elementos finitos para determinar el voltaje y el campo producido en una neurona, donde las neuronas son representadas por modelos sencillos o múltiples, lo que permite determinar su dinámica dentro del campo de voltaje, e inclusive se puedan incorporar modelos detallados 3D de Neuroanatomía, para mejorar aún más el modelo [39]. En algunos casos la anatomía 3D se ha hecho con MRI de pacientes, estos modelos se han ido perfeccionando con la adición de imágenes de MRI con tensor de difusión [11].

Las imágenes de resonancia magnética con tensor de difusión (MRI-DT), constituyen un método relativamente nuevo que permite cuantificar el grado de anisotropía de los protones de agua en los tejidos. La anisotropía es la propiedad del tejido cerebral normal que depende de la direccionalidad de las moléculas del agua y de la integridad de las fibras de sustancia blanca [40]. Se denomina tensor porque es el nombre de una herramienta matemática utilizada que consiste en una matriz de 3x3 de elementos, utilizada para describir la distribución del movimiento del agua en cada voxel de una imagen MRI. La proyección del eigenvector mayor del tensor de cada voxel puede ser representado según una codificación de colores. Esta gama de colores está codificada en el plano axial como sigue: Izquierda-derecha: rojo; Antero-posterior: verde; Superior-inferior: azul. Pero esta técnica no distingue entre los dos sentidos de una misma dirección. Es decir, el haz corticoespinal no puede diferenciarse del somatosensorial, aunque se pueden diferenciar en tractografía [41]. La tractografía es la representación 3D de las MRI-DT y se puede graficar por medio de un mapa de color obtenido a partir de la direccionalidad del desplazamiento de las moléculas del agua a lo largo de los tractos de sustancia blanca, y en los tres ejes del espacio: **x** derecha-izquierda, **y** antero-posterior, **z** rostro-caudal. Por convención, los tractos del eje **x** o comisurales aparecen en color rojo, como por ejemplo, las fibras callosas. Los tractos del eje **y** que representan fibras de conexión interlobares tienen tonalidad verde; y finalmente los tractos del eje **z** son los azules [42].

Para detección de VTA, en [17] se ha utilizado MRI-DT en modelamiento eléctrico y construcción de atlas cerebrales, consiguiendo resultados aceptables, además se logró asociar otros factores que

influyen en la respuesta terapéutica a la DBS, tales como capacitancias generadas en la interfaz tejido-electrodo y los parámetros de configuración de la DBS anteriormente mencionados.

## 4.2. Imágenes de Resonancia Magnética por Tensor de Difusión MRI-DTI

### 4.2.1. Introducción a las DTI

Las imágenes por tensor de difusión (DTI), se basan en técnicas de resonancia magnética que estudian la difusión de las partículas de agua en el cerebro humano. La dirección de esta difusión se relaciona a la microestructura local de las regiones cerebrales y usualmente está alineada a través de estructuras orientadas, como las fibras conectivas del cerebro. En otras palabras, esta técnica puede ser usada para investigar cuales vías neuronales son las utilizadas para la comunicación entre varios centros de actividad cerebral.

Se cree que hay una relación entre algunas enfermedades y los cambios en la conectividad de ciertas áreas del cerebro, por lo tanto el potencial de las DTI es muy grande, en cuanto al diagnóstico y la planeación pre-operativa de enfermedades neurodegenerativas [43].

### 4.2.2. Principios físicos de la MRI-DTI

La Resonancia Nuclear Magnética (MRI) permite reconstruir tridimensionalmente la estructura de los tejidos orgánicos internos del cuerpo humano, con base en los spins de los protones que se encuentran bajo la influencia de un campo magnético  $\mathbf{B}$  en la dirección  $z$ . Estos protones contribuyen al momento magnético total de las moléculas de agua cuyo vector resultante va a tener una orientación paralela o anti paralela al campo  $\mathbf{B}$  debido a que el spin va a efectuar una precesión con cierta frecuencia que es directamente proporcional a  $\mathbf{B}$ . Así pues, con el objetivo de poder localizar en el espacio tridimensional la proveniencia de las mediciones, se introduce una codificación en donde cada frecuencia representará una posición específica a lo largo del eje  $z$  a partir de controlar la magnitud del campo magnético. Con este mismo concepto se utiliza un gradiente en la dirección  $z$  que permite medir la posición sobre este eje a partir de la frecuencia. Sin embargo no se podrá introducir más gradientes para determinar el eje  $y$  a partir de la frecuencia. En este caso el gradiente sobre el eje  $y$  lo que hace es introducir un desfase en la señal electromagnética, para finalmente tener una localización tridimensional de cada elemento medido [44, 45].

Sin embargo, se debe tener en cuenta que las moléculas de agua no permanecen estáticas y definitivamente este movimiento que es totalmente aleatorio (Movimiento Browniano-ver figura 4.1) afectará las medidas finales realizadas. Este fenómeno se conoce como difusión, y al estar influenciado por la estructura del tejido en donde se muevan las moléculas de agua, permite desarrollar una descripción de los mismos.

Así pues si la molécula se encuentra en un espacio homogéneo, tendrá la misma posibilidad de difundirse en cualquier dirección, o una alta isotropía. Por otra parte si se encuentra en un tejido formado por pequeños canales, la mayor probabilidad es que se desplace en esta dirección, o

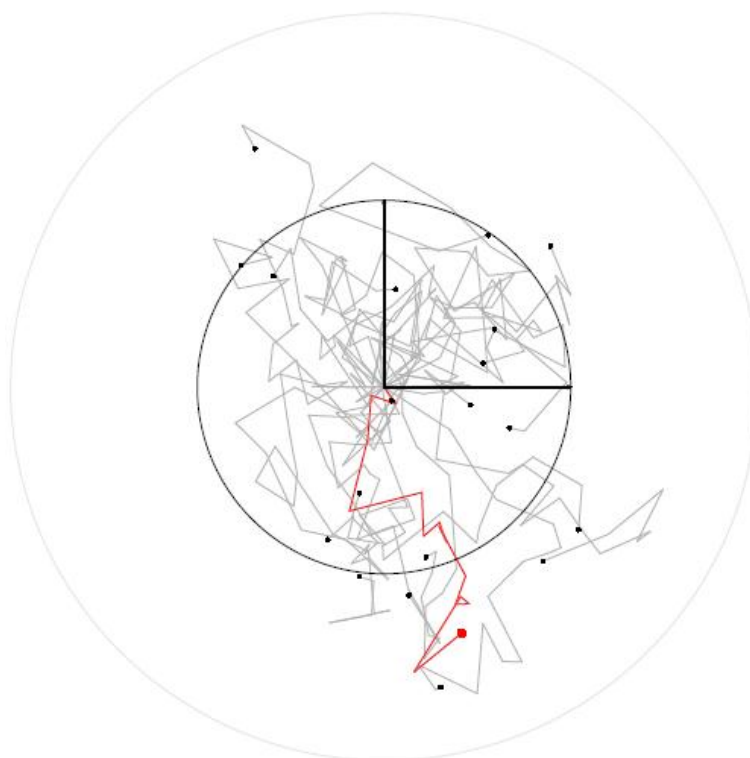


Figura 4.1: Movimiento Browniano Isotrópico para varias moléculas de agua. Cada línea gris es el camino que siguen las moléculas, y cada punto marca la locación final después de una cantidad de tiempo transcurrido.

con alta anisotropía. Que es lo que permite determinar la ubicación de los tractos neuronales. En ambos casos es posible envolver la región en donde es probable encontrar la molécula de agua por un elipsoide, que si es muy isotrópico se obtendrá una esfera, pero si hay un tracto presente este será paralela al eje principal del elipsoide [45].

Para cuantificar la difusión, es necesario analizarla en cada uno de los ejes coordenados de un espacio tridimensional. Por lo que por medio de gradientes de campo magnético se reorientan las moléculas para determinar la libertad con la que se pueden desplazar en una dirección específica. De esta forma lo que se obtiene es una imagen por cada gradiente usado, haciendo que se forme un conjunto de datos por cada voxel del volumen tridimensional estudiado. Por lo tanto la información de difusión no es una cantidad escalar y se hace necesario el uso de la notación tensorial.

### 4.2.3. Cálculo del tensor de difusión $D$

En varios estudios anteriores [46, 47, 48] muestras extirpadas de fibras neuronales se orientaron fácilmente de manera paralela o perpendicular a los gradientes aplicados con el fin de simplificar las mediciones de los principales coeficientes de difusión. Esto se hace porque no es necesario calcular la difusión completa, además sólo basta tener una buena relación señal a ruido de las imágenes.

### Sistemas de Ecuaciones Stejskal-Tanner

Las imágenes de resonancia magnética por tensor de difusión (MRI-DTI), son sensibles al desplazamiento molecular a lo largo del eje de los gradientes aplicados en un experimento estándar de gradientes pulsados de Stejskal-Tanner conocido como PGSE (Pulsed-Gradient Spin-Echo) [49]. Por lo tanto, la difusión en direcciones diferentes se puede hallar fácilmente mediante la variación de la dirección de los gradientes.

En las DTI, las intensidades de las imágenes dependen de la movilidad relativa de las partículas de agua en los tejidos. A partir de las medidas de difusión en varias direcciones se calcula un tensor para cada voxel, el cual describe la difusión local de agua. Para lograr esto, típicamente se usa la secuencia de imágenes Stejskal-Tanner [49]. Esta secuencia usa dos pulsos de gradiente muy fuertes, simétricamente posicionados alrededor de un pulso de reorientación de  $180^\circ$  que permite una difusión controlada (Ver figura 4.2) [49]. El primer pulso de gradiente induce un desplazamiento de fase para todos los spins y el segundo pulso lo revierte. Entonces el desplazamiento de fase se cancela para los spins estáticos. No obstante, para los spins que han cambiado de posición debido al movimiento browniano durante un periodo de tiempo  $\Delta$ , el desplazamiento de fase será diferente para los dos pulsos de gradiente. Esto significa que no se reenfocan los dos pulsos, lo cual resulta en una pérdida de señal.

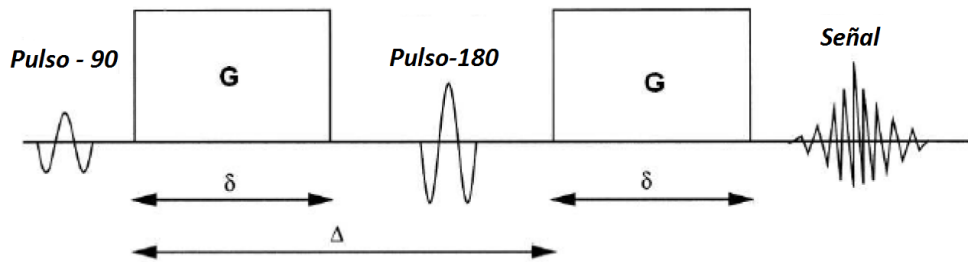


Figura 4.2: Secuencia de Imágenes de Stejskal-Tanner

Las imágenes pueden estar sensibilizadas de manera diferente a la difusión, pero siguen siendo idénticas en todos los demás aspectos. Para corregir esto, se realiza una medición sin difusión ponderada y otra con difusión ponderada para calcular la difusión real con la siguiente ecuación [49]:

$$S = S_0 e^{-bD} \quad (4.1)$$

Donde  $D$  es la difusión constante en el voxel,  $S_0$  es la intensidad de la señal observada sin difusión ponderada (i.e  $b = 0$ ) y  $S$  es la intensidad de la señal observada con difusión ponderada. La cantidad de difusión ponderada está dada por el factor- $b$ , introducido por [50], y definido por:

$$b = \gamma^2 \delta^2 \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right) |\mathbf{G}|^2 \quad (4.2)$$

Siendo  $\gamma$  la relación de giro magnético del protón (42 MHz/Tesla para el spin del protón de agua),  $|\mathbf{G}|$  es la intensidad de los pulsos de gradiente y  $\Delta$  es el intervalo de tiempo entre los pulsos de gradiente. La constante de difusión  $D$  con unidades  $[m^2/s]$ , es también conocida como CDA (Coeficiente de difusión aparente). El término **aparente** se usa para indicar que no es una medida verdadera de la difusión intrínseca, más bien el parámetro de difusión depende de las interacciones de las moléculas de agua con el tejido de las microestructuras del elemento de volumen (voxel) durante un tiempo dado de difusión. También demuestra que el parámetro de difusión generado a partir de este procedimiento, depende de las condiciones experimentales, tales como la dirección  $\mathbf{g}$  del gradiente de sensibilización  $\mathbf{G}$ . Para el caso de la difusión anisotrópica, la ecuación 4.1 puede ser reescrita de una forma más general,

$$S = S_0 e^{-\gamma^2 \delta^2 [\Delta - \frac{\delta}{3}] \mathbf{g}^T \mathbf{D} \mathbf{g}} \quad (4.3)$$

Recordando que la probabilidad del movimiento browniano sigue una distribución multivariada Gaussiana sobre el tiempo de observación, la difusión se puede describir por una matriz de tensor  $3 \times 3$ , proporcional a la varianza/covarianza de la distribución Gaussiana. El tensor de difusión  $\mathbf{D}$  está formado por nueve elementos:

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (4.4)$$

La diagonal de elementos  $D_{xx}, D_{yy}$  y  $D_{zz}$ , definen las constantes de difusión en el eje  $x, y$  y  $z$ . Las diagonales  $D_{ij}$  representan el efecto de la concentración del gradiente a lo largo del eje  $i$  en el desplazamiento difusivo en el eje ortogonal  $j$ . Para el agua, el tensor de difusión es simétrico, de modo que  $D_{ij} = D_{ji}$  para  $i, j = x, y, z$ . El tensor de difusión del agua  $\mathbf{D}$  será definido completamente por seis elementos:  $D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}, D_{xy}, D_{xz}, D_{yz}$ .

La fórmula 4.3 involucra el caso isotrópico de la ecuación 4.1 con  $\mathbf{D} = D\mathbf{I}$ , donde  $\mathbf{I}$  es la matriz identidad. Insertando vectores de gradiente normalizados  $\hat{\mathbf{g}} = \mathbf{g}/|\mathbf{g}|$ , se puede escribir la ecuación 4.3 usando el factor- $b$  (ecuación 4.2) como:

$$S = S_0 e^{-b \hat{\mathbf{g}}^T \mathbf{D} \hat{\mathbf{g}}} \quad (4.5)$$

Además de la imagen base de referencia  $S_0$ , existe la necesidad de hacer al menos seis medidas, usando direcciones de gradiente no colineales y diferentes, para estimar el tensor de difusión simétrico  $\mathbf{D}$ . Por lo tanto, se obtienen mínimo 7 imágenes con tensores ponderados y direcciones de gradiente diferentes para cada corte (slice) en el conjunto de datos. La figura 4.3 tomada de [51], muestra un ejemplo de 7 mediciones con las correspondientes direcciones del gradiente, donde  $S_0, S_1 \dots S_6$  representan las intensidades de la señal en presencia de los gradientes  $\mathbf{g}_k$  para  $k = 0, 1, \dots, 6$ .  $S_0$  es la medida básica de referencia con la que se obtienen las demás imágenes  $S_k$ , de modo que se insertan los gradientes  $\mathbf{g}_k$ .

Finalmente, es posible determinar el valor de cada una de las componentes de  $\mathbf{D}$ , que debido a su simetría solo requerirá de seis gradientes para obtener seis ecuaciones. Se suele usar una mayor cantidad de gradientes para que la redundancia garantice una mejor resolución. Despejando de la ecuación 4.5 se obtiene:

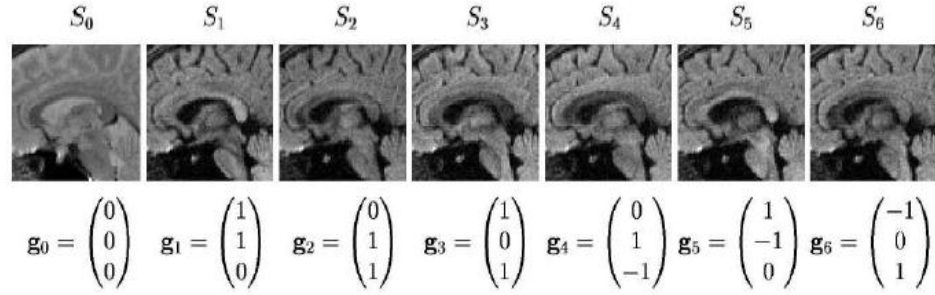


Figura 4.3: Ejemplos de medidas de difusión sagital con los correspondientes gradientes de campo magnético para la difusión ponderada.

$$D_k = \frac{\ln(S_0) - \ln(S_k)}{b} \quad (4.6)$$

#### 4.2.4. Métricas de los Tensores de Difusión

Un tensor de difusión puede contener mucha información que es difícil de extraer directamente de la matriz original  $\mathbf{D}$ . No obstante, mediante el cálculo de los vectores y valores propios se pueden obtener medidas que describen perfectamente la forma de un tensor. Tomando los conceptos del álgebra lineal, un eigenvalor  $\lambda$  y su correspondiente eigenvector  $\mathbf{X}$  debe tener la siguiente relación:

$$\mathbf{D}\mathbf{X} = \lambda\mathbf{X} \quad (4.7)$$

La manera de calcular los eigenvalores es reescribiendo la ecuación 4.7 de la siguiente forma:

$$(\mathbf{D} - \lambda\mathbf{I})\mathbf{X} = 0 \quad (4.8)$$

Y usando la regla de Cramer,

$$\text{Det}(\mathbf{D} - \lambda\mathbf{I}) = 0 \quad (4.9)$$

Para el caso bidimensional la ecuación característica es:

$$(D_{xx} - \lambda)(D_{yy} - \lambda) - D_{xy}^2 = 0 \quad (4.10)$$

Resolviendo 4.10 para  $\lambda$  se encuentran dos soluciones,

$$\begin{aligned} \lambda &= \frac{1}{2} \left( D_{xx} + D_{yy} - \sqrt{D_{yy}^2 - 2D_{xx}D_{yy} + 4D_{xy}^2 + D_{xx}^2} \right) \\ \lambda &= \frac{1}{2} \left( D_{xx} + D_{yy} + \sqrt{D_{yy}^2 - 2D_{xx}D_{yy} + 4D_{xy}^2 + D_{xx}^2} \right) \end{aligned} \quad (4.11)$$

Si se sustituyen estos valores de  $\lambda$  en la ecuación original 4.10, se puede hallar el eigenvector  $X_i$  para cada eigenvalor  $\lambda_i$ . Usando el mismo método, pero en tres dimensiones, se puede extraer

los tres eigenvectores para el tensor 3x3. Los valores propios corresponderán a los tres ejes del elipsoide que envuelve la región de difusión, de igual manera que la dirección del eje mayor será la del respectivo vector propio.

Finalmente es posible definir una serie de métricas que complementen el entendimiento del tensor de difusión [52]. Estas métricas listadas en la tabla 4.1, se encuentran en función de los valores propios y entre todo permiten determinar elementos como  $C_l$ ,  $C_p$ ,  $C_s$ ,  $C_a$  que ilustran qué tan isotrópica o anisotrópica es la difusión en un voxel.

Tabla 4.1: Métricas Comunes de Anisotropía

Abreviación	Descripción	Ecuación
ADC	Coeficiente de Difusión Aparente	<b>D</b>
MD	Difusividad Media	$\frac{D_{xx}+D_{yy}+D_{zz}}{3}$
RA	Anisotropía Relativa	$\frac{\sqrt{(\lambda_1-\lambda_2)^2+(\lambda_2-\lambda_3)^2+(\lambda_3-\lambda_1)^2}}{\sqrt{2(\lambda_1+\lambda_2+\lambda_3)}}$
FA	Anisotropía Fraccional	$\frac{\sqrt{(\lambda_1-\lambda_2)^2+(\lambda_2-\lambda_3)^2+(\lambda_3-\lambda_1)^2}}{\sqrt{2(\lambda_1^2+\lambda_2^2+\lambda_3^2)}}$
VR	Relación de Volumen	$\frac{\lambda_1\lambda_2\lambda_3}{(\lambda)^3}$
$C_l$	Anisotropía Lineal	$\frac{\lambda_1-\lambda_2}{\lambda_1+\lambda_2+\lambda_3}$
$C_p$	Anisotropía Planar	$\frac{2(\lambda_2-\lambda_3)}{\lambda_1+\lambda_2+\lambda_3}$
$C_s$	Isotropía	$\frac{3\lambda_3}{\lambda_1+\lambda_2+\lambda_3}$
$C_a$	Indice de anisotropía	$1 - C_s$

### 4.3. Método de los Elementos Finitos

El método de los elementos finitos (FEM) es un procedimiento numérico para resolver problemas físicos gobernados por una ecuación diferencial o un teorema energético. Tiene dos características principales que lo distinguen de otros procedimientos numéricos [53]:

1. El método utiliza una formulación integral para generar un sistema de ecuaciones algebraicas
2. El método usa funciones suaves continuas y a trozos para aproximar las cantidades o valores desconocidos

La aplicación más potente de los FEM es la solución aproximada de los problemas de valor de frontera en la ingeniería. Un problema de valor de frontera es un problema matemático en el cual una o más variables dependientes deben satisfacer una ecuación diferencial en todas las lugares dentro de un dominio conocido de variables independientes y satisfacer las condiciones específicas en el límite del dominio. Los problemas de valor de frontera también se conocen como problemas de campo. El campo es el dominio de interés y a menudo representa una estructura física. Las variables de campo son las variables dependientes de interés gobernadas por la ecuación diferencial. Las condiciones de frontera son valores específicos de las variables de campo (o variables



relacionadas como sus derivadas). Dependiendo del problema físico que se va a analizar, las variables de campo pueden ser desplazamientos físicos, temperatura, flujo de calor, potencial eléctrico, fuerzas, entre otros.

Las técnicas generales y terminología del análisis de elementos finitos se puede entender con la figura 4.4. La figura muestra una superficie de un material que tiene propiedades físicas conocidas. El área representa el dominio de un problema de valor de frontera que se va a resolver. Se asume un caso bidimensional con la variable de campo  $\phi(x, y)$  que será determinada en cada punto  $P(x, y)$ , de modo que una ecuación gobernante conocida se satisface en cada punto [54].

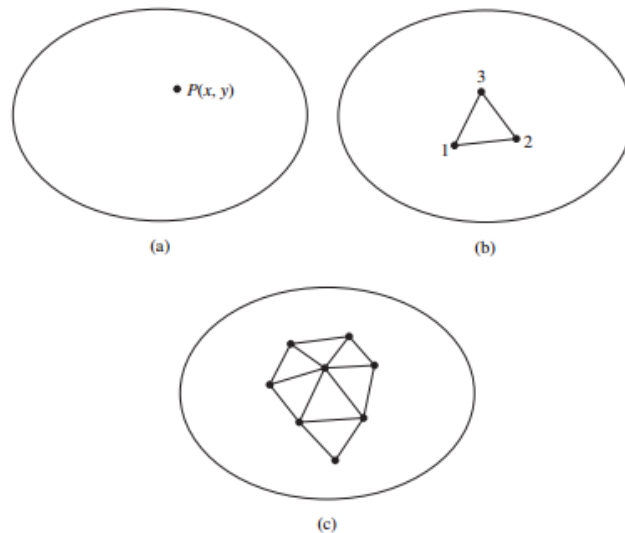


Figura 4.4: (a). Dominio bidimensional de la variable de campo  $\phi(x, y)$ , (b). Elemento finito de tres nodos definido en el dominio, (c). Elementos adicionales que forman un malla dentro del dominio

En los problemas prácticos, el dominio puede ser geoméricamente muy complejo, de modo que es muy difícil obtener una ecuación gobernante exacta. Por lo tanto, las soluciones aproximadas basadas en técnicas numéricas y computación digital son las más utilizadas en el análisis de ingeniería de problemas complejos. El análisis con elementos finitos es una técnica muy poderosa para la solución de ecuaciones diferenciales con muy buena exactitud.

### 4.3.1. Procedimiento General para el Análisis con Elementos Finitos

La mayoría de pasos en la formulación de un análisis de elementos finitos son comunes en problemas físicos como la transferencia estructural, flujo de calor, potencial eléctrico, etc. Los pasos se pueden organizar de la siguiente manera.

#### Pre-proceso

El paso del pre-proceso es muy general. Principalmente define el modelo:

1. Definir el dominio geométrico del problema.
2. Definir el tipo de elementos que se va a usar: Triangular o Rectangular (caso bidimensional), paralelepípedo o tetrahedro (caso tridimensional).
3. Definir las propiedades materiales de los elementos.
4. Definir las propiedades geométricas de los elementos (longitudes y área).
5. Definir las conectividades de los elementos (Enmallar el modelo).
6. Definir las limitaciones físicas (Condiciones de frontera).
7. Definir las cargas.

El paso del pre-proceso (definición del modelo) es crítico. En el caso de que este paso no se haga bien, no es posible encontrar la solución por elementos finitos y se dice que el problema está mal planteado [54].

### **Solución**

Durante la fase de la solución, los programas de cómputo para el cálculo de elementos finitos ensamblan las ecuaciones gobernantes en forma matricial y computan los valores desconocidos de las principales variables de campo. Los valores computados se usan para calcular valores adicionales o variables derivadas tales como fuerzas de reacción, tensiones, flujo de calor y voltajes. En ocasiones, un modelo de elementos finitos es representado por miles de ecuaciones, por lo que es necesario recurrir a técnicas especiales de solución para reducir el almacenamiento de datos y el costo computacional.

### **Post-proceso**

El análisis y la evaluación de los resultados se conoce como Post-proceso. Este paso también se hace con software que contiene rutinas sofisticadas para ordenamiento, impresión y graficación de los resultados seleccionados de una solución de elementos finitos. Normalmente este paso incluye:

1. Ordenamiento de elementos en orden de magnitud
2. Verificación de equilibrio
3. Cálculo de factores de seguridad
4. Graficación de estructuras
5. Animación de modelos dinámicos
6. Graficación codificada por color para temperatura, voltaje, fuerzas, etc.

Los datos obtenidos en la solución pueden ser manipulados de muchas maneras, el objetivo principal es aplicarse a la toma de decisiones en la ingeniería.

### 4.3.2. Elementos Finitos Bidimensionales

La primera ventaja del método de los elementos finitos, es la facilidad con la cual puede ser generalizado para resolver problemas bidimensionales compuestos de diferentes materiales y con geometrías irregulares. Muchos programas de cómputo de propósito general para elementos finitos usan elementos triangulares y rectangulares, o la combinación de estos [53].

#### Mallas bidimensionales

El elemento triangular de la figura 4.5 tiene 3 lados rectos y un nodo en cada esquina. La ecuación de interpolación para una cantidad escalar es,

$$\phi = \alpha_1 + \alpha_2x + \alpha_3y \quad (4.12)$$

La ecuación 4.12 es un polinomio lineal completo porque contiene un término constante y todos los términos lineales posibles  $x$ ,  $y$ . Como resultado, el elemento triangular tiene una orientación y satisface los requerimientos de continuidad que involucran elementos adyacentes [53].

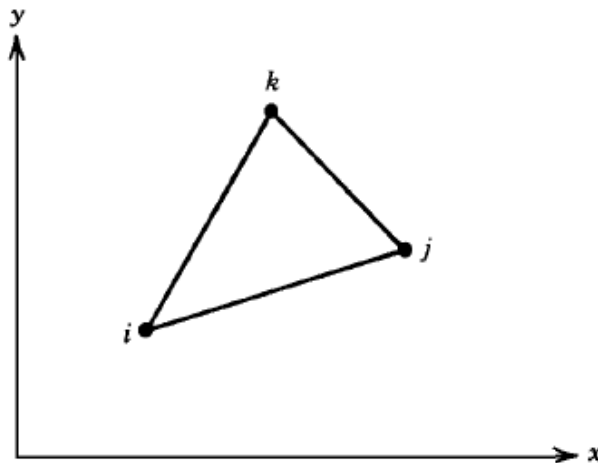


Figura 4.5: Elemento Finito Triangular

El elemento rectangular (figura 4.6), tiene 4 lados rectos y un nodo en cada esquina. La ecuación de interpolación para una cantidad escalar es,

$$\phi = C_1 + C_2x + C_3y + C_4xy \quad (4.13)$$

La ecuación 4.13 contiene únicamente uno de los tres términos de segundo orden  $xy$ . Este rectángulo no puede ser arbitrariamente orientado porque los términos  $x^2$  y  $y^2$  no están presentes. Los lados del rectángulo siempre deben permanecer paralelos al eje  $x$  e  $y$  del sistema de coordenadas [53].

Una malla de elementos rectangulares es fácil de construir. Todos los elementos de una fila paralela al eje  $x$  deben tener la misma longitud y todos los elementos de una columna paralela al eje  $y$  deben

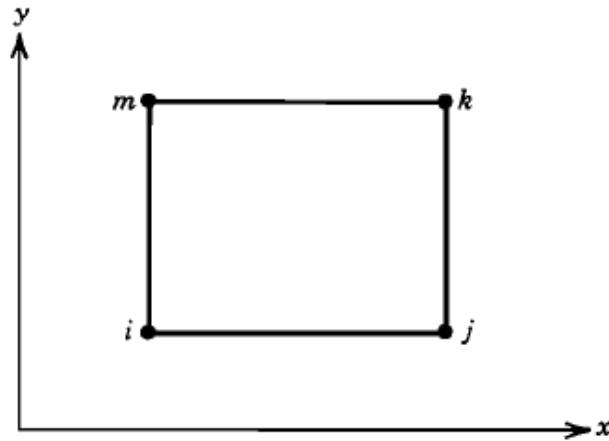


Figura 4.6: Elemento Finito Rectangular

tener el mismo ancho. Es claro que el elemento rectangular es ideal para las geometrías cuadradas o rectangulares. Los elementos triangulares se utilizan para regiones irregulares.

La división de una región en elementos triangulares, es más fácil si primero se divide en subregiones cuadrilateras y triangulares. Cada una de estas subregiones se vuelve a dividir en triángulos. Cuando la región tiene lados curvos, los elementos de frontera modelan la curvatura con segmentos de línea recta, tal como en la figura 4.7. La línea discontinua es la forma original, las líneas sólidas denotan los elementos y los puntos son los nodos.

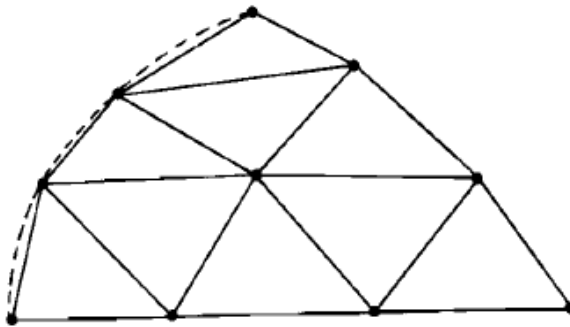


Figura 4.7: Región curva dividida en elementos triangulares

### Elemento Triangular Lineal

El elemento triangular lineal se muestra en la figura 4.8. Como se mencionó anteriormente, tiene 3 lados rectos y 3 nodos, uno en cada vértice o esquina. Es necesario etiquetar los nodos, donde la forma más común es usando las letras  $i, j, k$ . Siempre se parte del nodo  $i$ , el cual es arbitrariamente

seleccionado, y luego se sigue el sentido antihorario para nombrar los nodos restantes. Los valores nodales de  $\phi$  son  $\phi_i, \phi_j$  y  $\phi_k$ , para los cuales las coordenadas son  $(X_i, Y_i), (X_j, Y_j)$ , y  $(X_k, Y_k)$  [53]. La interpolación polinomial es [53],

$$\phi = \alpha_1 + \alpha_2 x + \alpha_3 y \quad (4.14)$$

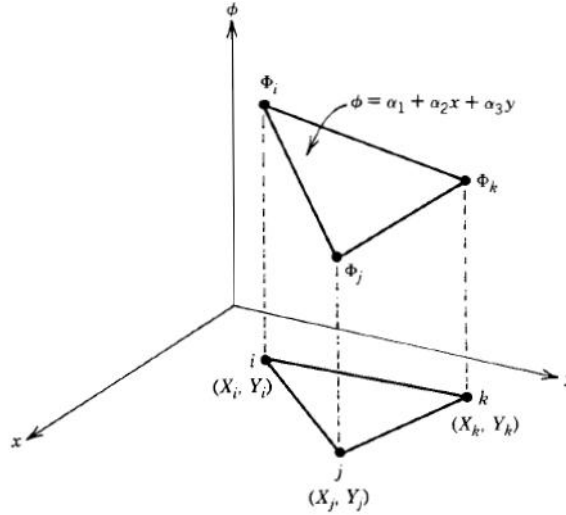


Figura 4.8: Elemento Triangular en el plano cartesiano

Con las condiciones nodales,

$$\begin{aligned} \phi &= \phi_i, \text{ en } x = X_i, y = Y_i \\ \phi &= \phi_j, \text{ en } x = X_j, y = Y_j \\ \phi &= \phi_k, \text{ en } x = X_k, y = Y_k \end{aligned} \quad (4.15)$$

Substituyendo estas condiciones en 4.14, se produce el siguiente sistema de ecuaciones,

$$\begin{aligned} \phi_i &= \alpha_1 + \alpha_2 X_i + \alpha_3 Y_i \\ \phi_j &= \alpha_1 + \alpha_2 X_j + \alpha_3 Y_j \\ \phi_k &= \alpha_1 + \alpha_2 X_k + \alpha_3 Y_k \end{aligned} \quad (4.16)$$

resolviendo el sistema de ecuaciones 4.17 se obtiene,

$$\begin{aligned} \alpha_1 &= \frac{1}{2A} [(X_j Y_k - X_k Y_i) \phi_i + (X_k Y_i - X_i Y_k) \phi_j + (X_i Y_j - X_j Y_i) \phi_k] \\ \alpha_2 &= \frac{1}{2A} [(Y_j - Y_k) \phi_i + (Y_k - Y_i) \phi_j + (Y_i - Y_j) \phi_k] \\ \alpha_3 &= \frac{1}{2A} [(X_k - X_j) \phi_i + (X_i - X_k) \phi_j + (X_j - X_i) \phi_k] \end{aligned} \quad (4.17)$$

Donde el determinante,

$$\begin{vmatrix} 1 & X_i & Y_i \\ 1 & X_j & Y_j \\ 1 & X_k & Y_k \end{vmatrix} = 2A \quad (4.18)$$

Y  $A$  es el área del triángulo. Substituyendo a  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , y  $\alpha_3$  en 4.14 se obtiene la ecuación completa del elemento,

$$\phi = N_i\phi_i + N_j\phi_j + N_k\phi_k \quad (4.19)$$

Donde,

$$N_i = \frac{1}{2A} [a_i + b_i x + c_i y] \quad (4.20)$$

$$N_j = \frac{1}{2A} [a_j + b_j x + c_j y] \quad (4.21)$$

$$N_k = \frac{1}{2A} [a_k + b_k x + c_k y] \quad (4.22)$$

Además,

$$\begin{aligned} a_i &= X_j Y_k - X_k Y_j, & b_i &= Y_j - Y_k, & c_i &= X_k - X_j \\ a_j &= X_k Y_i - X_i Y_k, & b_j &= Y_k - Y_i, & c_j &= X_i - X_k \\ a_k &= X_i Y_j - X_j Y_i, & b_k &= Y_i - Y_j, & c_k &= X_j - X_i \end{aligned} \quad (4.23)$$

La cantidad escalar  $\phi$  se relaciona con los valores nodales mediante un conjunto de funciones de forma que son lineales en  $x$  e  $y$ . Esto significa que los gradientes  $\frac{\partial \phi}{\partial x}$  y  $\frac{\partial \phi}{\partial y}$  son constantes dentro del elemento, por ejemplo

$$\frac{\partial \phi}{\partial x} = \frac{\partial N_i}{\partial x} \phi_i + \frac{\partial N_j}{\partial x} \phi_j + \frac{\partial N_k}{\partial x} \phi_k \quad (4.24)$$

Pero,

$$\frac{\partial N_\beta}{\partial x} = \frac{b_\beta}{2A} \quad \beta = i, j, k \quad (4.25)$$

Por lo tanto,

$$\frac{\partial \phi}{\partial x} = \frac{1}{2A} [b_i \phi_i + b_j \phi_j + b_k \phi_k] \quad (4.26)$$

Dado que  $b_i$ ,  $b_j$  y  $b_k$  son constantes, la derivada tiene un valor fijo. Esto significa que se deben usar muchos elementos para aproximar con buena precisión un cambio rápido en  $\phi$ . Para 3 dimensiones, el análisis es similar al caso 2D, la diferencia es que los elementos son tetrahedros o paralelepípedos.

## 5. Materiales y Métodos

---

### 5.1. Materiales

#### Base de datos MRI-DTI

Se obtuvieron imágenes MRI-DTI realizadas en el centro de imágenes diagnósticas Cedica, a 5 pacientes con desórdenes neurológicos avanzados. Estas imágenes siguen los protocolos de adquisición realizados por el Instituto de Epilepsia y Parkinson del eje caudado y son utilizadas para el planeamiento quirúrgico. Los pacientes son informados del propósito de la investigación y avalan el consentimiento informado. Además, se obtuvieron 4 conjuntos de imágenes facilitadas por la Ph.D sonia Pujol, investigadora del laboratorio de planeamiento quirúrgico de la Universidad de Harvard. Esta base de datos está disponible en: <http://www.na-mic.org/Wiki/index.php/Downloads>.

#### Software

- **Matlab R2009a:** El software Matlab R2009a fue necesario para el análisis de las imágenes MRI-DTI y la obtención de los tensores de difusión **D**. Matlab es un lenguaje de computación técnico de alto nivel para el desarrollo de algoritmos, visualización de datos, análisis de datos y computación numérica. Se utiliza Matlab para un amplio rango de aplicaciones: procesamiento de señales e imágenes digitales, telecomunicaciones, control y automatización, pruebas, medidas, modelamiento financiero y biología computacional.
- **3D Slicer:** El 3D Slicer es un paquete software libre de arquitectura abierta para análisis de imágenes y visualización científica. El slicer es usado en una gran variedad de aplicaciones médicas, que incluyen autismo, esclerosis múltiples, cáncer de próstata, esquizofrenia, biomecánica ortopédica, enfermedades cardiovasculares y neurocirugía.

El 3D slicer provee registro de imágenes médicas, visualización y procesamiento de MRI-DTI, una interfaz de dispositivos externos para soporte de imágenes guiadas, reconstrucción volumétrica, entre otras. Además este software tiene organización modular que permite la fácil adición de nuevas funcionalidades. La visualización interactiva del 3D slicer incluye módulos para construir superficies a partir de imágenes etiquetadas, además soporta tractografía y mapas de colores personalizados. El 3D slicer y su documentación completa puede ser descargado gratuitamente de <http://www.slicer.org/>.

- **Comsol Multiphysics 4.3:** Para la generación del modelo de estimación de VTA mediante elementos finitos, se hace uso del software Comsol Multiphysics 4.3. Este software gráfico

modela y simula cualquier sistema físico. Cuenta con módulos de simulación para ingeniería eléctrica, mecánica y química.

- **Visual Studio 2008:** El modelo de visualización en 3D es desarrollado en lenguaje C++ mediante la plataforma de programación Visual Studio 2008 y la librería VTK (Visual Toolkit), la cuál permite desarrollar entornos gráficos usando objetos y funciones pre-establecidas.

## 5.2. Métodos

La dinámica de desarrollo del proyecto se fundamentó en la cooperación del Grupo de Investigación de Control e Instrumentación (Universidad Tecnológica de Pereira) y el Instituto de Epilepsia y Parkinson del Eje Cafetero (Neurocentro). Es importante y pertinente aclarar, que la incidencia de este proyecto no afectó o modificó el procedimiento conocido como estimulación cerebral profunda (DBS), el cuál es establecido, estandarizado y aprobado por la sociedad de neurología de Colombia, ni puso en peligro a los pacientes, ya que la investigación se basó en el procesamiento de imágenes de resonancia magnética con tensor de difusión (MRI-DTI) que se adquieren en la planeación previa a la intervención quirúrgica. La adquisición es realizada por un conjunto de especialistas médicos conformado por neurólogos, neurofisiólogos, anestesiólogos y neurocirujano funcional pertenecientes al Instituto de Epilepsia y Parkinson del Eje Cafetero-Neurocentro S.A, estos validaron sí se cumplió con las normas de seguridad, eficiencia, efectividad y protección o limpieza de la información utilizada por los ingenieros en el estudio y del procedimiento metodológico riguroso. En ningún momento, y en ningún caso, el desarrollo de este proyecto afectó el protocolo clínico estandarizado.

### Obtención de la matriz de conductividades

La obtención de la matriz de conductividades se puede dividir en 2 pasos:

1. **Cálculo del tensor de difusión  $\mathbf{D}$  a partir de las imágenes:** Un DTI típicamente contiene una imagen por cada dirección de gradiente y una imagen de referencia por cada corte. En este caso se seleccionan  $K = 6$  direcciones de gradiente y 96 cortes que abarcan las zonas cerebrales de relevancia: Núcleo Subtalámico (STN), Tálamo (Tal) y Sustancia Nigra Reticulata (SNR). Por lo tanto el conjunto de datos contiene  $(6+1) \times 96 = 672$  imágenes. En Matlab, estos datos se organizan en un volumen de 4 dimensiones, que puede ser indexado así:  $\mathbf{M}[k, \text{fila}, \text{columna}, \text{corte}]$ , siendo el valor de  $\mathbf{M}$ , la intensidad de señal en la dirección  $k = 1, \dots, K + 1$ ,  $\text{fila} = 1, \dots, 256$ ,  $\text{columna} = 1, \dots, 256$  y  $\text{corte} = 1, \dots, 96$ . El dato  $\mathbf{M}[1 : K + 1, 1 : 256, 1 : 256, 1 : 96]$  consiste en  $K + 1$  imágenes de volumen con 96 cortes con grosor de 1 mm cada una. La primer imagen representa la adquisición de referencia para calcular las demás, es decir la imagen  $S_0$  (Ver subsección 4.2.3). Luego para cada Voxel se calcula el tensor de difusión basado en los valores de  $S_0, S_1, \dots, S_K$ . El resultado es un volumen de tensor de difusión de 5 dimensiones:  $\mathbf{Q}[i, j, \text{fila}, \text{columna}, \text{slice}]$ , donde  $i = 1, 2, 3$  es el  $i$ -ésimo elemento fila y  $j = 1, 2, 3$  es el  $j$ -ésimo elemento del tensor. Por lo tanto para cada voxel se obtiene un tensor  $\mathbf{D}$ , el cuál a su vez es una matriz de  $3 \times 3$ .



2. **Conversión de Difusión a Conductividad:** Los valores de difusión obtenidos en el análisis de las imágenes DTI, se convierten de difusión a conductividad usando la transformación escalar dada por [55],

$$\sigma = \frac{k(S \times \text{seg})}{\text{mm}^3} \mathbf{D} \quad (5.1)$$

Donde  $\mathbf{D}$  es el tensor individual de cada voxel,  $k = 0,844 \pm 0,0545$ ,  $S$ : Siemens,  $\text{seg}$  :segundos y  $\text{mm}^3$ : milímetros cúbicos.

### Estimación de VTA

Luego de obtener la caracterización completa del comportamiento eléctrico de las estructuras cerebrales del paciente, se identifica la zona cerebral de estimulación utilizando las señales de microelectrodo de registro (MER). El procesamiento de estas señales permite la identificación de la zona cerebral donde el electrodo está ubicado. Luego con la información de los parámetros de estimulación (Amplitud, frecuencia, ancho de pulso, impedancia) y la matriz de valores de conductancia obtenida previamente, se estiman los valores del VTA y su distribución espacial en las tres dimensiones. El resultado será una matriz tridimensional de valores de intensidades de activación eléctrica y cada dimensión es un eje espacial (x, y, z). El fenómeno de activación eléctrica cerebral se describe mediante la ecuación de Poisson [56], determinando el voltaje de activación como una función espacial junto a parámetros del tejido:

$$\nabla \cdot \sigma \nabla V_e = -I \quad (5.2)$$

Donde  $V_e$  es el voltaje,  $I$  representa la corriente inyectada en la estimulación y  $\sigma$  es la matriz de conductividad del tejido cerebral. La ecuación 5.2 es solucionada mediante aproximación por elementos finitos, debido a que no es posible hallar la solución analítica. El método de los elementos finitos consiste en dividir una estructura compleja en numerosas subdivisiones discretas para facilitar su análisis y estudio. En este enfoque las neuronas se representan por modelos sencillos o múltiples, lo que permite determinar su dinámica dentro del campo de voltaje, e inclusive se incorpora información detallada de atlas cerebrales, para mejorar aún más el modelo. Una vez que se ha caracterizado completamente las propiedades de las estructuras cerebrales (Núcleo subtalámico, Tálamo, Sustancia Nigra) es necesario observar la difusión eléctrica de la DBS en función de los parámetros de estimulación y también de la impedancia de la interfaz tejido-electrodo.

### Modelo Gráfico 3D para la visualización de estructuras cerebrales y VTA generado en el sistema nervioso

La reconstrucción en tres dimensiones de las estructuras cerebrales se realiza a partir del mapeo de imágenes bidimensionales de un atlas cerebral junto a MRI obtenidas de pacientes. Las imágenes del atlas cerebral tienen la ventaja tener una métrica establecida y estandarizada, es decir, las estructuras mapeadas vienen medidas en milímetros, por otro lado la MRI permite la segmentación clara de esas estructuras y es posible obtener una reconstrucción ajustada a la realidad. El modelo se desarrolló en lenguaje C++ usando la librería VTK, ya que esta herramienta no requiere de licencia para su operación, además es multiplataforma y se puede ejecutar tanto en Windows, Linux o Mac. El modelo gráfico 3D es necesario para visualizar las estructuras cerebrales importantes en la

DBS, como por ejemplo el Núcleo Subtalámico (STN), Tálamo (Tal) y Sustancia Nigra Reticulata (SNR). También se puede observar el electrodo de prueba y el VTA generado por la estimulación, de acuerdo a los parámetros y las características de difusión eléctrica obtenidas previamente. La visualización 3D tiene las opciones básicas de las imágenes tridimensionales como el zoom, transparencias y giros en todos los ángulos y direcciones.

## 6. Resultados Experimentales y Discusión

---

---

### 6.1. Base de Datos de imágenes DTI

Se obtuvieron imágenes MRI-DTI realizadas en el centro de imágenes diagnósticas Cedica, a 5 pacientes con desórdenes neurológicos. Estas imágenes siguen los protocolos de adquisición realizados por el instituto de Epilepsia y Parkinson del eje cafero y son utilizadas para el planeamiento quirúrgico. Los pacientes son informados del propósito de la investigación y avalan el consentimiento informado. También se obtuvieron 4 conjuntos de imágenes facilitadas por la Ph.D sonia Pujol, investigadora del laboratorio de planeamiento quirúrgico de la Universidad de Harvard. Esta base de datos está disponible en: <http://www.na-mic.org/Wiki/index.php/Downloads>.

Las imágenes sin procesar de gradiente, obtenidas de un individuo de la base de datos se pueden ver en la figura 6.1.

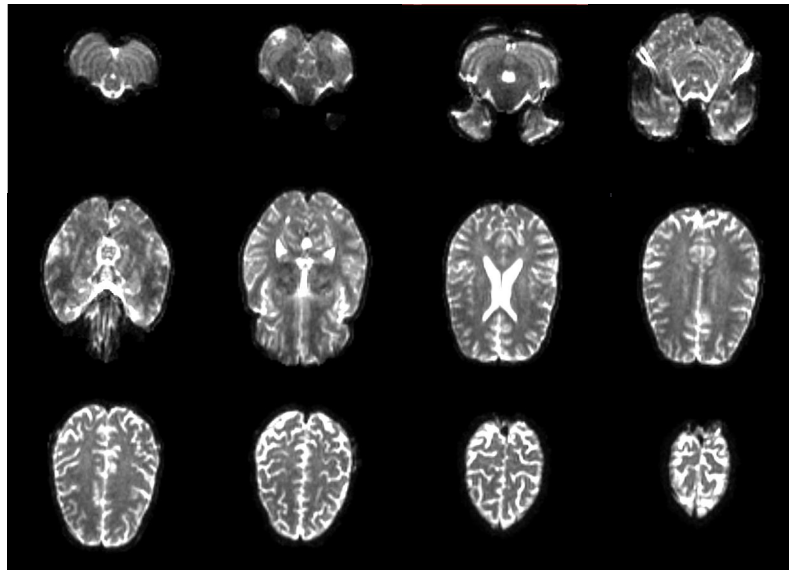


Figura 6.1: Secuencia de 12 imágenes de difusión sólo con los gradientes aplicados y sin procesar. En este caso, las coordenadas del gradiente son  $(x,y,z)=(0.707, 0.000, 0.007)$ . Las imágenes son visualizadas en el 3D Slicer y corresponden al eje axial.

## 6.2. Cálculo del Tensor de difusión a partir de las imágenes DTI

El tensor de difusión es una medida vectorial de la difusión de cada voxel. Los tensores se calcularon como se describió en la subsección 4.2.3. Luego que se estiman los tensores, se utiliza el 3D slicer para ubicar la región de interés en las secuencias de imágenes, por medio del módulo de segmentación o etiquetado automático con el Atlas cerebral *NAC Brain Atlas 1.0*. Para la cirugía de la enfermedad de Parkinson, la región de interés está compuesta por el Tálamo, el núcleo subtalámico y la sustancia nigra. En la figura 6.2, se puede observar fácilmente la ubicación del Tálamo en los tres planos de corte (Axial, sagital y coronal).

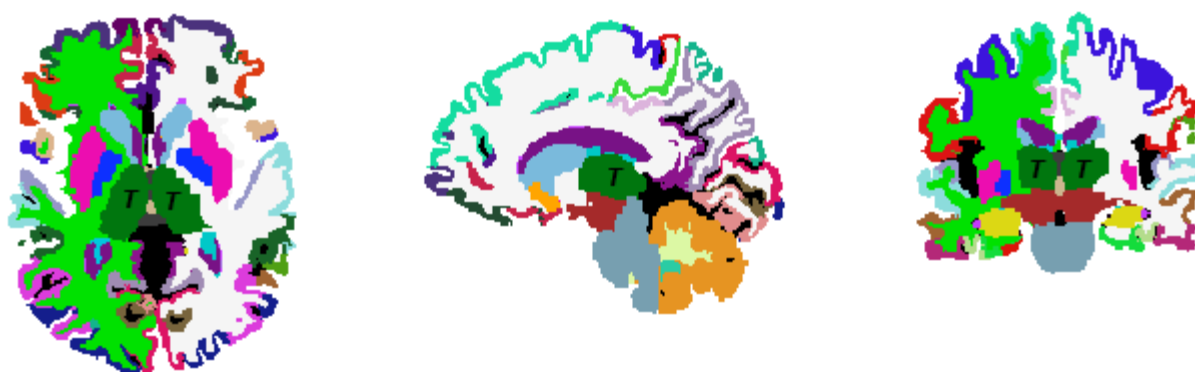


Figura 6.2: MRI segmentada por colores, el Tálamo es de color verde oscuro y está marcado con la letra T. La figura del lado izquierdo corresponde al plano axial. La figura del centro es del plano sagital. La figura de la derecha es del plano coronal.

Además, con el 3D slicer fue posible observar una reconstrucción 3D de las estructuras cerebrales de interés (ver figura 6.3). Esta aplicación es muy importante, porque permite ubicar espacialmente y de manera automática las estructuras más importantes en la cirugía de la enfermedad de Parkinson, y de este modo se puede tener mejor precisión, en el momento de realizar la caracterización eléctrica.

Debido a que los tensores de difusión de todos los voxeles requieren de un supercomputador para su procesamiento [57], se obtienen los resultados de algunas métricas promedio para la región talámica (Tal), subtalámica (STN) y Sustancia Nigra (SNR), las cuáles se consignan en la tabla 6.1.

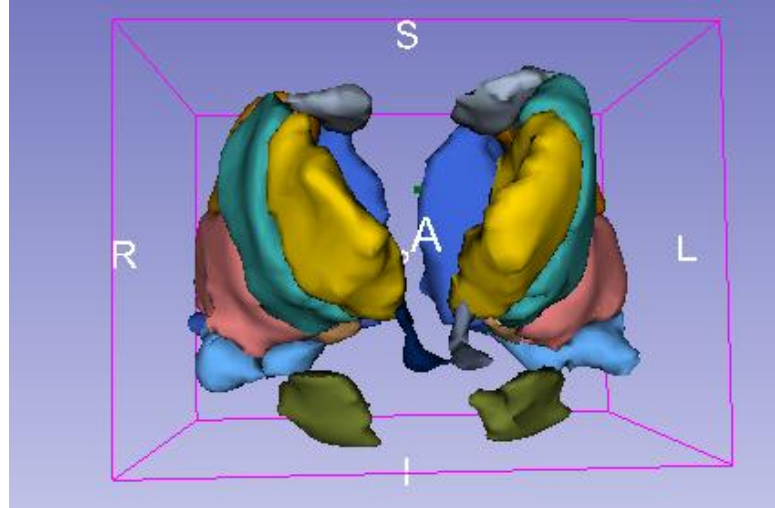


Figura 6.3: Reconstrucción tridimensional del Tálamo, núcleo subtalámico y Sustancia Nigra usando el 3D slicer. La reconstrucción se realiza para el hemisferio izquierdo y derecho

Tabla 6.1: Resultados promedio de difusión y de métricas escalares para las regiones cerebrales de interés. Ant: Anterior, Lat: Lateral, Post: Posterior, Med: medial.

	Tal (Ant)	Tal (Lat)	Tal (Post)	Tal (Med)	STN	SNR
$D_{xx}(mm^2/seg)$	$(0,49 \pm 0,05) \bullet 10^{-3}$	$(0,44 \pm 0,05) \bullet 10^{-3}$	$(1,63 \pm 0,19) \bullet 10^{-3}$	$(0,44 \pm 0,05) \bullet 10^{-3}$	$(0,33 \pm 0,06) \bullet 10^{-3}$	$(0,35 \pm 0,09) \bullet 10^{-3}$
$D_{yy}(mm^2/seg)$	$(0,61 \pm 0,07) \bullet 10^{-3}$	$(0,37 \pm 0,05) \bullet 10^{-3}$	$(1,82 \pm 0,12) \bullet 10^{-3}$	$(0,33 \pm 0,08) \bullet 10^{-3}$	$(0,57 \pm 0,08) \bullet 10^{-3}$	$(0,44 \pm 0,10) \bullet 10^{-3}$
$D_{zz}(mm^2/seg)$	$(0,35 \pm 0,06) \bullet 10^{-3}$	$(0,57 \pm 0,06) \bullet 10^{-3}$	$(1,48 \pm 0,14) \bullet 10^{-3}$	$(0,37 \pm 0,08) \bullet 10^{-3}$	$(0,25 \pm 0,09) \bullet 10^{-3}$	$(0,59 \pm 0,08) \bullet 10^{-3}$
Difusividad media ( $\langle \mathbf{D} \rangle$ ) ( $mm^2/seg$ )	$(0,48 \pm 0,06) \bullet 10^{-3}$	$(0,46 \pm 0,05) \bullet 10^{-3}$	$(1,65 \pm 0,15) \bullet 10^{-3}$	$(0,38 \pm 0,07) \bullet 10^{-3}$	$(0,38 \pm 0,08) \bullet 10^{-3}$	$(0,46 \pm 0,08) \bullet 10^{-3}$
Anisotropía Fraccional (FA)	$0,338 \pm 0,078$	$0,298 \pm 0,071$	$0,223 \pm 0,053$	$0,236 \pm 0,028$	$0,246 \pm 0,053$	$0,468 \pm 0,087$

La difusividad media, denotada por  $\langle \mathbf{D} \rangle$ , es el radio promedio del elipsoide y es usado como un factor de escala de la difusión. Se ha establecido previamente que el valor de  $\langle \mathbf{D} \rangle$  en el fluido cerebrospinal (CSF) es aproximadamente  $2,0 \bullet 10^{-3} (mm^2/seg)$ , mientras que para la materia gris y blanca es  $0,7 \bullet 10^{-3} (mm^2/seg)$ . Aunque el factor  $\langle \mathbf{D} \rangle$  es igual en la materia gris y blanca, se conoce que la difusión es más anisotrópica en la materia blanca, que en la gris. Los valores de difusión media obtenidos en la tabla 6.1 para todas las estructuras cerebrales, son acordes a lo establecido en la literatura [58, 55]. El valor más alto de difusión de partículas de agua se presenta en la parte posterior del Tálamo, aproximadamente  $(1,65 \pm 0,15) \bullet 10^{-3} (mm^2/seg)$ . De este resultado es posible inferir que en esa zona hay una gran cantidad de fluido cerebro espinal, que es donde hay más alta difusión en el cerebro humano. En las demás estructuras, los valores promedio son muy parecidos, y son muy aproximados a lo que se ha reportado para la sustancia blanca y gris.

Otro dato importante son los valores de anisotropía fraccional (FA), la cual es una medida de

cuanto la elipsoide de difusión se desvía de una esfera. Estos índices de anisotropía se calculan de los eigenvectores y los correspondientes eigenvalores de los tensores de difusión. Esto se realiza resolviendo la ecuación característica del tensor, tal cómo se describió detalladamente en la subsección 4.2.4. El factor FA mide la fracción de la magnitud total de  $\mathbf{D}$  que se puede atribuir a la difusión anisotrópica y por lo tanto proporciona información acerca de la forma del tensor de difusión en cada voxel [59]. El FA está basado en la varianza normalizada de los eigenvalores. Un FA de valor 0 corresponde a una esfera perfecta, es decir que la difusión es completamente isotrópica ( $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 = 1$ ), mientras que un FA de valor 1 representa una difusión lineal ideal ( $\lambda_1 = 1, \lambda_2 = \lambda_3 = 0$ ). Se conoce que los tractos bien definidos tienen un FA mayor a 0,20 y que muy pocas regiones tienen un FA mayor a 0,9 [59]. Esta medida da información de cuán asimétrica es la difusión, pero no dice nada de la dirección. Los valores de FA que se observan en la tabla 6.1 son muy importantes, porque nos permiten establecer si la difusión en el Tálamo, Núcleo Subtalámico y Sustancia Nigra se pueden considerar como isotrópicos. El valor de umbral establecido para cosiderar isotropía o anisotropía es 0,3, sin embargo algunos han utilizado 0,2 y hasta 0,35 [59]. Los resultados obtenidos de FA para las distintas estructuras cerebrales importantes en la enfermedad de Parkinson, muestran que la Sustancia Nigra es la más anisotrópica de ellas con un valor de  $0,468 \pm 0,087$ , y se puede inferir que está compuesta en su mayoría por materia blanca, aunque este valor es el mayor de las estructuras cerebrales de interés en la enfermedad de Parkinson, su índice de anisotropía no es demasiado elevado. Las demás estructuras (Tálamo completo y el núcleo subtalámico) muestran valores muy similares de FA, que son acordes a los intervalos establecidos, por lo cuál un modelo isotrópico puede representar con poca precisión la difusión en esa región cerebral, no obstante la introducción de los tensores de difusión en este análisis permite mejorar ese factor de exactitud, al tener información más detallada de cada voxel. Sin lugar a dudas, un modelo ligeramente anisotrópico permite mejorar la estimación del volumen de tejido activo que se genera por la estimulación cerebral profunda.

En el 3D slicer es posible obtener mapas de anisotropía. En la figura 6.4 se observa un mapa de FA para los tres planos de corte.

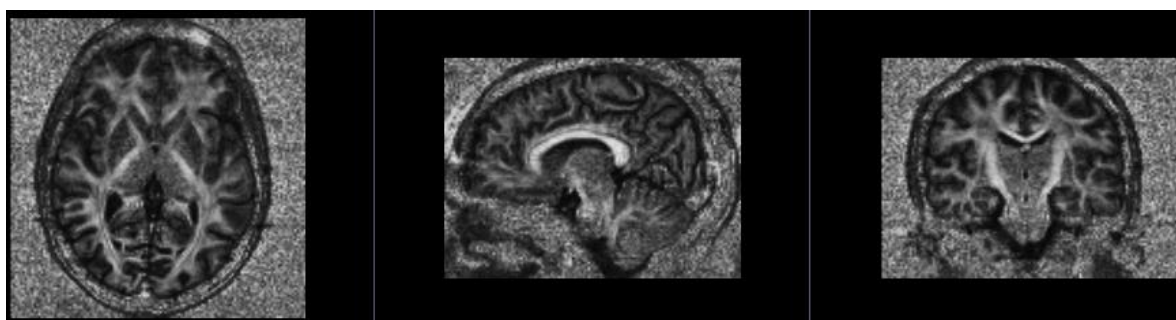


Figura 6.4: Mapa de anisotropía fraccional de un individuo de la base de datos. Las imágenes se muestran en los tres planos de corte: Axial, Sagital y Coronal.

Los tensores de difusión también permiten realizar tractografía y obtener una reconstrucción tridimensional muy precisa, con excelente delimitación y segmentación de las estructuras cerebrales. En la figura 6.5 se puede observar la imágenes bidimensionales de tractografía en los 3 planos

de corte. La figura 6.6, muestra la reconstrucción tridimensional del cerebro completo. Por convención, los tractos del eje  $X$  o comisurales aparecen en color rojo, como por ejemplo, las fibras callosas. Los tractos del eje  $Y$  que representan fibras de conexión interlobares tienen tonalidad verde; y finalmente, los tractos piramidales del eje  $z$  son los azules.

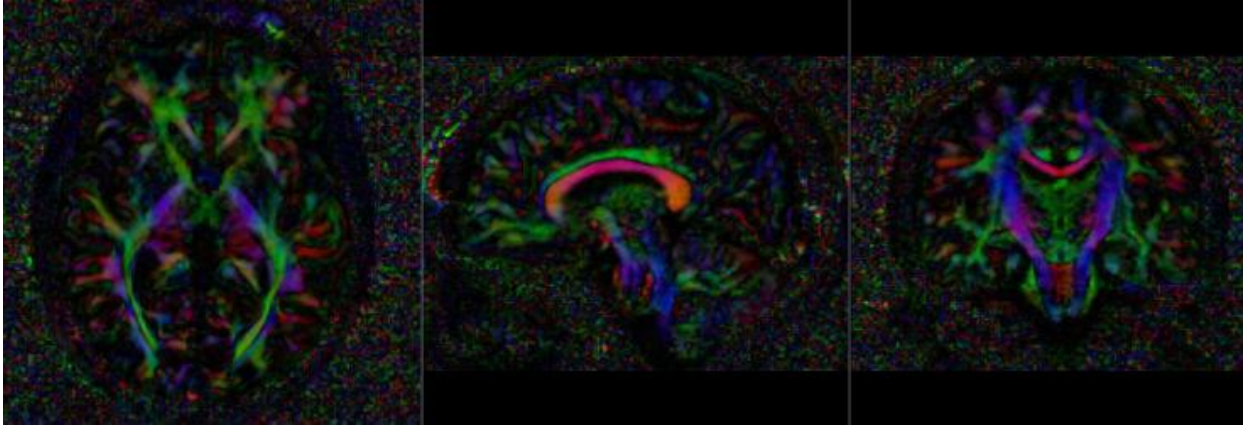


Figura 6.5: Mapa de tractografía en los tres planos de corte. Se pueden observar estructuras automáticamente segmentadas.

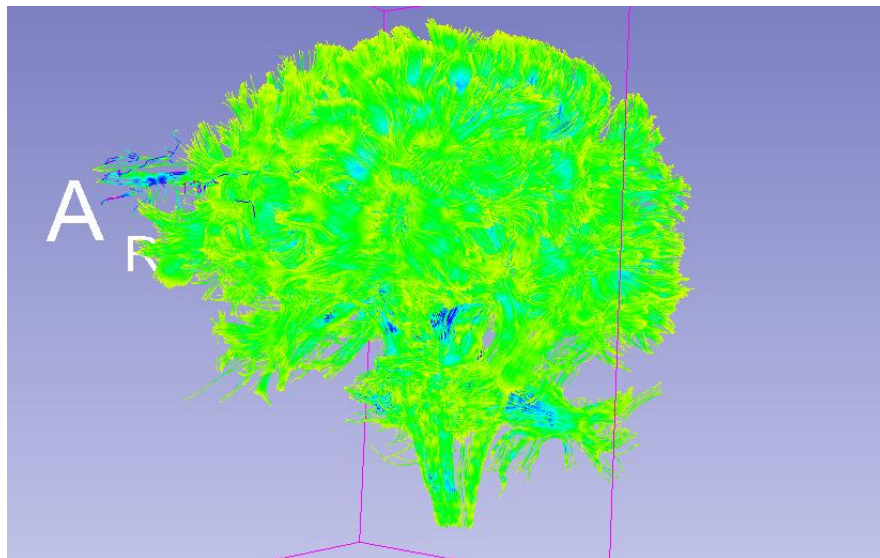


Figura 6.6: Reconstrucción tridimensional del cerebro a partir de tractografía con tensores de difusión.

### 6.3. Transformación escalar de difusión a conductividad

Los valores de difusión obtenidos en el análisis de las imágenes DTI, se convierten de difusión a conductividad usando la transformación escalar dada por [55],

$$\sigma = \frac{k(S \times \text{seg})}{\text{mm}^3} \mathbf{D} \quad (6.1)$$

Donde  $\mathbf{D}$  es el tensor individual de cada voxel,  $k = 0,844 \pm 0,0545$ ,  $S$ : Siemens,  $\text{seg}$ : segundos y  $\text{mm}^3$ : milímetros cúbicos.

Usando los valores de la tabla 6.1, se obtienen los valores promedio equivalentes de conductividad (Tabla 6.2),

Tabla 6.2: Resultados promedio de conductividad para las regiones cerebrales de interés. Ant: Anterior, Lat: Lateral, Post: Posterior, Med: medial.

	$\sigma_{xx}(S/m)$	$\sigma_{yy}(S/m)$	$\sigma_{zz}(S/m)$	Conductividad media $\langle \sigma \rangle (S/m)$
Tal (Ant)	(0,39 ± 0,11)	(0,49 ± 0,12)	(0,28 ± 0,11)	(0,38 ± 0,11)
Tal (Lat)	(0,35 ± 0,10)	(0,29 ± 0,11)	(0,45 ± 0,11)	(0,37 ± 0,10)
Tal (Post)	(1,38 ± 0,24)	(1,54 ± 0,17)	(1,25 ± 0,19)	(1,39 ± 0,20)
Tal (Med)	(0,35 ± 0,11)	(0,26 ± 0,13)	(0,29 ± 0,13)	(0,30 ± 0,12)
STN	(0,26 ± 0,11)	(0,45 ± 0,13)	(0,20 ± 0,14)	(0,28 ± 0,13)
SNR	(0,28 ± 0,14)	(0,35 ± 0,15)	(0,47 ± 0,13)	(0,37 ± 0,13)

La relación lineal establecida en la ecuación 6.1, es una buena aproximación de difusión a conductividad. El estudio desarrollado en [55] demostró que hay una fuerte relación entre la conductividad y los eigenvalores de difusión. Los valores que se obtuvieron son consistentes con las medidas reportadas de conductividad del fluido cerebrospinal (1,54 S/m [58]). Los demás resultados también son acordes con lo establecido en la literatura, además la varianza de los valores es pequeña. Es importante anotar que los valores de la diagonal del tensor de difusión ( $D_{xx}$ ,  $D_{yy}$ ,  $D_{zz}$ ) son las que definen la forma de la elipsoide de difusión, por lo tanto el modelo anisotrópico se desarrollará con los eigenvalores asociados a la diagonal, es decir que el modelo volumétrico estará asociado a  $\sigma_{xx}$ ,  $\sigma_{yy}$ ,  $\sigma_{zz}$ .

### 6.4. Estimación teórica del volumen de tejido activo

El fenómeno de activación eléctrica cerebral se describe mediante la ecuación de Poisson [56], determinando el voltaje de activación como una función espacial junto a parámetros del tejido:

$$\nabla \cdot \sigma \nabla V_e = -I \quad (6.2)$$

Donde  $V_e$  es el voltaje,  $I$  representa la corriente inyectada en la estimulación y  $\sigma$  es la matriz de conductividad del tejido cerebral. La ecuación 6.2 es solucionada mediante aproximación por



elementos finitos, debido a que no es posible hallar la solución analítica. Para la simulación, se empleó un modelo geométrico esférico con fronteras aterrizadas a  $10\text{ cm}$ . El modelo volumétrico de elementos finitos se desarrolló en el software COMSOL Multiphysics 4.3 usando 16885 elementos tetrahédricos. Se implementaron dos modelos de conducción: isotrópico y anisotrópico, para hacer una comparación de resultados.

### 6.4.1. Modelo Isotrópico

Se realizó un barrido de estimulación de corriente desde  $20\ \mu\text{A}$  hasta  $200\ \mu\text{A}$  para obtener el volumen de tejido activo en función de los parámetros de entrada. Se asume una conductividad isotrópica promedio de  $0,3\ (\text{S}/\text{m})$ . La superficie de activación (figura 6.7), muestra que la activación más fuerte se genera en el punto de origen de la estimulación. El radio aproximado de la propagación eléctrica es de aproximadamente  $4\ \text{mm}$ . Otro punto interesante es que la activación no es completamente esférica, a pesar de que se asume una conductividad uniforme, esto se debe a que la activación eléctrica cerebral también depende del contacto del electrodo, que en este caso no es completamente puntual, sino cilíndrica.

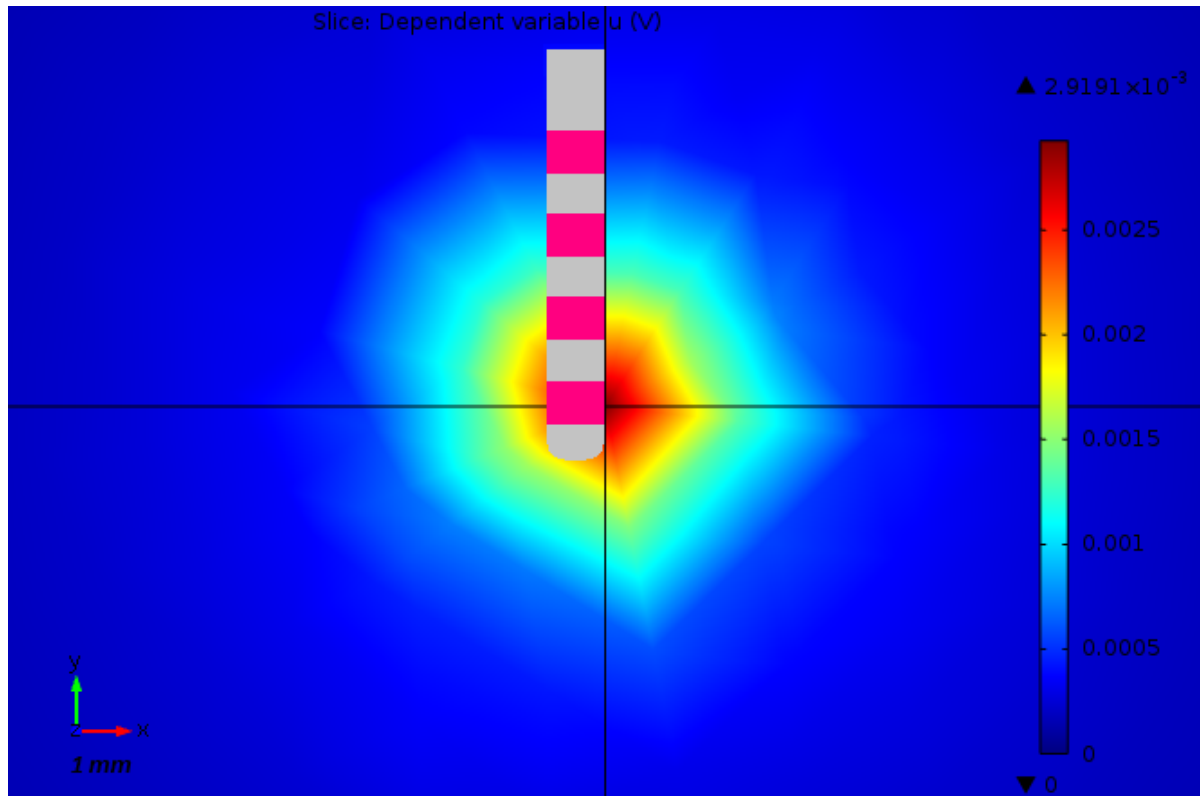


Figura 6.7: Superficie de activación en el plano xy para una estimulación constante de corriente de  $40\ \mu\text{A}$ . También se observa el electrodo de estimulación que actúa como fuente cilíndrica-puntual. El valor máximo de activación de voltaje alcanza  $2,91\ \text{mV}$ .

El volumen de tejido activo en 3 dimensiones y su visualización en los planos bidimensionales se

observa en la gráficas 6.8 y 6.9. El diagrama tridimensional y las proyecciones en cada plano muestran un volumen que no es completamente esférico. En algunas regiones la activación es irregular, no obstante con el modelo isotrópico se puede inferir que la activación eléctrica es uniforme en la mayor parte las direcciones espaciales. El volumen tridimensional consiste en una superficie equipotencial de  $0,2 \text{ mV}$ .

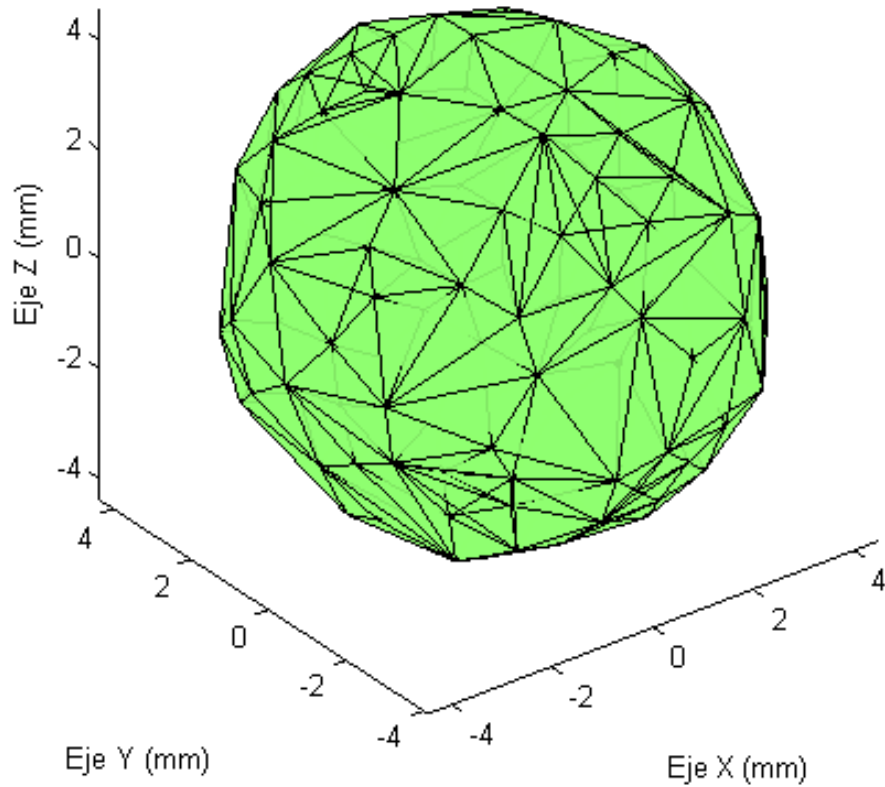


Figura 6.8: Volumen de tejido cerebral activo para una estimulación constante de  $40 \mu A$

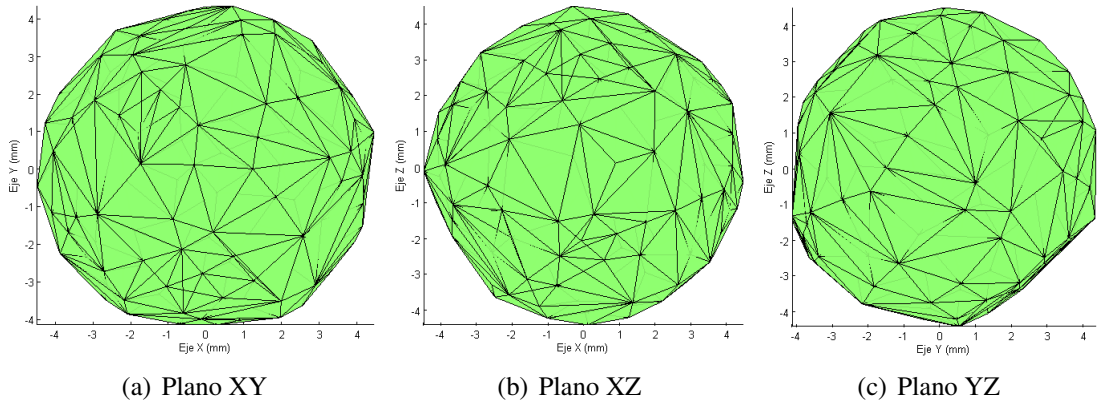


Figura 6.9: Volumen de tejido activo en planos bidimensionales

El voltaje pico de activación (Voltaje máximo) en función de la corriente de estimulación se observa en la gráfica 6.10. Para la estimulación controlada por corriente, la relación entre el voltaje pico de activación y la corriente es completamente lineal. Se realiza un barrido de corriente desde 20 hasta 200  $\mu A$ .

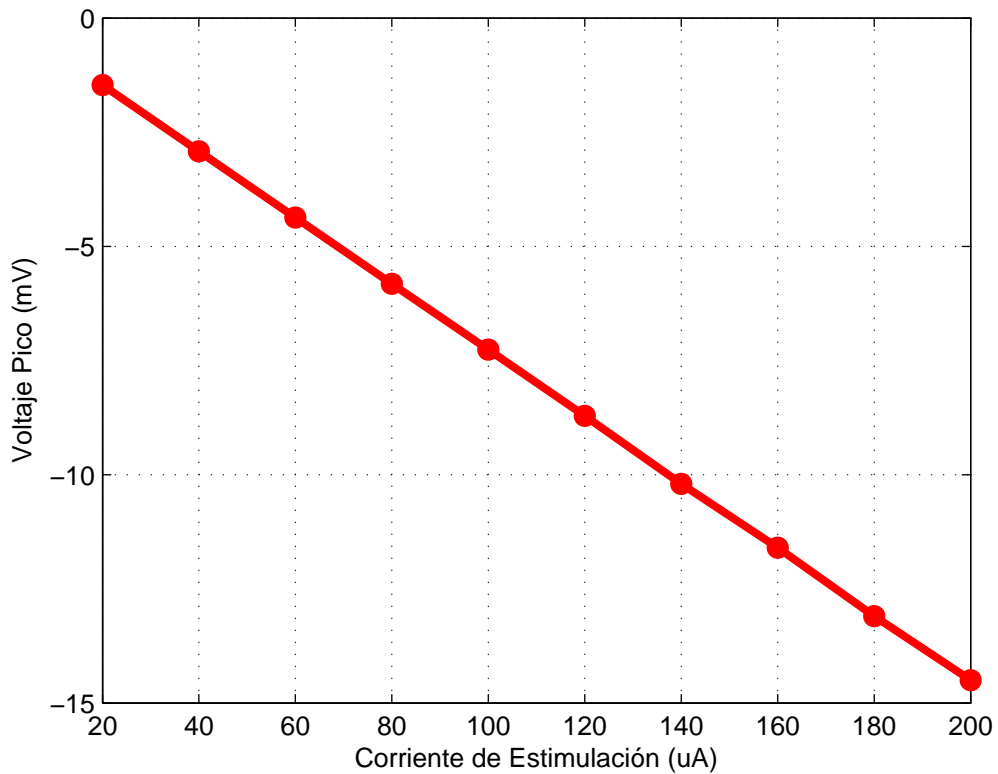


Figura 6.10: Relación entre el voltaje pico de activación y la corriente de estimulación para el modelo isotrópico

Esta relación lineal es muy importante, porque permite encontrar de manera óptima la intensidad de corriente que genera mejores resultados terapéuticos, con la menor cantidad de efectos secundarios. Mencionando también la implicación que tiene el excesivo gasto de batería del dispositivo neuroestimulador, el cuál es altamente costoso. El objetivo como tal es encontrar cuál es el mejor parámetro de estimulación, que incluya buenos resultados terapéuticos, la menor cantidad de efectos colaterales y también el máximo ahorro de la batería del dispositivo. En cuanto a la frecuencia, se encontró que este parámetro no influye altamente en el voltaje pico, ni en la forma y magnitud del volumen de tejido activo [56], por este motivo no se ha considerado en este estudio.

### **6.4.2. Modelo Anisotrópico**

El modelo anisotrópico se implementa con los valores promedio de conductividad de la tabla 6.2, que se obtuvieron con el análisis de los tensores de difusión. Para este modelo se realizaron dos simulaciones diferentes: una con estimulación Talámica y otra del Núcleo Subtalámico.

#### **Estimulación del Tálamo**

Se realizan las mismas simulaciones del modelo isotrópico, los resultados completos de la estimulación del Tálamo se observan en las gráficas 6.11,6.12,6.13. Los resultados se obtienen para una estimulación controlada de corriente de  $40 \mu A$ .

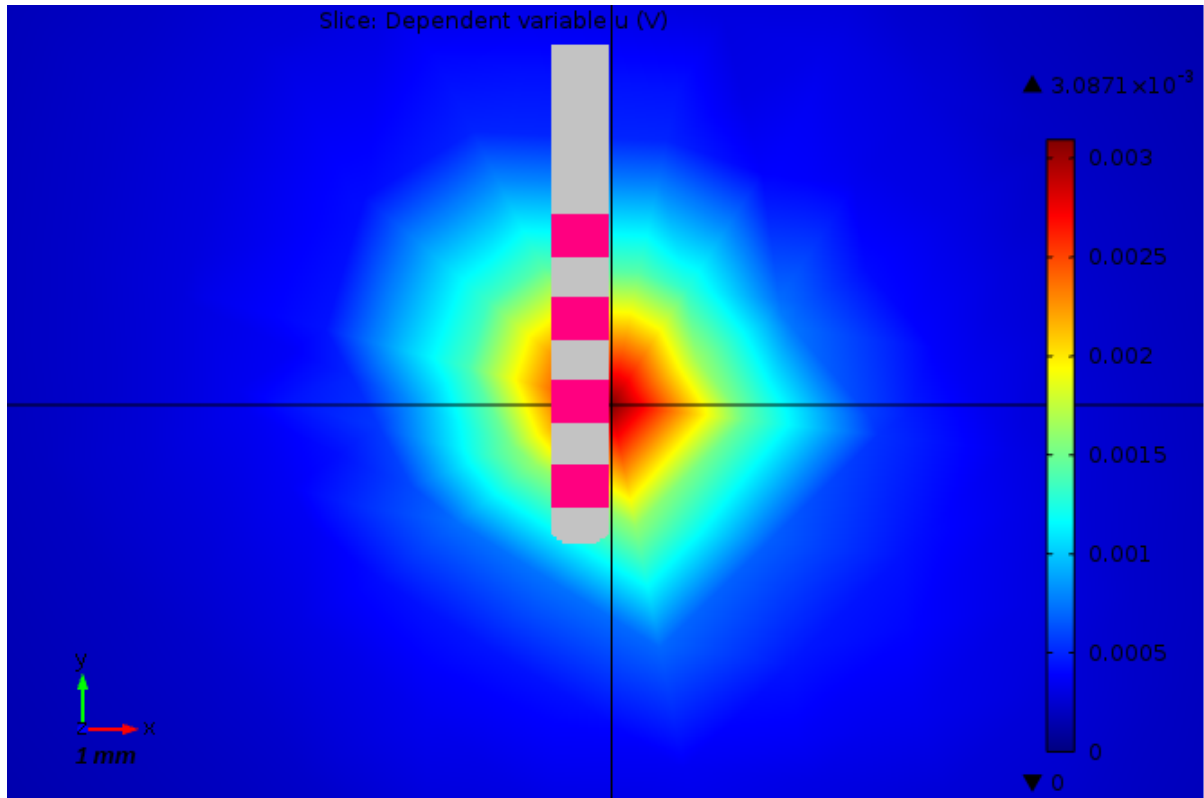


Figura 6.11: Superficie de activación en el plano  $xy$  del modelo anisotrópico Tálamico para una estimulación constante de corriente de  $40 \mu A$ . El valor máximo de activación de voltaje alcanza  $3,09 mV$ .

La superficie de tejido activo en el plano  $xy$  muestra una geometría más irregular, el factor de anisotropía fraccional (FA) en esta región cerebral es considerable. Es claro que el modelo obtenido con los tensores de difusión ofrece una aproximación precisa de la conductividad del cerebro y su difusión eléctrica, tomando como referencia los valores de conductividad reportados en la literatura [58, 55, 59, 56]. Se agrega en la gráfica 6.11 el electrodo talámico, indicando de nuevo que la activación es cilíndrica-puntual. El pico de voltaje de activación de nuevo se ubica en la zona de estimulación del electrodo, en este caso alcanza  $3,09 mV$ .

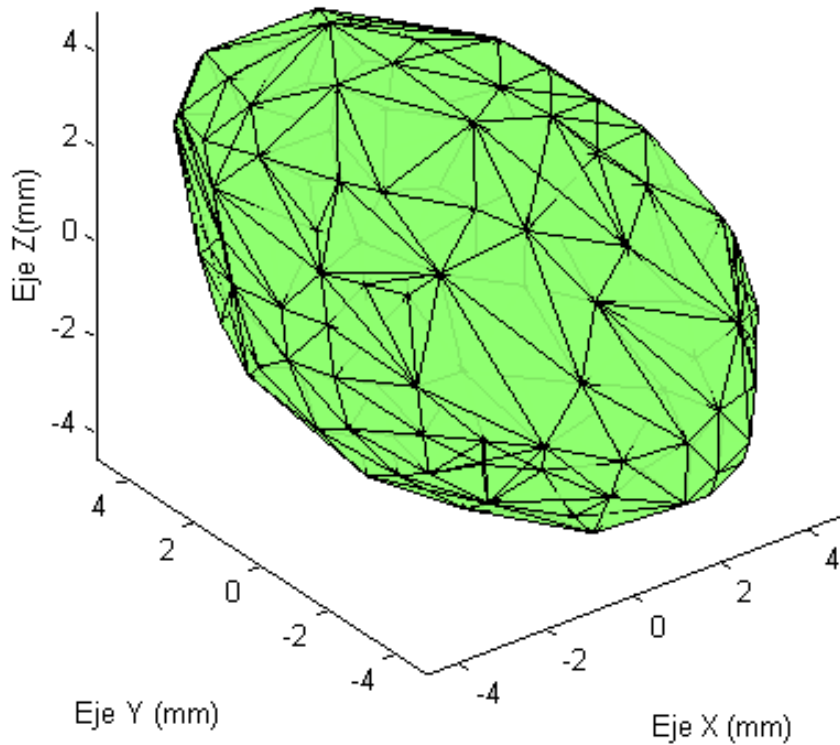


Figura 6.12: Volumen de tejido activo generado por estimulación Talámica.

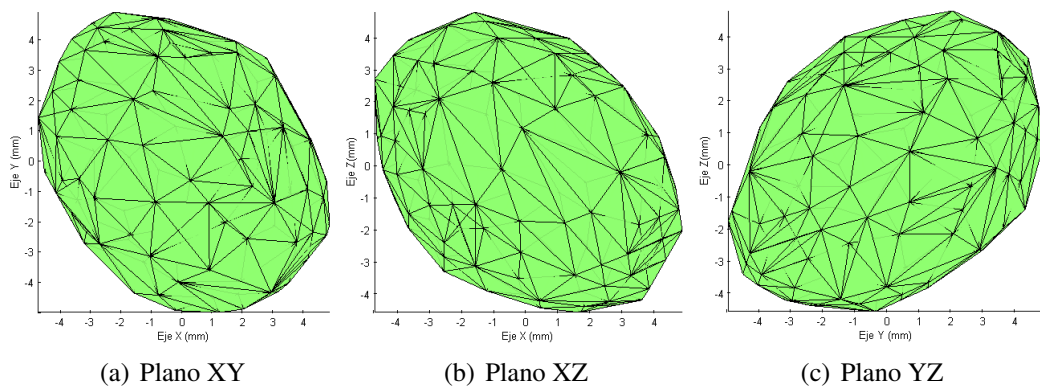


Figura 6.13: Volumen de tejido activo en planos bidimensionales para el modelo anisotrópico talámico

El volumen tridimensional de tejido activo es completamente irregular. En los planos bidimensionales se ve claramente la geometría de la activación. Igualmente como lo muestra la gráfica 6.14, el voltaje pico de activación conserva una relación proporcional al valor de corriente de estimulación. Esto indica que no importa el tipo de tejido cerebral donde se estimule, la activación máxima en el tejido cerebral, depende linealmente de la corriente de estimulación del electrodo.

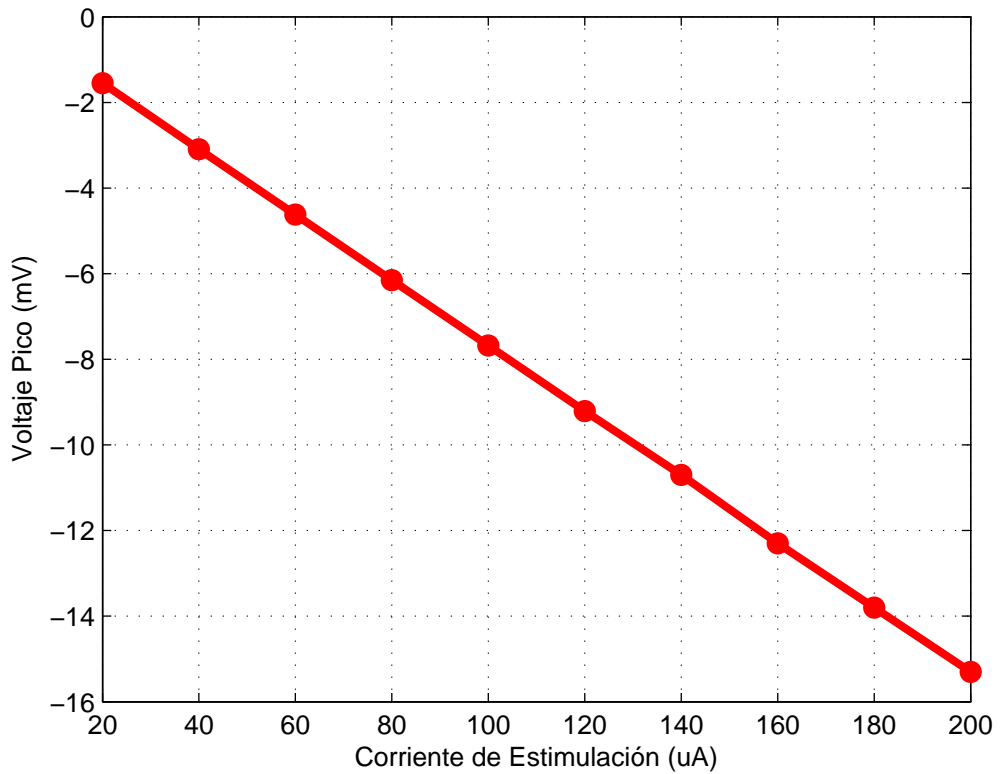


Figura 6.14: Relación entre el voltaje pico de activación y la corriente de estimulación para el modelo anisotrópico talámico

### Estimulación del Núcleo Subtalámico

El esquema de simulación para el cálculo del volumen de tejido activo generado por la DBS del Núcleo Subtalámico es igual a los casos anteriores. Los resultados completos se muestran en las gráficas 6.15,6.16,6.17. Los resultados se obtienen para una estimulación controlada de corriente de  $40 \mu A$ .

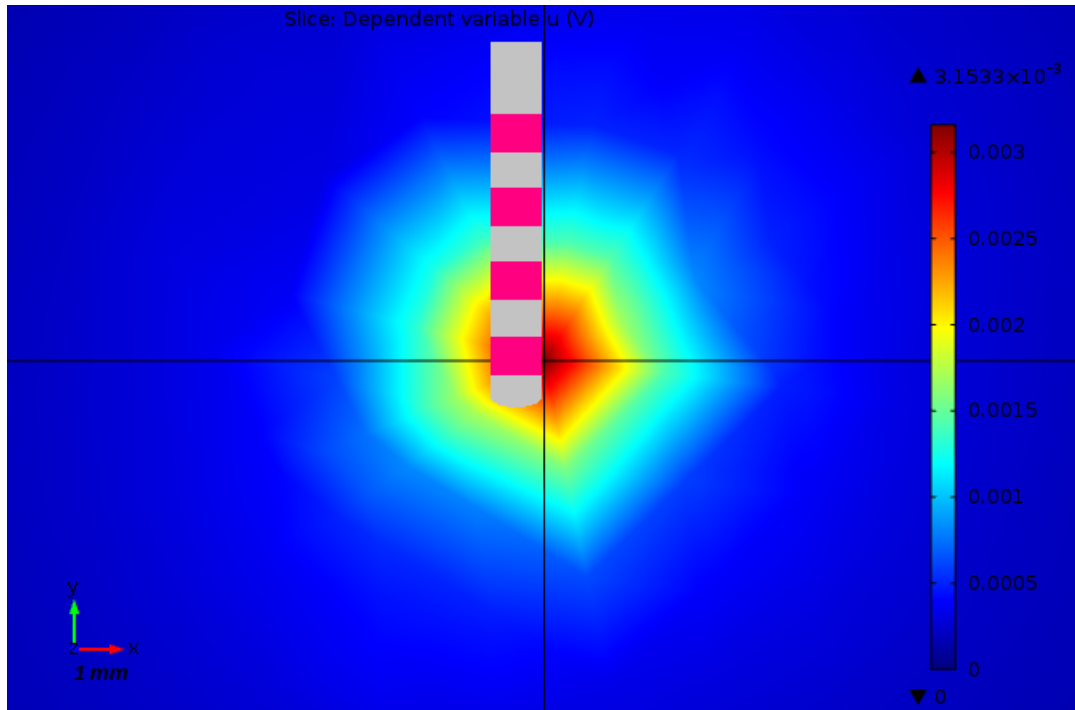


Figura 6.15: Superficie de activación en el plano xy del modelo anisotrópico Subtalámico para una estimulación constante de corriente de  $40 \mu A$ . El valor máximo de activación de voltaje alcanza  $3,15 mV$ .

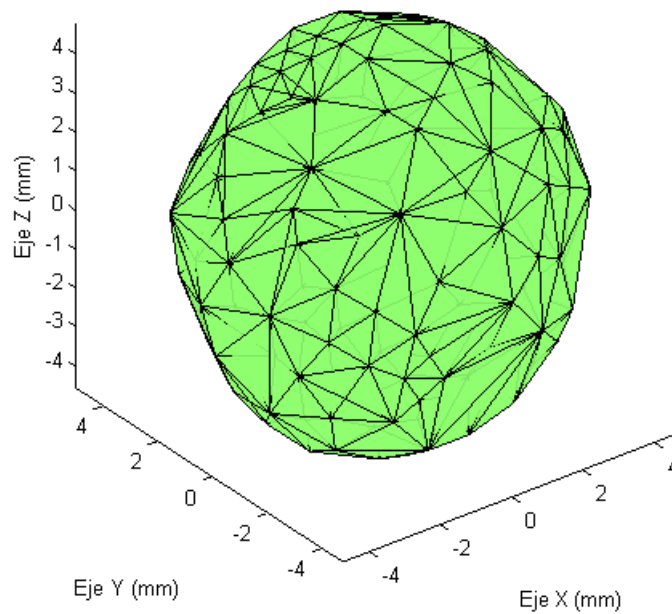


Figura 6.16: Volumen de tejido activo generado por estimulación del Núcleo Subtalámico.



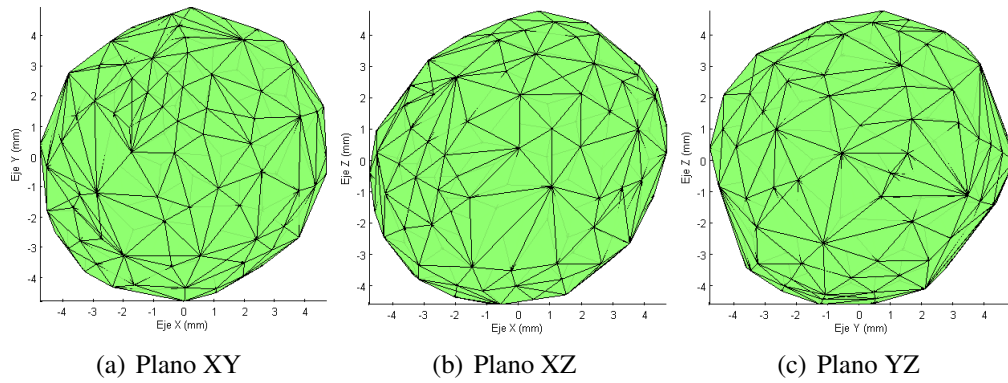


Figura 6.17: Volumen de tejido activo en planos bidimensionales para el modelo anisotrópico del núcleo Subtalámico

El modelo anisotrópico del volumen de tejido activo generado por estimulación cerebral profunda en el Núcleo subtalámico (STN), muestra un patrón similar al modelo anisotrópico del Tálamo, sin embargo la geometría es ligeramente menos irregular. Es conocido, que el STN está rodeado por estructuras de materia gris y materia blanca, lo que produce un ambiente no homogéneo y anisotrópico que distorsiona la forma del campo eléctrico de la DBS y por ende la respuesta natural a la estimulación [57]. Igual, que en los anteriores experimentos, la activación eléctrica máxima en el STN es proporcional a la corriente de estimulación (Ver figura 6.18). Esto indica claramente que sin importar el tipo de tejido neuronal, este fenómeno es constante en cualquier región del cerebro.

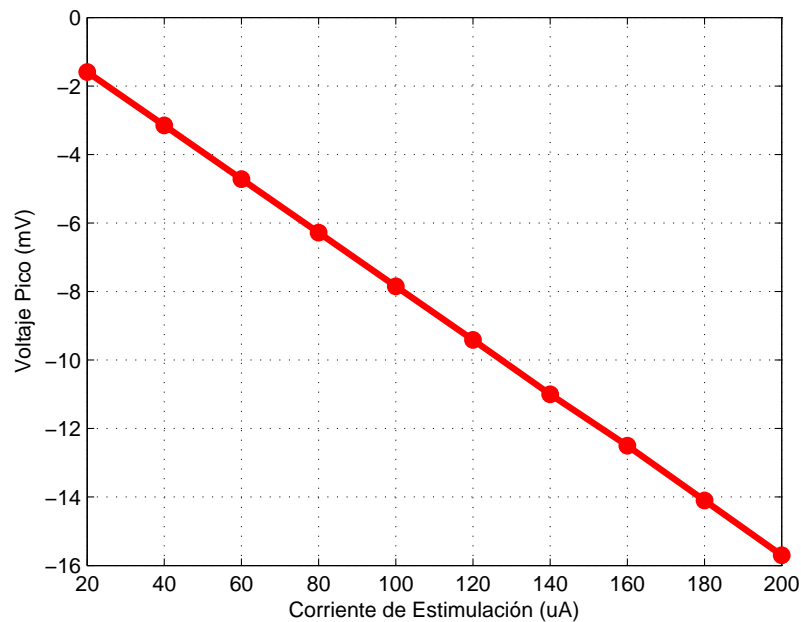


Figura 6.18: Relación entre el voltaje pico de activación y la corriente de estimulación para el modelo anisotrópico del STN

## 6.5. Modelo Tridimensional de Estructuras Cerebrales

Se desarrolló un modelo gráfico tridimensional para la reconstrucción de las estructuras cerebrales importantes en la cirugía de la enfermedad de Parkinson, además el modelo permite la inclusión del electrodo de estimulación de prueba, así como el movimiento de este en el espacio. El modelo fue programado en lenguaje C++ usando la librería VTK (Visualization Toolkit). La reconstrucción de la estructuras cerebrales se obtiene a partir de un atlas cerebral, para este caso se utilizó *The Stereotactic Atlas of the Human Thalamus and Basal Ganglia* [1], el cual contiene medidas precisas milimetradas del Tálamo, Núcleo Subtalámico y la Sustancia Nigra en el hemisferio izquierdo y derecho. El mapeo 3D se realiza a partir de cortes en los tres planos dimensionales y previamente se realiza la unión de puntos y vértices usando la función *delaunay* de Matlab. En la figura 6.19, se pueden observar dos cortes del Atlas.

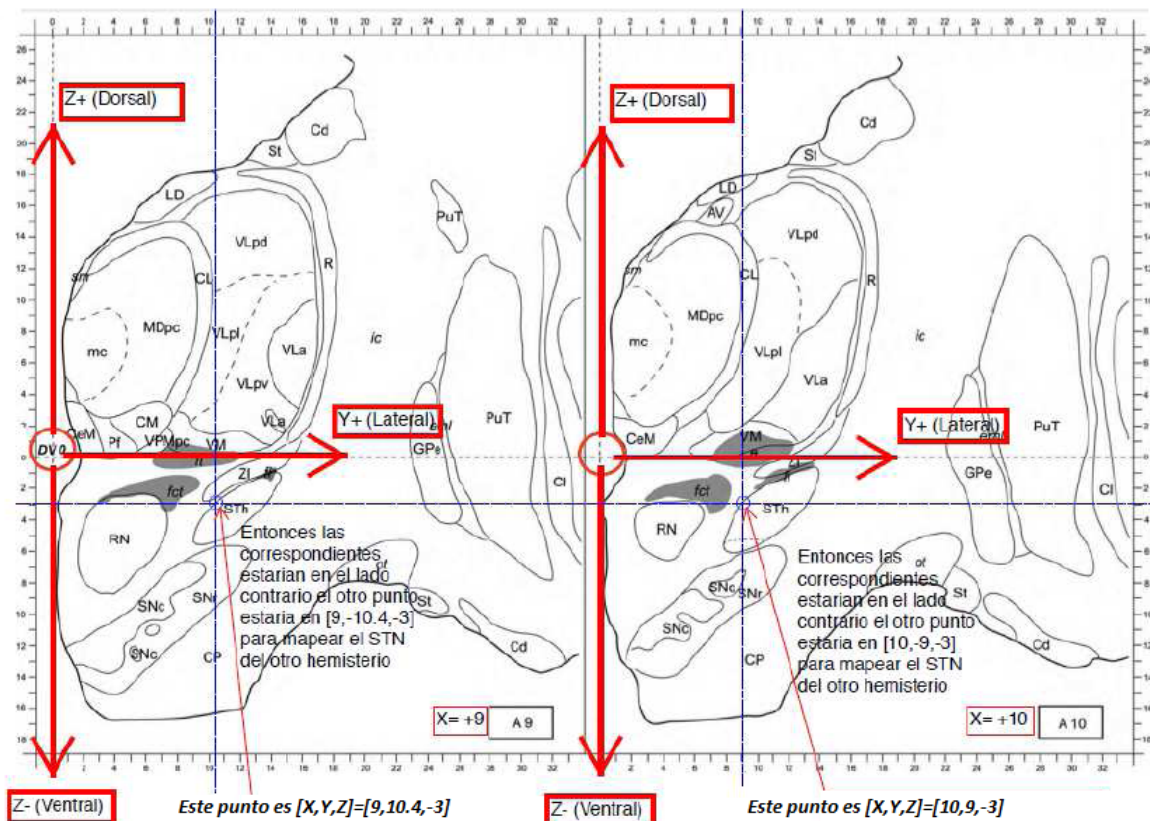


Figura 6.19: Cortes bidimensionales de las estructuras cerebrales importantes en la cirugía de la enfermedad de Parkinson, también conocidas como ganglios basales. Las medidas están establecidas en milímetros [1].

Una vez que se ha realizado la unión de los cortes bidimensionales y se obtienen los puntos y vértices de las estructuras cerebrales, se almacenan los datos en formato binario. Finalmente, se realiza la renderización de los datos, es decir, el mapeo tridimensional usando la librería VTK (La descripción detallada de este proceso puede ser leída en [60]). El modelo tridimensional de

reconstrucción de estructuras cerebrales de ambos hemisferios se puede observar en la figura 6.20.

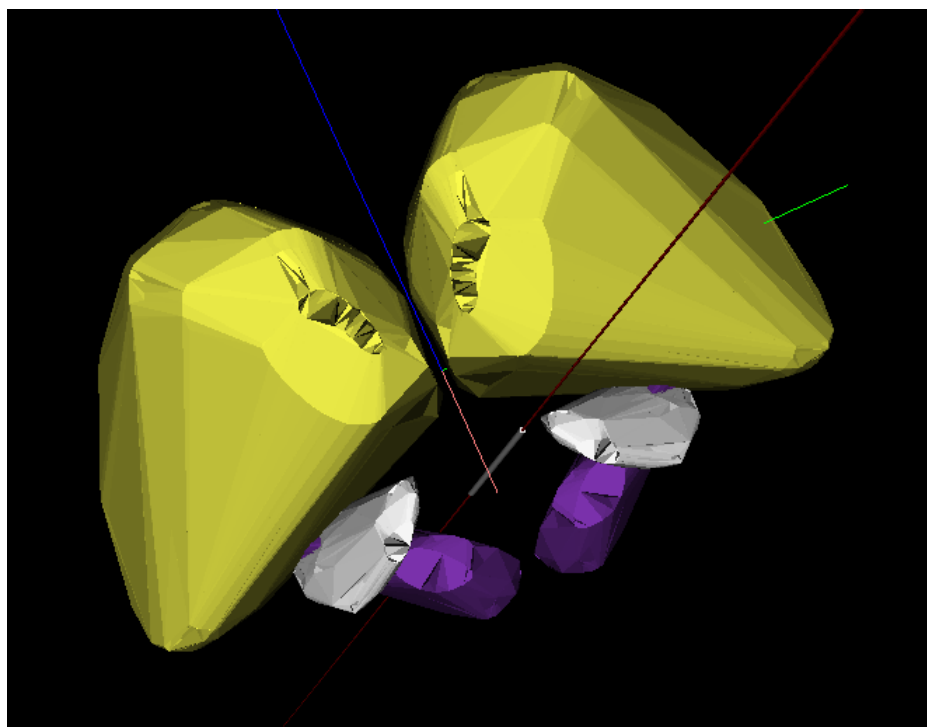


Figura 6.20: Modelo de reconstrucción de los ganglios basales en ambos hemisferios. El Tálamo es de color amarillo, el Nucleo Subtalámico es de color gris y la Sustancia Nigra es de color violeta.

En este modelo se incluyen los ganglios basales del hemisferio izquierdo y derecho, además permite la rotación en cualquier ángulo, la posibilidad de acercamiento y alejamiento (Zoom) de la escena y la posibilidad de graduar la transparencia de las formas geométricas. Estas propiedades se programan con rutinas preestablecidas en la librería VTK.

Existen otros aspectos de la aplicación, como lo son la interfaz del electrodo y el volumen de tejido activo generado bajo parámetros de estimulación ya establecidos. Además se puede visualizar la trayectoria del electrodo, el cual se renderiza como una línea recta en la escena de visualización que representa en donde estará ubicado el electrodo. Esta línea es un cilindro de diámetro menor y longitud mucho mayor, aplicándole al misma rotación que se le aplica al electrodo, la trayectoria queda también direccionada desde el punto de inserción, hasta el punto objetivo. El volumen de tejido activo es también una actor de la escena, el cual se mapea con todos los datos que se hallaron previamente de la solución con los elementos finitos. En la gráficas 6.21 y 6.22 se muestran dos ángulos diferentes de una simulación completa con el electrodo y el VTA generado para una estimulación subtalámica en el hemisferio derecho.

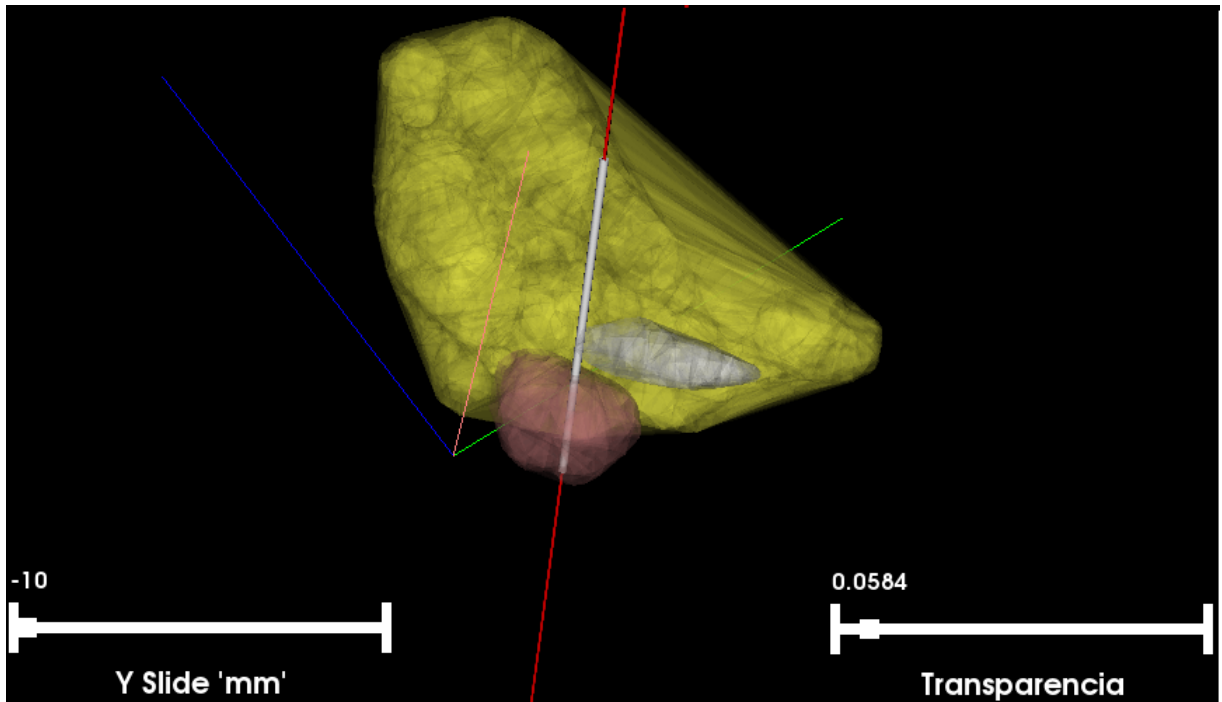


Figura 6.21: Simulación completa del volumen de tejido activo cerebral generado por una estimulación subtalámica de  $40 \mu A$ .

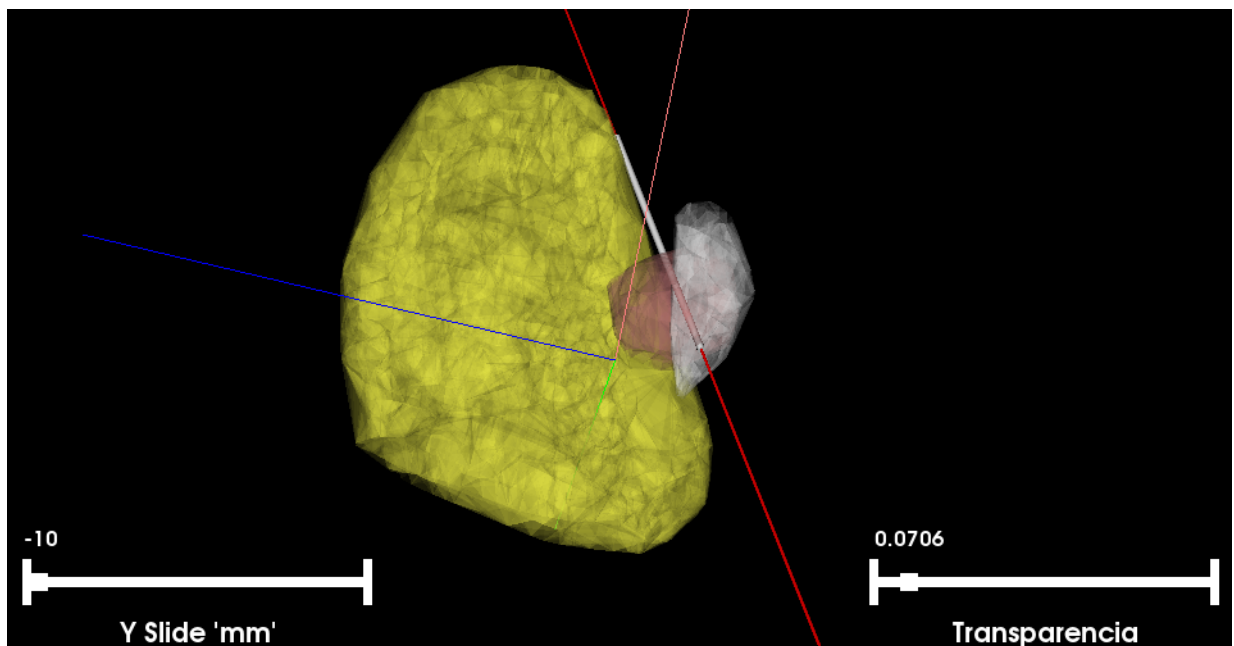


Figura 6.22: Rotación angular de la simulación ilustrada en la gráfica 6.21.

En las figuras anteriores (6.21, 6.22), se ilustra una simulación del volumen de tejido activo gen-

erado por una estimulación de corriente de  $40 \mu A$  en el núcleo subtálamico. En las gráficas se visualiza el Tálamo (color amarillo), el núcleo subtálamico (color gris), el volumen de tejido cerebral activo (color marrón), el electrodo de estimulación intraoperatorio (cilindro de color gris) y su trayectoria (línea roja), así como los ejes espaciales (líneas perpendiculares de color azul, rosado y verde). Las barras de transparencia y slider son para controlar el nivel de transparencia de los objetos de la escena y para mover el electrodo por la trayectoria definida en el planeamiento de la cirugía.

Dado que el modelo tridimensional se ha mapeado con medidas reales obtenidas del Atlas, la simulación es un modelo realista que permite ver la incidencia del volumen de tejido activo en otras estructuras del cerebro, lo cuál puede servir para correlacionar la activación eléctrica con los resultados terapéuticos y los efectos secundarios que se producen por la estimulación cerebral profunda en enfermos de Parkinson. Aunque estos resultados son preliminares, este modelo y metodología de simulación se pueden refinar mediante el registro gráfico con imágenes de resonancia magnética que permitan un análisis detallado de cada paciente.

## 6.6. Discusión general de los resultados

La discusión general de este trabajo se fundamenta en un análisis de los resultados obtenidos atendiendo a cada uno de los objetivos planteados. Los aspectos más importantes se plantean en los siguientes puntos,

1. Se construyó una base de datos de imágenes de tensor de difusión y se obtuvieron otras pertenecientes a bases de datos internacionales. Aunque a nivel mundial, esta modalidad de MRI es ampliamente conocida y utilizada, en Colombia no se han desarrollado trabajos de investigación profundos acerca de las numerosas aplicaciones médicas que tienen estas imágenes. Los tensores de difusión proveen información muy importante acerca de la difusión de agua en el tejido cerebral, lo que permite realizar modelos de conductividad más precisos y específicos en comparación con anteriores datos de conductividad eléctrica cerebral. Además ofrecen información de la direccionalidad y anisotropía de los tejidos, con lo cuál se demuestra que los modelos homogéneos e isotrópicos no son los más idóneos para el modelo de conductividad. Otra aplicación muy valiosa de los DTI es la reconstrucción cerebral en 3D usando tractografía, así como la segmentación más depurada de algunas estructuras funcionales del cerebro. De lo anterior, se puede concluir que los tensores de difusión tienen un campo potencial de desarrollo investigativo muy grande, con aplicaciones de alto impacto en el campo médico neurológico. Otro punto a tener en cuenta es que se pueden utilizar tanto en la planeación de la cirugía de la enfermedad de Parkinson como en el diagnóstico y tratamiento de otros desórdenes neurodegenerativos como la Epilepsia o Migraña. La dificultad principal para la obtención de los DTI es que demandan una aplicación adicional en los resonadores habituales, generando un gasto monetario que no está incluido en plan obligatorio de salud. En la ciudad de Pereira, el centro de diagnóstico CEDICAF cuenta con el módulo de imágenes de difusión, sin embargo el costo de la adquisición de MRI es por tiempo de utilización del resonador, y la adquisición de los MRI-DTI es más lenta que una MRI ordinaria. Actualmente, los directivos e investigadores del instituto de Epilepsia y Parkinson del eje cafetero están diagramando un nuevo protocolo de adquisición de

MRI necesarios para la cirugía de pacientes con Parkinson, donde incluyen los DTI para la planeación quirúrgica.

2. Se calcularon los tensores de difusión de acuerdo a lo descrito en la subsección 4.2.3 y se utilizó el software 3D slicer para ubicar la región de interés en las secuencias de imágenes. Debido a que el tensor de difusión de cada voxel contiene mucha información y su procesamiento requiere de un supercomputador y excesivo tiempo de cómputo, se obtuvieron los resultados de algunas métricas promedio para la región talámica (Tal), subtalámica (STN) y Sustancia Nigra (SNR) (ver tabla 6.1). Los resultados de difusión son coherentes a los que se han reportado previamente para la materia gris y blanca, así como para el líquido cerebro espinal. Un aspecto importante es que los ganglios basales presentan un valor de anisotropía fraccional (FA) considerable, siendo el FA una medida de cuán isotrópico es un tejido. Por ejemplo un valor de FA igual a 0 representa una esfera perfecta, mientras que un FA de 1 es una difusión lineal ideal. Se conoce que los tractos bien definidos tienen un FA mayor a 0,20 y que muy pocas regiones tienen un FA mayor a 0,9. Esta medida da información de cuán asimétrica es la difusión, pero no dice nada de la dirección. Los valores de FA que se observan en la tabla 6.1 son muy importantes, porque permiten establecer si la difusión en el Tálamo, Núcleo Subtalámico y Sustancia Nigra se pueden considerar como isotrópicos. El valor de umbral establecido para considerar isotropía o anisotropía es 0,3, sin embargo algunos han utilizado 0,2 y hasta 0,35 [59]. Los resultados obtenidos de FA para las distintas estructuras cerebrales importantes en la enfermedad de Parkinson, muestran que la Sustancia Nigra es la más anisotrópica de ellas con un valor de  $0,468 \pm 0,087$ , y se puede inferir que está compuesta en su mayoría por materia blanca. Las demás estructuras (Tálamo completo y el núcleo subtalámico) muestran valores muy similares de FA, que son acordes a los intervalos establecidos, por lo cuál un modelo isotrópico puede representar con poca precisión la activación eléctrica. Aunque el modelo isotrópico y homogéneo sigue siendo válido para la conductividad eléctrica en el cerebro, es claro que hay un error considerable al no tener en cuenta que cada estructura está conformada por diferentes tipos de tejido, ya sea materia blanca, gris o líquido cerebro espinal. Esta inhomogeneidad y anisotropía es clave para determinar un modelo más preciso.
3. La caracterización de la conductividad eléctrica del tejido cerebral es una tarea extremadamente compleja. No obstante, con la inclusión y cálculo de los tensores de difusión en el modelo se ha podido estimar la conductividad de las estructuras cerebrales relevantes en la DBS. La conversión escalar desarrollada por [55], es una buena aproximación de difusión a conductividad. El estudio desarrollado en [55] demostró que hay una fuerte relación entre la conductividad y los valores propios de difusión. Los valores que se obtuvieron (ver tabla 6.2) son consistentes con las medidas reportadas de conductividad del fluido cerebroespinal ( $1,54 S/m$  [58]) y de los ganglios basales ( $0,3 S/m$ ) en modelos isotrópicos.
4. La estimación teórica del volumen de tejido activo (VTA) se logró con la introducción del método de los elementos finitos. Para la comparación de resultados se estableció un modelo isotrópico y otro anisotrópico con los tensores de difusión. La propagación eléctrica, producida por la DBS está definida matemáticamente con la ecuación espacial de Poisson

(Ec. 6.2). El modelo isotrópico muestra un volumen casi esférico en su totalidad. Por el contrario, los modelos anisotrópicos de la estimulación talámica y subtalámica son ligeramente más irregulares, aunque la expansión volumétrica de la activación eléctrica no difiere mucho en ambos modelos, aproximadamente entre 4 y 5 mm de radio en todos los casos para 40  $\mu A$  de amplitud en la estimulación. En todas las simulaciones, el voltaje máximo se situó en el punto exacto de la estimulación, el cuál es proporcional a la amplitud de la corriente, mientras que la forma y la cantidad de volumen de tejido activo no se modificó con cambios en la frecuencia de los pulsos.

5. Es importante anotar que los cambios en la geometría y sus dimensiones afectan los resultados del VTA. En este trabajo se probaron varios modelos geométricos, entre ellos el esférico y el cúbico. La forma del VTA no se modificó de gran manera, ya que esta depende de las propiedades del tejido, sin embargo los valores de activación se ven considerablemente modificados con cambios en las dimensiones o por el tipo de geometría. Esto debe ser un punto de discusión importante, debido a que en la literatura se encuentran diversos modelos geométricos y aún no se ha establecido cuál es el más óptimo,
6. La metodología de simulación desarrollada en este trabajo se puede definir como un modelo realista que permite ver la incidencia del volumen de tejido activo en otras estructuras del cerebro, lo cuál puede servir para correlacionar la activación eléctrica con los resultados terapéuticos y los efectos secundarios que se producen por la estimulación cerebral profunda en enfermos de Parkinson. Aunque estos resultados son preliminares, este modelo y metodología de simulación se pueden refinar mediante el registro gráfico con imágenes de resonancia magnética que permitan un análisis detallado de cada paciente. Sin embargo, este proceso es muy largo, para algunos pacientes la rehabilitación postoperatoria puede alcanzar hasta los dos años, por lo tanto aún falta asociar el VTA, los parámetros de estimulación y los mejores resultados terapéuticos que se pueden obtener con la estimulación cerebral profunda. Es importante indicar que esta investigación tendrá continuidad durante los próximos años con el acompañamiento clínico del instituto de Epilepsia y Parkinson del eje cafetero, con el proyecto denominado *Desarrollo de un sistema efectivo y apropiado de estimación de volumen de tejido activo para el mejoramiento de los resultados terapéuticos en pacientes con enfermedad de Parkinson intervenidos quirúrgicamente*, aprobado por Colciencias bajo los términos establecidos en la convocatoria 569 de 2012.

# 7. Consideraciones Finales

---

---

## 7.1. Conclusiones

- Se desarrolló una metodología de simulación para la estimación de la propagación eléctrica en el tejido cerebral generada por la estimulación cerebral profunda en pacientes con enfermedad de Parkinson, basado en tensores de difusión para la caracterización eléctrica del Núcleo subtalámico, Tálamo y Sustancia Nigra. Los resultados preliminares son consistentes con trabajos similares previos, en cuanto a la cantidad y geometría del volumen activo eléctricamente.
- Inicialmente se ha conformado una base de datos con imágenes de tensor de difusión y se pudo gestionar de manera gratuita otra cantidad de imágenes completas. Los tensores de difusión han demostrado ser muy útiles para la caracterización de la conductividad eléctrica de las estructuras cerebrales, pero además este tipo de imágenes tienen mucha potencialidad en el campo investigativo sobre diagnóstico o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.
- Los resultados de conductividad en las estructuras cerebrales relevantes en la Enfermedad de Parkinson son confiables y consistentes con otros valores reportados en trabajos de investigación médica. De hecho, la relación entre difusión y conductividad es lineal y sólo requiere de una transformación escalar, tal como se muestra en [55].
- El procesamiento de cada voxel de los tensores de difusión es un proceso lento y exige un alto costo computacional. Por lo tanto para realizar un sistema en línea de estimación de volumen de tejido activo se requiere de supercomputadores. En este caso se analizó cada estructura cerebral de manera individual y se caracterizó su conductividad eléctrica. Esto puede ser una limitación importante, porque un análisis detallado de cada voxel permite un modelo más preciso.
- También se desarrolló una aplicación de reconstrucción tridimensional de las estructuras cerebrales, donde se puede recrear la estimulación cerebral profunda y se visualiza también el VTA generado. La reconstrucción se realizó a través de un Atlas cerebral con medidas precisas y detalladas de cortes axiales, coronales y sagitales. El modelo 3D debe ser refinado por medio del escalado y coordinación espacial con resonancia magnética. Esto se conoce como registro de imágenes.
- Para realizar la correlación entre el VTA y los resultados terapéuticos de la estimulación cerebral profunda se requiere de un análisis específico de cada paciente. Este procedimiento



requiere de un tiempo prolongado entre la etapa de la cirugía y la posterior rehabilitación clínica del paciente. De acuerdo a esto esta investigación tendrá continuidad dentro del marco de la convocatoria de colciencias número 569 de 2012, con el apoyo médico del Instituto de Epilepsia y Parkinson del Eje Cafetero - Neurocentro S.A.

## 7.2. Trabajos Futuros

- Generar una base de datos de tensores de difusión tomadas de pacientes locales con enfermedad de Parkinson, de manera que se puedan refinar los métodos propuestos y establecer protocolos de procesamiento de la información clínica del paciente que puedan mejorar los resultados de la estimulación cerebral profunda.
- Mejorar la precisión de la metodología y solucionar algunas limitaciones experimentales que se puedan presentar y que produzcan errores en la distribución de voltaje estimada.
- Mejorar todos los pasos de la metodología presentada, como por ejemplo el pre-proceso de las imágenes de tensor de difusión, y la velocidad de cómputo para solucionar la ecuación de Poisson.

# Bibliografía

---

---

- [1] A Morel. *Stereotactic Atlas of the Human Thalamus and Basal Ganglia*. Informa Healthcare, United States, 2007. 5, 45
- [2] NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke). *Parkinson's Disease: Challenges, Progress, and Promise*. 2004. 6
- [3] Ministerio de Salud de Chile. *Guía Clínica de la Enfermedad de Parkinson*. pp 17-26. ISBN: 978-956-8823-06-1, 2010. 6
- [4] A. Pedroza. *Compendio de neurocirugía; fundación proneurocirugía*. pp 360-365., 2002. 6, 7
- [5] JE Ahlskog. *Parkinson disease medical and surgical treatment*. *Neurologic Clinics*;19:579-605, 2001. 6
- [6] JA Obeso, CW Olanow, MC Rodriguez-Oroz, P Krack, R Kumar, and AE Lang. *Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease*. *N Engl J Med*;345(13):956-963, 2001. 7, 8, 12
- [7] P Limousin, P Krack, P Pollak, A Benazzouz, C Ardouin, D Hoffmann, and AL Benabid. *Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease*. *N Engl J Med*; 339(16):1105-1111, 1998. 7, 8, 12
- [8] WL Nowinski, D Belov, P Pollak, and AL Benabid. *Statistical analysis of 168 bilateral subthalamic nucleus implantations by means of the probabilistic functional atlas*. *Neurosurgery*; 57(Suppl):319-30, 2005. 7, 12
- [9] J Yelnik, P Damier, S Demeret, D Gervais, E Bardinet, BP Bejjani, C Francois, Houeto JL, I Arnule, D Dormont, D Galanaud, B Pidoux, P Cornu, and Y Agid. *Localization of stimulating electrodes in patients with Parkinson disease by using a three-dimensional atlas-magnetic resonance imaging coregistration method*. *J Neurosurg* 2003;99:89-99, 2003. 7, 12
- [10] MD Johnson, S Miocinovic, CC McIntyre, and JL Vitek. *Mechanisms and targets of deep brain stimulation in movement disorders*. *Neurotherapeutics*; 5(2):294-308, 2008. 7, 12
- [11] C Butson, C Maks, B Walter, J Vitek, and CC McIntyre. *Patient-Specific Analysis of the Volume of Tissue Activated During Deep Brain Stimulation*. *Neuroimage*;34(2): 661-670, 2007. 7, 8, 9, 10, 13

- 
- [12] BL Walter and JL Vitek. *Surgical treatment for Parkinson's disease*. Lancet Neurol; 3(12):719- 28. [PubMed: 15556804], 2004. 7
- [13] A Machado, AR Rezai, BH Kopell, RE Gross, AD Sharan, and AL Benabid. *Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management*. Mov Disord ; 21 (Suppl 14):S247-58. [PubMed: 16810722], 2006. 7
- [14] J Volkmann, E Moro, and R Pahwa. *Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease*. Mov Disord;21(S14):S284-S9. [PubMed: 16810675], 2006. 7
- [15] A Mikos, D Bowers, AM Noecker, CC McIntyre, M Won, A Chaturvedi, KD Foote, and MS Okun. *Patient-specific analysis of the relationship between the volume of tissue activated during DBS and verbal fluency*. NeuroImage 54 S238-S246, 2011. 7
- [16] Cameron C McIntyre and Christopher R Butson. *Tissue and electrode capacitance reduce neural activation volumes during deep brain stimulation*. Clinical Neurophysiology 116,2490-2500, 2005. 8, 12
- [17] C Maks, C Butson, B Walter, J Vitek, and CC McIntyre. *Deep brain stimulation activation volumes and their association with neurophysiological mapping and therapeutic outcomes*. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 80(6): 659-666. doi:10.1136/jnnp.2007.126219, 2009. 8, 10, 13
- [18] AL Benabid, P Pollak, D Gao, D Hoffmann, P Limousin, E Gay, I Payen, and A Benazzouz. *Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders*. J Neurosurg; 84(2):203-214. [PubMed: 8592222], 1996. 9, 12
- [19] M Rizzone, M Lanotte, B Bergamasco, A Tavella, E Torre, G Faccani, A Melcarne, and L Lopiano. *Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: effects of variation in stimulation parameters*. J Neurol Neurosurg Psychiatry;71(2):215-219. [PubMed: 11459896], 2001. 9, 12
- [20] E Giraldo, G Castellanos, and A Orozco. *Feature Extraction for MER Signals Using Adaptive Filter Banks*. Electronics, Robotics, 2006. 9
- [21] R Pinzon, M Garces, A Orozco, and J Nazzaro. *Automatic identification of various nuclei in the basal ganglia for parkinson's disease neurosurgery*. In proc. of the IEEE-EMBC 2009, pp. 99-104, 2009. 9
- [22] R Pinzon, A Orozco, G Castellanos, and H Carmona. *Towards High Accuracy Classification of MER Signals for Target Localization in Parkinson's Disease*. In proc. of the IEEE-EMBC 2010, pp. 4040-4043, 2010. 9
- [23] S Hemm, G Mennessier, N Vayssiere, L Cif, H Fertit, and P Coubes. *Deep brain stimulation in movement disorders: stereotactic coregistration of two-dimensional electrical field modeling and magnetic resonance imaging*. J Neurosurg;103(6):949-955. [PubMed: 16381180], 2005. 9

- 
- [24] G Fouriez and RA Wise. *Current-distance relation for rewarding brain stimulation*. Behav Brain Res;14:85-89, 1984. 10, 13
- [25] EJ Tehovnik. *Electrical stimulation of neural tissue to evoke behavioral responses*. J Neurosci Methods; 65:1-17, 1996. 10, 12, 13
- [26] H Asanuma and H Sakata. *Functional organization of a cortical efferent system examined with focal depth stimulation in cats*. J Neurophysiol; 30:35-54, 1967. 10, 13
- [27] J Yeomans, P Prior, and F Bateman. *Current-distance relations of axons mediating circling elicited by midbrain stimulation*. Brain Res;372:95-106, 1986. 10, 13
- [28] JS Perlmutter and JW Mink. *Deep brain stimulation*. Annu Rev Neurosci; 29:229-57, 2006. 12
- [29] E Moro, RJ Esselink, J Xie, M Hommel, AL Benabid, and P Pollak. *The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation*. Neurology; 59(5):706-713, 2002. 12
- [30] MM Lanotte, M Rizzone, B Bergamasco, G Faccani, A Melcarne, and L Lopiano. *Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: anatomical, neurophysiological, and outcome correlations with the effects of stimulation*. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 72(1):53-58, 2002. 12
- [31] PA Starr, CW Christine, PV Theodosopoulos, N Lindsey, D Byrd, A Mosley, and WJ Jr Marks. *Implantation of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus: technical approach and magnetic resonance imaging-verified lead locations*. J Neurosurg;97(2):370-387, 2002. 12
- [32] JA Saint-Cyr, T Hoque, LC Pereira, JO Dostrovsky, WD Hutchison, DJ Mikulis, A Abosch, E Sime, AE Lang, and AM Lozano. *Localization of clinically effective stimulating electrodes in the human subthalamic nucleus on magnetic resonance imaging*. J Neurosurg; 97:1152-1166, 2002. 12
- [33] J Voges and J Vea. *Bilateral high-frequency stimulation in the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease: correlation of therapeutic effect with anatomical electrode position*. J Neurosurgery; 96:269-279, 2002. 12
- [34] S Miocinovic, CB Maks, AM Noecker, CR Butson, and CC McIntyre. *Cicerone: Stereotactic Neurophysiological Recording and Deep Brain Stimulation Electrode Placement Software System*. In: Sakas, DE.; Simpson, B.; Krames, E., editors. Neuromodulation. New York: Springer-Verlag, 2006. 12
- [35] T Hashimoto, CM Elder, MS Okun, SK Patrick, and Vitek JL. *Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons*. J Neurosci; 23:1916-1923, 2003. 12
- [36] RE Gross and John D Rolston. *The clinical utility of methods to determine spatial extent and volume of tissue activated by deep brain stimulation*. Clin Neurophysiol; 119(9): 1947-1950, 2008. 13
-

- 
- [37] P Brown, P Mazzone, A Oliviero, MG Altibrandi, F Pilato, PA Tonali, and V Di Lazzaro. *Effects of stimulation of the subthalamic area on oscillatory pallidal activity in Parkinson's disease*. *Exp Neurol*; 188:480-490, 2004. 13
- [38] CC McIntyre and WM Grill. *Extracellular stimulation of central neurons: influence of stimulus waveform and frequency on neuronal output*. *J Neurophysiol*; 88:1592-1604, 2002. 13
- [39] P Dayan and LF Abbott. *Theoretical neuroscience: Computational and mathematical modeling of neural systems*. Massachusetts Institute of Technology Press; Cambridge, Mass., 2001. 13
- [40] F Pizzini, A Belgranello, and E Piovan. *DW and DTMR brain imaging: principles and applications*. *Rivista di Neuroradiologia* 2003; 16: 207-20, 2003. 13
- [41] L Martin, L Peláez, and E Marco. *Tensor de difusión: introducción anatómico-técnica sencilla para principiantes*. Sociedad española de radiología médica, 2006. 13
- [42] C Romero, P Yañez, and J Calvar. *Imágenes con tensor de difusión en resonancia magnética. Principios básicos y aplicaciones clínicas*. *Arch. neurol. neuroc. neuropsiquiatr.* 15 (2) 25-29, 2008. 13
- [43] M Kubicki, C.F Westin, H Maier, M Mamata, H Frumin, R Ersmer-Herschfield, F Kikinis, A Jolesz, R McCarley, and M.E Shenton. *Diffusion Tensor Imaging asnd its applications to neuropsychiatric disorders*. *Harvard New Psychiatry*; Vol 10, no. 6, pp. 324-336, 2002. 14
- [44] P Narayana, A Pallavi, J Ramua, J Herrera, J Steinberg, and G Moeller. *Diffusion tensor imaging of cocaine-treated rodents*. 14
- [45] P.J Basser, J Mattiello, and D LeBihan. *MR diffusion tensor spectroscopy and imaging*. *Biophys J.* 66:259 -267, 1999. 14, 15
- [46] P.S Allen and C Beaulieu. *Determinants of anisotropic water diffusion in nerves*. *Magnetic Resonance in Medicine*, 31:394–400, 1994. 15
- [47] P.S Allen and Beaulieu C. *An in vitro evaluation of the effects of local magnetic susceptibility-induced gradients on anisotropic water diffusion in nerve*. *Magnetic Resonance in Medicine*, 141:52–61, 1996. 15
- [48] P.S Tofts, A Clark C, and Barker G.J. *An in vivo evaluation of the effects of local magnetic susceptibility-induced gradients on water diffusion measurements in human brain*. *journal of Magnetic Resonance*, 141:52–61, 1999. 15
- [49] J.E Tanner and E.O Stejskal. *Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient*. *journal of Chemical Physiology*, 42:288–292, 1995. 16
- [50] E Breton, D Lallemand, P Grenier, E Cabanis, M Laval-Jeantet, and D LeBihan. *MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders*. *Radiology*, 161:401–407, 1986. 16

- [51] S Skare. *Optimization strategies in diffusion tensor MR imaging*. Kongl. Carolinska Medico Chirurgiska Institutet, Karolinska University Press, 2002. 17
- [52] A Alexander, J Lee, M Lazar, and A Field. *Diffusion Tensor Imaging of the Brain*. New York 10016, 2007. 19
- [53] L.J Segerind. *Applied Finite Element Analysis*. John Wiley & Sons, New York, 1984. 19, 22, 24
- [54] D Hutton. *Fundamentals of Finite Element Analysis*. McGraw-Hill, United States, 2004. 20, 21
- [55] D.S Tuch, V.J Wedeen, A.M Dale, J.S George, and J.W Belliveau. *Conductivity tensor mapping of the human brain using diffusion tensor MRI*. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:11697–701. [PubMed:11573005], 2001. 28, 32, 35, 40, 49, 51
- [56] S Miocinovic, S Lempka, G Russo, CB Maks, CR Butson, K Sakaie, J Vitek, and CC McIntyre. *Experimental and theoretical characterization of the voltaje distribution generated by deep brain stimulation*. Exp Neurol; 216(1): 166-176, 2009. 28, 35, 39, 40
- [57] C.R Butson, J Hall, J.M Henderson, and C.C McIntyre. *Patient-specific models of deep brain stimulation: 3D visualization of anatomy, electrode and volume of activation as a function of the stimulation parameters*. Society for Neuroscience;30:1011.11, 2004. 31, 44
- [58] B.J Roth. *Steady-state point-source stimulation of a nerve containing axons with an arbitrary distribution of diameters*. Med. Biol. Eng. Comput., 30:103-108, 1992. 32, 35, 49
- [59] P.J Basser. *Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion weighted images*. NMR Biomed, 8(7-8):333–344, 1995. 33, 40, 49
- [60] Diego Castillo. *Desarrollo de un Modelo Volumétrico que permita visualizar el recorrido de un Microelectrodo de Registro en línea durante la Operación de Parkinson*. Trabajo de pregrado. Universidad del Quindío, Facultad de Ingeniería, 2012. 45