Estudio comparativo de la estimulación cerebral inducida por diferentes fuentes de EMT

I. Salas García, F. Fanjul Vélez, M. Zverev, N. Ortega Quijano, J. L. Arce Diego

Grupo de Técnicas Ópticas Aplicadas, Departamento TEISA, Universidad de Cantabria, Santander, España, arcedj@unican.es

Resumen

El gran número de potenciales aplicaciones clínicas con las que cuenta la Estimulación Magnética Transcraneal (EMT) ha suscitado el interés de la comunidad científica y médica a nivel mundial. En este campo, el desarrollo de modelos predictivos presenta un creciente interés para planificar adecuadamente los parámetros del tratamiento que provoquen una determinada respuesta cerebral. En este trabajo se aplica un modelo predictivo para EMT empleando dos fuentes diferentes de estimulación magnética. Los resultados obtenidos permiten estimar el área de estimulación cerebral y compararla en ambos casos. Este análisis presenta una gran utilidad a la hora de determinar las características de la fuente para poder activar una región cerebral concreta dependiendo del tipo de patología.

1. Introducción

La Estimulación Magnética Transcraneal (EMT) es una técnica de estimulación cerebral no invasiva capaz de modular la excitabilidad cortical [1]. Consiste en la aplicación externa de un campo magnético variable con el tiempo que induce corrientes eléctricas en el cerebro provocando efectos biológicos con fines terapéuticos. Desde que se fabricase el primer dispositivo de EMT en 1985, su capacidad para la estimulación neuronal ha captado el interés de científicos y médicos en un gran número de aplicaciones. Sin embargo los parámetros de estimulación adecuados para provocar una determinada respuesta neuronal permanecen sin esclarecerse por completo. Los modelos predictivos son una herramienta de gran ayuda a la hora de determinar los parámetros de estimulación adecuados para tratar una región cerebral concreta [2]. Por lo que presentan un gran potencial a la hora de planificar el tratamiento adecuado para cada caso clínico en concreto. En este trabajo se presenta un modelo para EMT basado en el método de diferencias finitas en el dominio del tiempo (FDTD) que permite conocer la distribución del campo eléctrico inducido en el cerebro teniendo en cuenta diferentes parámetros de la fuente de radiación magnética y del tejido cerebral. Dicho modelo se ha aplicado sobre un cerebro humano adulto empleando dos tipos diferentes de fuente magnética y se han comparado las regiones de excitación producidas en ambos casos. En la Sección 2 se describen las bases de funcionamiento del modelo. A continuación en la Sección 3 se aplica considerando dos tipos diferentes de fuentes magnéticas. Los resultados obtenidos se recogen en la Sección 4. Finalmente, en la Sección 5 se presentan las conclusiones más significativas de este trabajo.

2. Descripción del modelo para EMT

El cálculo de la propagación magnética en tejidos biológicos resulta prácticamente inviable mediante formulaciones analíticas en la mayoría de problemas de interés práctico. En su lugar, se emplean métodos numéricos. De todos ellos, el método FDTD es el más extendido y comúnmente empleado. Este método computacional ha demostrado ser muy robusto y eficiente para el cálculo de la propagación magnética en una gran variedad de medios, incluyendo los tejidos biológicos [3]. El método FDTD es una implementación directa de las ecuaciones de Maxwell en el dominio del tiempo, por lo que es válida para cualquier tipo de onda electromagnética. En este método se lleva a cabo una discretización espacial en una malla rectangular (N_x, N_y, N_z) con cubos de lado Δ_{ijk}. Existe igualmente discretización temporal Δt cuyo valor máximo viene impuesto por las condiciones de estabilidad como se expresa en la ec. (1), donde $c_{\max}$ es la velocidad máxima de la onda electromagnética en el medio.

$$\Delta t \leq \frac{1}{c_{\max}\sqrt{\frac{3}{\Delta_{ijk}^2}}} \tag{1}$$

A partir de las ecuaciones de Maxwell, y adaptando las derivadas parciales a la discretización espacio-temporal realizada, se obtienen las ecuaciones que permiten calcular los campos eléctrico y magnético para cada posición e instante temporal [3]. En concreto, las componentes del campo magnético se obtienen para los intervalos entre dos instantes temporales (indicados por el superíndice) mediante las ecs. (2-4).

$$\begin{aligned} H_x\big|_{i,j,k}^{n+1/2} &= H_1^x\big|_{i,j,k} H_x\big|_{i,j,k}^{n-1/2} + \\ & H_2^x\big|_{i,j,k}\left(E_y\big|_{i,j,k+1}^{n} - E_y\big|_{i,j,k}^{n} + E_z\big|_{i,j,k}^{n} - E_z\big|_{i,j+1,k}^{n}\right) \end{aligned} \tag{2}$$

$$\begin{aligned} H_y\big|_{i,j,k}^{n+1/2} &= H_1^y\big|_{i,j,k} H_y\big|_{i,j,k}^{n-1/2} + \\ & H_2^y\big|_{i,j,k}\left(E_z\big|_{i+1,j,k}^{n} - E_z\big|_{i,j,k}^{n} + E_x\big|_{i,j,k}^{n} - E_x\big|_{i,j,k+1}^{n}\right) \end{aligned} \tag{3}$$

$$\begin{aligned} H_z\big|_{i,j,k}^{n+1/2} &= H_1^z\big|_{i,j,k} H_z\big|_{i,j,k}^{n-1/2} + \\ & H_2^z\big|_{i,j,k}\left(E_x\big|_{i,j+1,k}^{n} - E_x\big|_{i,j,k}^{n} + E_y\big|_{i,j,k}^{n} - E_y\big|_{i+1,j,k}^{n}\right) \end{aligned} \tag{4}$$

Donde los coeficientes H_1^x y H_2^x se definen según las ecs. (5) y (6).

$$H_1^x\Big|_{i,j,k} = \frac{1-\rho_{i,j,k}^x \Delta t\left(2\mu_{i,j,k}^x\right)^{-1}}{1+\rho_{i,j,k}^x \Delta t\left(2\mu_{i,j,k}^x\right)^{-1}} \tag{5}$$

$$H_2^x\Big|_{i,j,k} = \frac{\Delta t\left(\Delta_{ijk}\mu_{i,j,k}^x\right)^{-1}}{1+\rho_{i,j,k}^x \Delta t\left(2\mu_{i,j,k}^x\right)^{-1}} \tag{6}$$

Los coeficientes H_1^y, H_2^y, H_1^z y H_2^z se definen de forma análoga. La permeabilidad magnética μ y las pérdidas magnéticas ρ se definen en los nodos de cada cubo (i, j, k). Por otra parte, las ecuaciones para el cálculo del campo eléctrico en cada instante temporal se definen con las ecs. (7)-(9), donde los coeficientes E_1^x y E_2^x vienen dados por las ec. (10) y (11) respectivamente.

$$\begin{aligned} E_x\Big|_{i,j,k}^{n+1} &= E_1^x\Big|_{i,j,k} E_x\Big|_{i,j,k}^{n} + \\ & E_2^x\Big|_{i,j,k}\left(H_z\Big|_{i,j,k}^{n+1/2} - H_z\Big|_{i,j-1,k}^{n+1/2} + H_y\Big|_{i,j,k-1}^{n+1/2} - H_y\Big|_{i,j,k}^{n+1/2}\right) \end{aligned} \tag{7}$$

$$\begin{aligned} E_y\Big|_{i,j,k}^{n+1} &= E_1^y\Big|_{i,j,k} E_y\Big|_{i,j,k}^{n} + \\ & E_2^y\Big|_{i,j,k}\left(H_x\Big|_{i,j,k}^{n+1/2} - H_x\Big|_{i,j,k-1}^{n+1/2} + H_z\Big|_{i-1,j,k}^{n+1/2} - H_z\Big|_{i,j,k}^{n+1/2}\right) \end{aligned} \tag{8}$$

$$\begin{aligned} E_z\Big|_{i,j,k}^{n+1} &= E_1^z\Big|_{i,j,k} E_z\Big|_{i,j,k}^{n} + \\ & E_2^z\Big|_{i,j,k}\left(H_y\Big|_{i,j,k}^{n+1/2} - H_y\Big|_{i-1,j,k}^{n+1/2} + H_x\Big|_{i,j-1,k}^{n+1/2} - H_x\Big|_{i,j,k}^{n+1/2}\right) \end{aligned} \tag{9}$$

$$E_1^x\Big|_{i,j,k} = \frac{1-\sigma_{i,j,k}^x \Delta t\left(2\varepsilon_{i,j,k}^x\right)^{-1}}{1+\sigma_{i,j,k}^x \Delta t\left(2\varepsilon_{i,j,k}^x\right)^{-1}} \tag{10}$$

$$E_2^x\Big|_{i,j,k} = \frac{\Delta t\left(\Delta_{ijk}\varepsilon_{i,j,k}^x\right)^{-1}}{1+\sigma_{i,j,k}^x \Delta t\left(2\varepsilon_{i,j,k}^x\right)^{-1}} \tag{11}$$

La permitividad dieléctrica ε y la conductividad σ se definen en el centro de cada cubo. Al igual que en el caso del campo magnético, los coeficientes para las componentes espaciales restantes se definen de forma paralela. En medios inhomogéneos, es necesario calcular las propiedades efectivas del medio para asegurar la continuidad de las componentes tangenciales de los campos. Así, la permeabilidad y la permitividad efectivas que intervienen en el cálculo de las componentes según la dirección se calculan mediante las expresiones (12) y (13) respectivamente. Obteniéndose de forma análoga las ecuaciones para el resto de direcciones, así como para las pérdidas magnéticas y la conductividad.

$$\mu_{i,j,k}^x = \frac{\mu_{i,j,k} + \mu_{i,j+1,k} + \mu_{i,j,k+1} + \mu_{i,j+1,k+1}}{4} \tag{12}$$

$$\varepsilon_{i,j,k}^x = \frac{\varepsilon_{i,j,k} + \varepsilon_{i,j-1,k} + \varepsilon_{i,j,k-1} + \varepsilon_{i,j-1,k-1}}{4} \tag{13}$$

En cuanto a la fuente, el método descrito anteriormente permite modelar una gran diversidad de situaciones diferentes. En este trabajo se ha empleado una bobina de pequeñas dimensiones que modela un dipolo magnético elemental y una bobina circular de dimensiones comparables con las comercializadas actualmente. En el primero de los casos, se modela una bobina sin núcleo magnético de sección transversal A y N vueltas cuyo momento magnético se describe en la ec. (14) donde $i(t)$ es el pulso de corriente que excita la bobina.

$$M_z(t) = ANi(t) \tag{14}$$

En este caso se utiliza un pulso gaussiano descrito mediante la ec. (15) donde el parámetro τ determina tanto la frecuencia central, dada por $f_c = 0.16/\tau$, como el ancho de banda 3 dB, que es $BW = 1.15 f_c$. La implementación del dipolo magnético con orientación arbitraria en el método FDTD se llevó a cabo mediante el modelo de doble lazo cerrado de corriente descrito en [4].

$$i(t) = I_0 \frac{t_0 - t}{\tau} \exp\left[-\left(\frac{t-t_0}{2\tau}\right)^2\right] \tag{15}$$

En cuanto al modelo de bobina circular se empleó una versión extendida del modelo de dipolo eléctrico y magnético implementado en el método FDTD, ya que se ha demostrado que el campo electromagnético inducido por una bobina circular se puede modelar mediante la superposición de los campos producidos por un conjunto de dipolos situados en posiciones específicas [5]. Concretamente la aproximación de una bobina circular mediante dipolos se lleva a cabo dividiendo el área de la bobina en subregiones y situando un dipolo en el centro de cada una de ellas, de forma que la componente normal del campo magnético se aproxima por una suma ponderada. La determinación del peso y de la posición asociados a cada dipolo se lleva a cabo mediante la resolución numérica de sistemas de ecuaciones no lineales [6]. En este trabajo se ha considerado un total de 12 dipolos, que presenta un grado de exactitud satisfactorio para bobinas de un radio de hasta 60-80 mm aproximadamente, dependiendo de varios parámetros espaciales [7].

Para posicionar la bobina se define en primer lugar el sistema de referencia de la cabeza $x^0y^0z^0$ cuyo origen coincide con el centro de la malla cerebral y donde la posición central de la fuente se puede especificar unívocamente en coordenadas esféricas mediante el ángulo polar, el ángulo acimutal y el radio. La posición inicial de los 12 dipolos que modelan la bobina se especifica sobre el plano *yz* situado en el lateral derecho de la cabeza como se indica en la Figura 1.

Una vez conocida la posición de cada dipolo, es necesario rotar los vectores de posición para situarlos en la posición final especificada por el ángulo polar y el ángulo acimutal. Dicha rotación tridimensional se puede llevar a cabo mediante dos rotaciones consecutivas. En primer lugar, una rotación sobre el eje y^0 y a continuación una segunda rotación sobre el eje z^0. La concatenación de

ambas operaciones de rotación sobre el vector de posición inicial en el plano *yz* da como resultado el vector de posición para cada dipolo en la posición espacial fijada para la fuente. Finalmente, es necesario pasar del sistema de referencia de la cabeza al sistema de coordenadas global *xyz*.

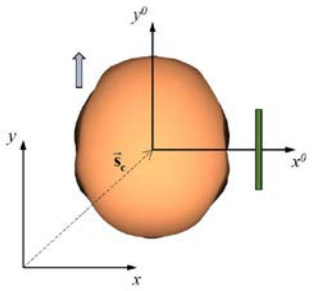

Figura 1. *Representación esquemática del sistema de referencia global xyz y el sistema de referencia de la cabeza $x^0y^0z^0$. La bobina se sitúa inicialmente en la posición resaltada mediante el rectángulo verde. La flecha señala la dirección hacia la que mira el sujeto.*

El procedimiento descrito proporciona las posiciones de los dipolos que modelan una fuente situada en cualquier punto espacial deseado. La orientación de dichos dipolos se caracteriza mediante un vector unitario, requiriéndose que la orientación de los mismos sea ortogonal al plano de la bobina. La implementación de cada dipolo magnético en el método FDTD se lleva a cabo mediante el mismo modelo empleado anteriormente en el caso del dipolo magnético.

3. Aplicación del modelo

El modelo para EMT fue implementado en Matlab® y utilizado para comparar las regiones de estimulación cerebral inducidas por dos tipos de fuentes magnéticas: un dipolo magnético y una bobina circular de 70 mm de diámetro operando a una frecuencia de 100 Hz. Se empleó una malla tridimensional de un cerebro humano adulto generada en el Martinos Center for Biomedical Imaging del Massachusetts General Hospital [8]. Las propiedades dieléctricas y magnéticas de las diferentes capas del cerebro tenidas en cuenta a la frecuencia de interés se resumen en la Tabla 1 [9].

	Piel y cráneo	LCF	Materia gris	Materia blanca
ε [F/m]	$1.919\cdot10^{-6}$-$i\cdot1.288\cdot10^{-4}$	$9.638\cdot10^{-10}$-$i\cdot3.179\cdot10^{-3}$	$3.454\cdot10^{-5}$-$i\cdot1.415\cdot10^{-4}$	$1.475\cdot10^{-5}$-$i\cdot9.233\cdot10^{-5}$
σ [S/m]	$8.103\cdot10^{-2}$	2	$8.902\cdot10^{-2}$	$5.809\cdot10^{-2}$
μ	1	1	1	1
ρ [Ω/m]	12.34	0.5	11.23	17.21

Tabla 1. *Propiedades dieléctricas y magnéticas de las capas del cerebro a 100 Hz. LCF: líquido cefalorraquídeo.*

La primera fuente es un dipolo magnético situado en la posición (75.76, 66.99, 168.22), sobre la parte posterior de la cabeza, y orientado a lo largo del eje *y* tal y como se muestra esquemáticamente en la Figura 2. Sus parámetros corresponden a una fuente unitaria de 1 J/cm^2 y 1 tesla, de forma que los resultados obtenidos se pueden escalar posteriormente para valores de radiación magnética diferentes.

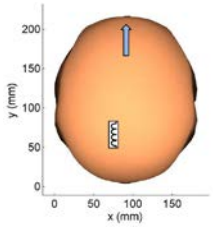

Figura 2. *Vista en planta de la localización y orientación del dipolo magnético. La flecha indica la dirección hacia la que mira el sujeto (la fuente no está a escala).*

La bobina circular modelada tiene un diámetro de 70 mm y se ha posicionado frente al lateral izquierdo de la cabeza. En la Figura 3 se ha resaltado la región del córtex donde se aplica la estimulación. La simulación se realiza sobre un 60% del periodo del pulso.

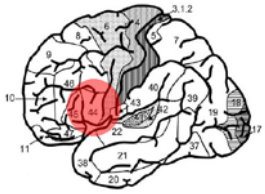

Figura 3. *Vista lateral de la región del córtex de interés para la verificación de la estimulación mediante el modelo de bobina circular.*

Las bajas frecuencias empleadas en EMT (entre 0.1 y 10 KHz aproximadamente aunque normalmente se aplica entre 0.1 y 100 Hz) impone ciertas dificultades al método FDTD, ya que su implementación directa supondría tiempos de cálculo inabordables. En este caso, se ha demostrado que el problema se puede resolver mediante el método de escalado frecuencial [10]. Este método se apoya en la naturaleza cuasi-estática del problema. En concreto, es válido siempre que el volumen del medio modelado sea al menos 10 veces menor que la longitud de onda, y se verifique que $|\sigma + i\omega\varepsilon| \gg \omega\varepsilon_0$ [10]. Ambas condiciones se verifican en el caso del modelado del cerebro. En este caso, el método de escalado frecuencial permite aplicar el método FDTD a una frecuencia mayor f' que la frecuencia de interés f, para finalmente escalar los resultados mediante la ec. (16). En el caso que nos ocupa la frecuencia a la que se implementa el método FDTD es 1 MHz.

$$E(f) = \frac{f}{f'} E'(f') \tag{16}$$

4. Resultados

En la Figura 4 se representa la magnitud del campo eléctrico inducido en la capa superficial de la materia gris o córtex cuando se aplica la estimulación utilizando el dipolo magnético descrito anteriormente. Tal y como se puede observar, además de producirse máximos locales en la zona sobre la que está situada la fuente, se observan valores elevados en el lateral izquierdo del córtex. Este

hecho es debido a que la radiación del dipolo magnético empleado como fuente no es direccional, por lo que afecta al conjunto del tejido cerebral irradiado. Por ello, los máximos se observan precisamente en las regiones del lateral izquierdo del córtex para las cuales la distancia con respecto a la superficie de la cabeza es menor, es decir, en aquellas zonas donde la atenuación sufrida por la radiación es menor.

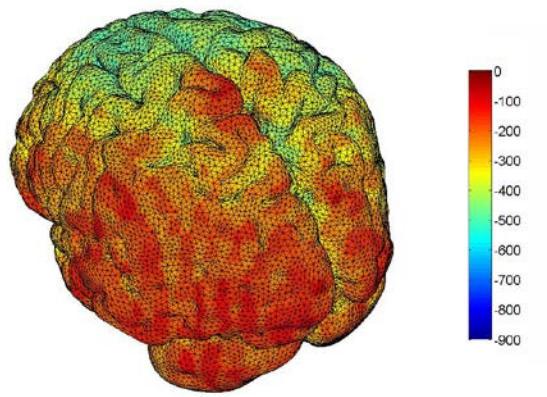

Figura 4. *Distribución del campo eléctrico inducido en el córtex por un dipolo magnético (decibelios relativos con respecto al valor máximo).*

La distribución del campo eléctrico inducido por la bobina circular en el córtex se muestra en la Figura 5. Los resultados se representan en escala lineal. En dicha figura se pueden observar claramente las propiedades de directividad de la bobina circular modelada.

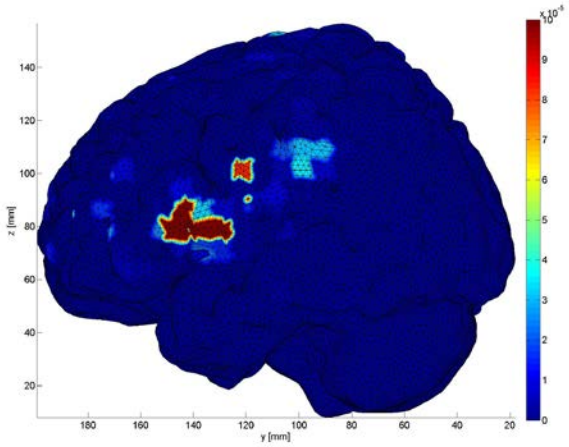

Figura 5. *Distribución del campo eléctrico inducido por una bobina circular situada frente al lateral izquierdo de la cabeza con un pulso de intensidad unitaria a 100 Hz (escala lineal relativa).*

Cabe destacar la diferencia entre ambas distribuciones de campo eléctrico en términos de focalización. Por lo que la idoneidad de una u otra fuente magnética dependerá del área cerebral que sea preciso estimular para tratar una determinada patología.

5. Conclusiones

Se ha desarrollado una herramienta predictiva basada en el método FDTD que permite determinar el área cerebral estimulada cuando se somete a diferentes fuentes de radiación magnética. Las fuentes modeladas fueron un dipolo magnético y una bobina circular de dimensiones comparables a las empleadas actualmente en los procedimientos clínicos para EMT. Los resultados obtenidos permiten comparar la distribución del campo eléctrico producida por ambos tipos de fuente en el tejido cerebral de un humano adulto. Dicha información presenta un gran interés a la hora de planificar el tratamiento de EMT atendiendo al tipo de patología, puesto que los mapas de distribución de campo eléctrico actúan como indicadores de la zona cerebral sobre la cual se aplica la estimulación que desencadenará el proceso de activación neuronal.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por la Fundación San Cándido.

Referencias

[1] Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. Lancet Neurology, vol 2, sup 3, 2003, pp 145-56 (ISSN: 14744422).

[2] Manoli Z, Grossman N, Samaras T. Theoretical investigation of transcranial alternating current stimulation using realistic head model. Proceedings of the 34th Annual International Conference of the IEEE EMBS, San Diego, 2012, pp 4156-4159 (ISBN: 978145771787).

[3] Taflove A, Hagness S. Computational Electrodynamics: The Finite Difference Time Domain Method. Artech House, 2000 (ISBN: 1580538320).

[4] Pontalti R, Nadobny J, Wust P, Vaccari A, Sullivan D. Investigation of static and quasi-static fields inherent to the pulsed FDTD method. IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques, vol 50, 2002, pp 2022–2025 (ISSN: 00189480).

[5] Thielscher A, Kammer T. Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and efficiency, Clinical Neurophysiology, vol 115, 2004, pp 1697–1708 (ISSN: 13882457).

[6] Roth BJ, Sato S. Accurate and efficient formulas for averaging the magnetic field over a circular coil. Biomagnetism: Clinical aspects: Proceedings of the 8th International Conference on Biomagnetism, Munster, 1992, pp 797–800 (ISBN: 0444892680).

[7] Ravazzani P, Ruohonen J, Grandori F, Tognola G. Magnetic stimulation of the nervous system: Induced electric field in unbounded, semi-infinite, spherical, and cylindrical media. Annals of Biomedical Engineering, vol 24, 1996, pp 606–616 (ISSN: 00906964).

[8] Fang Q. Mesh-based Monte Carlo method using fast ray-tracing in Plucker coordinates. Biomedical Optics Express, vol 1, sup 1, 2010, pp 165–175 (ISSN: 21567085).

[9] Gabriel S, Lau RW, Gabriel C. The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz. Physics in Medicine and Biology, vol 41, 1996, pp 2251–2269 (ISSN: 00319155).

[10] Furse CM. Application of the Finite-Difference Time-Domain method to bioelectromagnetic simulations. Applied Computational Electromagnetics Society Newsletter (1997).