

# Efectos de la estimulación cerebral profunda en *closed-loop*

I. Cordon<sup>1,3</sup>, M.J. Nicolas<sup>1,3</sup>, S. Arrieta<sup>1,3</sup>, E. Lopetegui<sup>1,3</sup>, M. Alegre<sup>2,3</sup>, J. Artieda<sup>2,3</sup>, M. Valencia<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Neurofisiología de Sistemas, CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona España

<sup>2</sup> Clínica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Pamplona, España

<sup>3</sup> IdiSNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Pamplona, España

[icordon.1@alumni.unav.es](mailto:icordon.1@alumni.unav.es)

## Resumen

La estimulación cerebral profunda (ECP) se ha erigido como uno de los tratamientos más utilizados para el control de los síntomas motores de la Enfermedad de Parkinson (EP).

La ECP consiste en la estimulación continua del cerebro a través de trenes de pulsos eléctricos generalmente a alta frecuencia. Esta terapia presenta una serie de inconvenientes como la imposibilidad de adaptarse al estado dinámico de la enfermedad o el gran consumo de batería. Una de las nuevas formas de estimulación que se han propuesto para solventar y mejorar la estimulación clásica es la estimulación *closed-loop*. Este paradigma soluciona algunos de los problemas mencionados anteriormente, permitiendo realizar una terapia de estimulación adaptativa y selectiva. Esta comunicación muestra el diseño, implementación y testeo del primer sistema de ECP en *closed-loop* probado sobre un modelo de Enfermedad de Parkinson en rata.

Los resultados de este trabajo revelan que la estimulación en *closed-loop* utilizando la fase de la actividad oscilatoria theta como trigger, lejos de mejorar a los animales, parece empeorarlos.

## 1. Introducción

Los dispositivos implantables para la estimulación eléctrica del cerebro se llevan utilizando en la rutina clínica desde 1997, cuando el primer sistema de estimulación cerebral profunda (ECP) fue aprobado para el tratamiento del temblor [1]. Estos dispositivos estimulan el cerebro de manera continua a través de trenes de pulsos fijados a una frecuencia de estimulación precisa (~130 Hz).

Desde que se comenzó a utilizar, la ECP ha presentado una serie de limitaciones que han supuesto un reto en el avance de las terapias de estimulación cerebral. Por un lado la ECP no es adaptativa (mientras que los síntomas de la Enfermedad de Parkinson (EP) varían a lo largo del día y la EP evoluciona en el tiempo) y por otro, la duración de la batería obliga a pasar por quirófano al paciente una vez agotada. Estos problemas, han alentado el desarrollo de nuevos paradigmas de estimulación en los que se busca producir una estimulación más inteligente que mejore o tenga efectos terapéuticos similares a la terapia actual y permita estimular al cerebro solo cuando lo necesite. El diseño de sistemas *close-loop* (bucle cerrado) para la ECP capaces de detectar y responder en tiempo real a señales fisiológicas representa posiblemente

la siguiente frontera a conquistar en el campo neuromodulación [2].

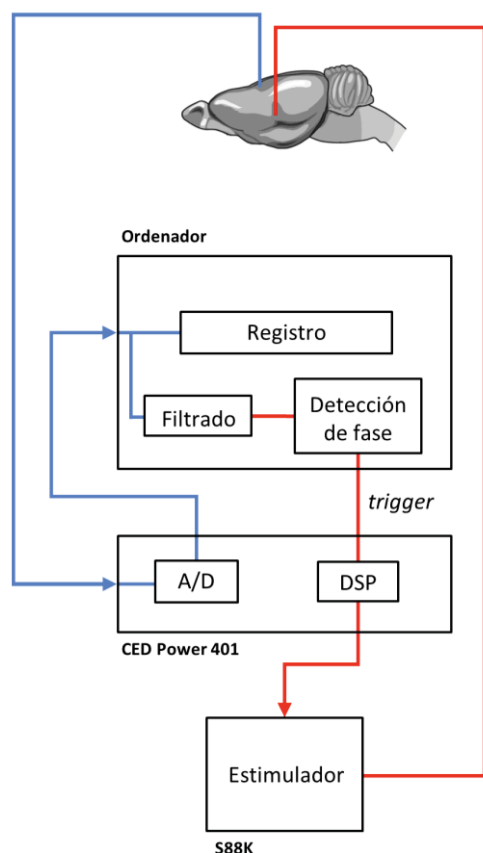
Hasta la fecha, existen solo dos trabajos que hay estudiado la aplicación de la estimulación en *closed-loop*. Rosin et al publicaron [3] el primer estudio de aplicación de un sistema *close-loop* de ECP para al EP (realizado en primates no humanos). Los resultados del estudio revelaron que una estimulación de pequeños trenes de pulsos (7 pulsos) aplicada en el GPi utilizando como trigger los PA de corteza, resultaba en una mejora superior a la producida por la estimulación clásica (ECP a alta frecuencia de manera continuada). Concretamente existió una mejora en la akinesia de los animales y en la reducción de la tasa de disparo neuronal del GPi característica de la EP. Recientemente, Little et al [4] reportaron los primeros resultados de un sistema de estimulación *close-loop* en pacientes con EP. Utilizando como marcador la amplitud de la banda beta, se discriminó si era necesario estimular el cerebro en cada momento. Los resultados indicaron una mejoría respecto al paradigma clásico en la escala UPDRS del paciente estudiado. Aunque preliminares estos resultados sugieren que esta terapia de estimulación adaptativa podría aplicarse alargando considerablemente vida útil de la batería y realizando una ECP más eficiente.

En este trabajo presentamos el diseño e implementación del primer sistema de estimulación *closed-loop* probado sobre un grupo experimental de roedores (ratas wistar).

## 2. Material y Métodos

Se diseñó un sistema de estimulación *closed-loop* para estimular en una fase concreta de la actividad oscilatoria (centrado en una banda de interés seleccionable durante el registro) (figura 1). Para poder estimular de manera adaptativa (utilizando un algoritmo basado en la actividad de potenciales de campo local, PCL), la señal registrada en la corteza del animal se pasa a través de un filtrado *online* que selecciona la banda de la actividad oscilatoria que se quiere utilizar como *trigger* (i.e., theta). Después de digitalizar la señal filtrada, se extrae la fase y se envía un pulso de activación al estimulador que libera un tren de pulsos de estimulación. Los criterios para activar el estimulador se establecieron en base a dos factores. Primero, para estimular el cerebro, la actividad media de la banda seleccionada como *trigger* debía superar un

umbral determinado. De esta forma solo se estimula cuando existe actividad genuina en la banda evitando activaciones espurias debidas a pequeñas fluctuaciones de la señal.

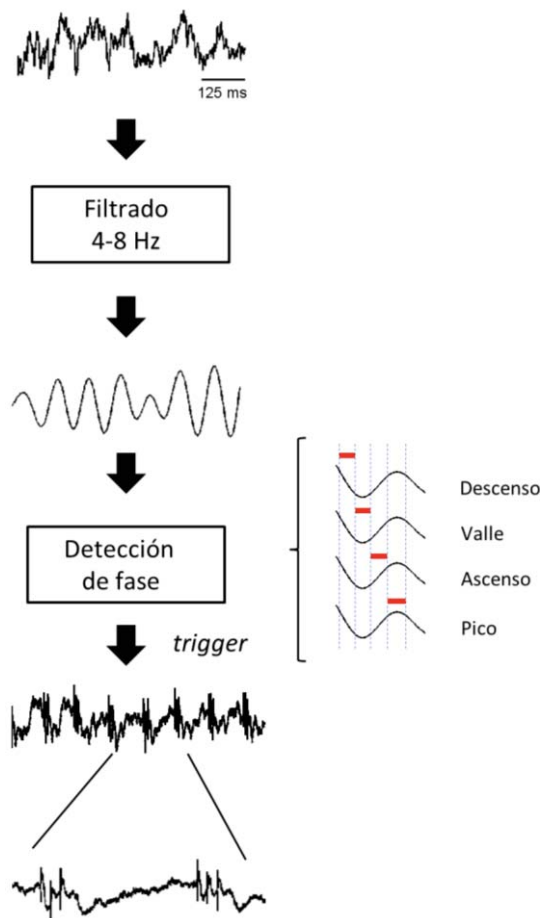


**Figura 1** - Diseño experimental del sistema de estimulación closed-loop. A. Esquema del funcionamiento del sistema. La señal registrada en la corteza motora primaria izquierda pasa por el conversor A/D desde donde, una vez digitalizada, se envía al ordenador (línea azul). Por un lado esta actividad queda registrada y por otro se le aplica un filtrado online y se detecta la fase de la señal filtrada. Si se cumplen las condiciones de disparo, el trigger se ejecuta y activa el estimulador (a través del DSP) que libera un tren de pulsos al núcleo subtalámico (línea roja). Todo esto ocurre en tiempo real.

El valor seleccionado fue una desviación estándar sobre la actividad media del PCL. Segundo, además de superar el umbral, la actividad de la banda seleccionada debía encontrarse en un momento determinado de la fase (seleccionable durante el registro). De esta forma, se dividió la fase del PCL en 4 momentos: pico, descenso, valle y ascenso. La banda de actividad elegida para usar como *trigger* durante los experimentos fue la banda theta (4 – 8 Hz) dada su importancia neurofisiológica [6,7]. El funcionamiento del sistema se puede observar en la figura 2.

Para testear el sistema de estimulación *closed-loop* y su efecto sobre el comportamiento y la actividad oscilatoria de los animales se realizaron sesiones de estimulación en ratos wistar macho en las que se registró tanto el comportamiento a través del registro de video como la actividad oscilatoria de la corteza cerebral en diferentes bandas oscilatorias de estudio: delta (1-4Hz), theta (4-10 Hz), beta (12-30 Hz), low-gamma (LG, 40-60 Hz) y high-gamma (HG, 70-90 Hz). Para poder evaluar las diferencias con el paradigma de ECP clásico, también se

realizaron sesiones de estimulación con trenes de pulsos a 130 Hz. Se implantaron 14 ratos wistar con electrodos de estimulación en el núcleo subtalámico y de registro en la corteza motora.



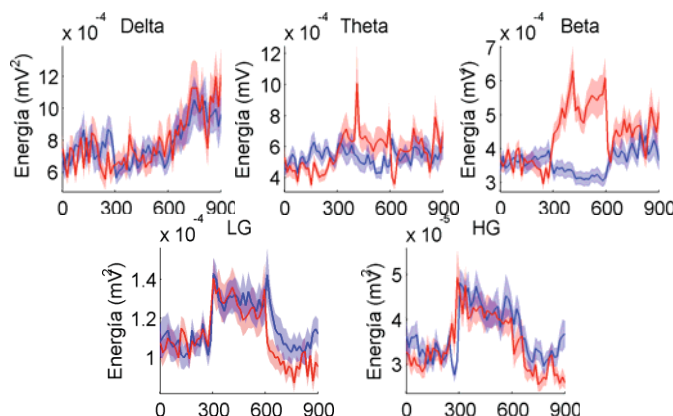
**Figura 2** - Esquema en el que se observa cómo la señal varía a través de los diferentes pasos del sistema closed-loop. A señal sin procesar de la corteza registrada (parte superior) se le aplica el filtrado y queda centrada en la banda deseada (i.e. theta) para la detección de fase. La fase queda dividida en 4 momentos (descenso, valle, ascenso y pico). Si se cumplen las condiciones de disparo, el estimulador se activa. En la parte inferior se observa cómo queda la señal cuando se produce la estimulación.

El estudio estadístico de los cambios producidos en la actividad oscilatoria al practicar la ECP a los animales se llevó a cabo por medio de un ANOVA de medidas repetidas de 1 vía (factor tiempo). Se evaluaron las diferencias en el efecto de la estimulación entre tipos de estimulación a través de un ANOVA de medidas repetidas de 2 vías (tiempo x tipo de estimulación). En todos los casos, el test post-hoc utilizado fue el test t-Student aplicándole la corrección de Tukey.

### 3. Resultados

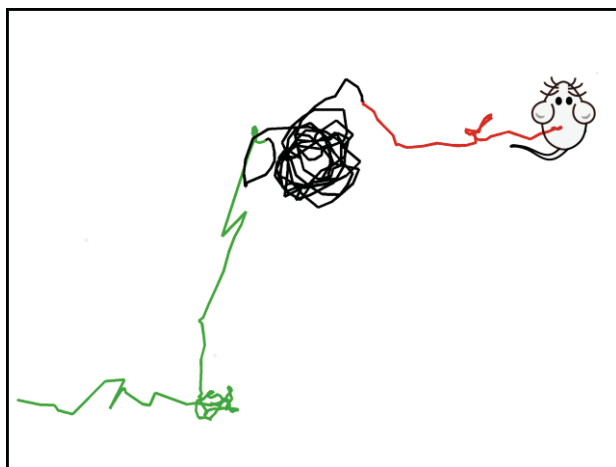
En la figura 3 se puede observar cómo la estimulación clásica (trenes de pulsos a 130 Hz, línea azul) no genera cambios en la energía de las bandas delta y theta. Sin embargo sí que se observan cambios claros en las energías de las bandas beta, LG y HG aunque estos se producen de manera diferente. La energía en beta disminuye al estimular a alta frecuencia mientras que en la banda gamma se produce un claro aumento.

Por otro lado, al estimular en *closed-loop* utilizando la fase de la actividad en corteza como *trigger*, los resultados que se producen son diferentes. Las bandas delta y theta siguen un patrón similar al obtenido al estimular de forma clásica no detectándose cambios al estimular en fase. Las bandas LG y HG ven su energía aumentada al estimular de igual forma que con la estimulación clásica. De forma contraria, la banda beta revela un incremento evidente de su energía con la estimulación *closed-loop*. La comparación de los valores de la energía de la banda beta para cada tipo de estimulación reveló diferencias muy significativas ( $p < 0.001$ ).



**Figura 3** - Efecto de la ECP clásica (azul) y *closed-loop* (rojo) sobre la energía de las diferentes bandas de frecuencia de estudio: delta (1-4Hz), theta (4-10 Hz), beta (12-30 Hz), low-gamma (LG, 40-60 Hz) y high-gamma (HG, 70-90 Hz). La actividad corresponde a tres periodos diferentes de tiempo: pre-estimulación (0-300 s), estimulación (300-600 s) y post-estimulación (600-900 s).

Los resultados referentes al movimiento (figura 4), medidos a través de la cantidad total de movimiento revelan a su vez que la estimulación a alta frecuencia produce un incremento significativo del movimiento de los animales mostrando una clara predominancia hacia los giros contralaterales al hemisferio donde está colocado el electrodo de estimulación [8] ( $p < 0.001$ ). A su vez, la estimulación en fase reduce de manera significativa el movimiento ( $p < 0.05$ ) respecto a la condición de no estimulación.



**Figura 4** – Ilustración del movimiento de un animal representativo sin aplicar estimulación (verde), aplicando estimulación a alta frecuencia (negro) y aplicando estimulación *closed-loop* utilizando la fase de la corteza (rojo). La estimulación a alta frecuencia incrementa el

movimiento mientras que la estimulación en fase lo decreta respecto a la condición de no estimulación.

#### 4. Conclusiones

Los resultados obtenidos en este estudio indican que la ECP *closed-loop* produjo un decremento del grado de movimiento de los animales junto con un incremento de la actividad en la banda beta. Estos resultados son contrapuestos a los obtenidos al realizar una estimulación clásica a alta frecuencia. Nuestros resultados sugieren que lejos de mejorar, la estimulación en *closed-loop* utilizando la fase de la actividad theta como *trigger*, empeora a los animales.

El hecho de que no existan trabajos similares hace muy difícil en gran medida poder comparar los resultados con aquellos obtenidos en otros trabajos. Este trabajo inicia una nueva vía de investigación demostrando que la estimulación en *closed-loop* se puede realizar en roedores pese a la complejidad de su puesta en marcha. Por otro lado, los hallazgos referentes a las diferencias obtenidas al estimular en *closed-loop* y de forma clásica, refuerzan la teoría del papel fisiopatológico de la actividad beta en el EP tal y como ha sido descrito en registros de actividad oscilatoria en pacientes con EP [8] y ponen en relevancia la posible implicación de la corteza motora en la fisiopatología de la EP apoyan estudios recientes que sugieren que el efecto terapéutico de la ECP pueda ser debido en gran parte a la estimulación de la vía hipodirecta que conecta el núcleo subtalámico con la corteza [10].

Una de las mayores limitaciones de este trabajo viene dada por el tipo de registro utilizado en forma de PCL. En el futuro, se contempla realizar registros de PCL combinados con registros de actividad de potenciales de acción (PA), que nos permitirán entender de una forma más profunda por un lado, como el aumento de la energía en beta es producido y por otro, de que forma la corteza motora podría estar implicada en el efecto de la ECP.

#### Referencias

- [1] Hebb, A.O., Zhang, J.J., Mahoor, M.H., Tsiokos, C., Matlack, C., Chizeck, H.J., Pouratian, N., 2014. Creating the Feedback Loop: Closed-Loop Neurostimulation. *Neurosurgery Clinics of North America, Advances in Neuromodulation*, 187–204. doi:10.1016/j.nec.2013.006.
- [2] Lozano, A.M., Lipsman, N., 2013. Probing and Regulating Dysfunctional Circuits Using Deep Brain Stimulation. *Neuron* 77, 406–424. doi:10.1016/j.neuron.2013.01.020
- [3] Colgin, L.L., Denninger, T., Fyhn, M., Hafting, T., Bonnevie, T., Jensen, O., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2009. Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. *Nature* 462, 353–357. doi:10.1038/nature08573
- [4] Little, S., Pogossyan, A., Neal, S., Zavala, B., Zrinzo, L., Hariz, M., Foltynie, T., Limousin, P., Ashkan, K., FitzGerald, J., Green, A.L., Aziz, T.Z., Brown, P., 2013. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann Neurol*. 74, 449–457. doi:10.1002/ana.23951
- [5] Buzsáki, G., Draguhn, A., 2004. Neuronal Oscillations in Cortical Networks. *Science* 304, 1926–1929. doi:10.1126/science.1099745

- [6] Colgin, L.L., 2013. Mechanisms and Functions of Theta Rhythms. *Annual Review of Neuroscience* 36, 295–312. doi:10.1146/annurev-neuro-062012-170330
- [7] Gradinaru, V., Mogri, M., Thompson, K.R., Henderson, J.M., Deisseroth, K., 2009. Optical Deconstruction of Parkinsonian Neural Circuitry. *Science* 324, 354–359. doi:10.1126/science.1167093.
- [9] López-Azcárate, J., Tainta, M., Rodríguez-Oroz, M.C., Valencia, M., González, R., Guridi, J., Iriarte, J., Obeso, J.A., Artieda, J., Alegre, M., 2010. Coupling between Beta and High-Frequency Activity in the Human Subthalamic Nucleus May Be a Pathophysiological Mechanism in Parkinson's Disease. *The Journal of Neuroscience* JNEUROSCI.5459-09.2010
- [10] Li, Q., Ke, Y., Chan, D.C.W., Qian, Z.-M., Yung, K.K.L., Ko, H., Arbutnott, G.W., Yung, W.-H., 2012. Therapeutic Deep Brain Stimulation in Parkinsonian Rats Directly Influences Motor Cortex. *Neuron* 76, 1030–1041. doi:10.1016/j.neuron.2012.09.032