



NEUROLETTERS

Julio 2024

**Avances en la estimulación cerebral profunda en
la enfermedad de Parkinson.**

Víctor Gómez-Mayordomo
Instituto de Neurociencias Vithas. Hospitales Vithas Madrid

INTRODUCCIÓN

La estimulación cerebral profunda (ECP) ha evolucionado significativamente desde su introducción en la práctica clínica en la década de 1980 para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) (1). Las innovaciones en hardware, software, técnicas de imagen y estrategias de estimulación han mejorado la eficacia del tratamiento y ampliado las indicaciones clínicas. En la actualidad, la ECP ha obtenido el marcado CE y aprobación de la FDA para la EP en tres dianas (núcleo ventral intermedio del tálamo, VIM; núcleo subtalámico, NST; y globo pálido interno, GPi). Además, presenta las mismas aprobaciones para el temblor esencial (VIM) y la epilepsia (núcleo anterior del tálamo; ANT), así como una exención compasiva en distonía (STN y GPi) y el trastorno obsesivo-compulsivo (brazo anterior de la cápsula interna) (2).

HARDWARE

Los componentes básicos de la ECP incluyen el sistema interno, formado por el cable y los electrodos, los cables de extensión y el generador de impulsos implantable (IPG), así como el sistema externo, formado por el programador clínico, el programador del paciente y un cargador para dispositivos recargables (2). El electrodo está compuesto por una guía de contactos, de longitud variable, que se inserta estereotácticamente en una diana específica. Los electrodos convencionales están compuestos por 4 contactos anulares que ofrecen un campo de estimulación esférico. No obstante, en los últimos años se han desarrollado contactos segmentados, que permiten una estimulación direccional, y con esto una mayor precisión y selectividad de las regiones anatómicas a estimular, mejorando la ventana terapéutica y reduciendo el umbral a efectos secundarios (3).

El electrodo se conecta mediante cables de extensión al IPG, que suele estar situado en la parte anterior del tórax o el abdomen, en función de la anatomía y las preferencias de cada paciente. El peso del IPG suele oscilar entre 40-70g, si bien los nuevos modelos son cada vez más compactos (4). El consumo de batería de un IPG convencional depende en gran parte de los parámetros de estimulación y suele ser de unos 5 años. No obstante, los nuevos sistemas recargables se estiman de una duración de 15-20 años (5).


OPTIMIZACIÓN DE LA DIANA QUIRÚRGICA

Un electrodo de ECP bien colocado es fundamental para el éxito clínico y la optimización de la diana quirúrgica ha mejorado a lo largo de los años. El registro intraoperatorio (MER) de actividad neuronal con el paciente despierto permite identificar las fronteras del núcleo diana y permite ajustes intraoperatorios del electrodo en un 20-40% de los casos (6). No obstante, dicha técnica se ha puesto recientemente en cuestión, pues prolonga el tiempo quirúrgico y podría no ofrecer un beneficio adicional comparado con los nuevos avances en cirugía guiada por imagen (paciente dormido) (7).

La forma tradicional de cirugía funcional guiada por imagen utiliza atlas anatómicos normalizados que permiten estimar los núcleos diana, incluso cuando no son distinguibles visualmente (8). Se han desarrollado nuevos atlas de las estructuras talámicas y de los ganglios basales basados en la histología, la conectividad estructural o funcional y la resonancia magnética (RM) de 7T. No obstante, los nuevos protocolos de RM y métodos de procesamiento (i.e. FGATIR, QSM, SWI, etc.) permiten una mejor visualización de estructuras subcorticales y núcleos talámicos, mapeando directamente sobre la anatomía del paciente. Esto podría reducir el riesgo de errores de estimación comparado con un atlas o tener en cuenta variaciones anatómicas interindividuales (9). La RM de 7 teslas surge como un avance en localización anatómica debido a su mejor ratio de señal/ruido, resolución espacial y contraste estructural. Recientemente se ha incorporado el análisis del conectoma estructural mediante tensor de difusión (DTI) o funcional mediante protocolos RM funcional. La conectómica permite dos posibilidades adicionales: diseñar un modelo del efecto del área estimulada sobre fibras y sus regiones a distancia e identificar las dianas estratégicas preoperatorias implicadas en ciertas redes cerebrales (10).

ESTRATEGIAS DE PROGRAMACIÓN

Existen varios parámetros utilizados para controlar la cantidad de estimulación administrada que da forma al área anatómica activada: la amplitud, la anchura de pulso y la frecuencia de la estimulación, así como la polaridad de los contactos de electrodo utilizados. Una correcta programación de los parámetros de estimulación optimiza los beneficios clínicos (11). No obstante, el gran número de combinaciones de estos parámetros puede parecer abrumador cuando se prepara la programación de un paciente. Los avances en el software permiten optimizar dicha programación en términos de resultados y eficiencia. Estos



avances incluyen la programación remota (telemedicina) y la estimulación adaptativa mediante circuitos cerrados.

La programación remota de la ECP ha cobrado especial relevancia en el contexto de la pandemia de COVID-19. Uno de los avances más importantes que permitieron la programación a distancia fue el uso de mejores tecnologías de cuantificación de síntomas, como sensores portátiles y software avanzado de reconocimiento por video (12). La programación remota se encuentra disponible desde 2017, con un estudio prospectivo que demostró que dicha modalidad en la ECP del NST en la EP era segura, efectiva y eficiente (13,14). No obstante, las limitaciones por resolver incluyen la dificultad de evaluación de ciertos signos clínicos (i.e. rigidez), los problemas por parte del paciente para el uso de la tecnología y las potenciales amenazas de seguridad del software (15).

Por otro lado, la tecnología de registro de potenciales de acción local neuronales (local field potentials, LFP) tiene el potencial para ser utilizado en la estimulación de circuito cerrado (close-loop DBS). La nueva tecnología de los IPGs permite registrar los LFP utilizando los contactos del electrodo, permitiendo un registro constante de la actividad cerebral in vivo del paciente (16). La hipersincronización en frecuencia beta medida mediante LFP se ha postulado como un biomarcador neurofisiológico en la EP y se correlaciona con el estado OFF, la bradicinesia y rigidez (17). La programación guiada a los segmentos con mayor potencia beta se correlaciona con una mejor ventana terapéutica y es capaz de ahorrar tiempo y sobrecarga clínica de la programación (18).

La estimulación adaptativa es una forma de estimulación en circuito cerrado que permite ajustar los parámetros de estimulación basado en los síntomas de la EP. La ECP adaptativa disminuye o se apaga cuando el detector identifica la desaparición del evento y se activa o intensifica con su aparición. La potencia beta medida mediante LFPs se postula como un marcador para el control motor en la ECP adaptativa en la EP (a mayor potencia beta, mayor bradicinesia y por tanto necesidad de mayor estimulación). Esto permite personalizar la intensidad de estimulación en distintos momentos temporales. En estudios preliminares, ha demostrado resultados clínicos similares a la ECP convencional, pero con menor consumo de energía (19) y efectos secundarios (20). Actualmente existe un ensayo clínico en marcha para demostrar si la ECP adaptativa es segura y efectiva en la EP (ADAPT-PD, NCT04547712).

No obstante, la ECP adaptativa basada en actividad beta tiene sus limitaciones: los LFP se pueden artefactuar por la estimulación simultánea (se están desarrollando algoritmos para optimizar dicho registro), la actividad beta no se correlaciona con todos los síntomas de la EP y no todos los pacientes presentan una hipersincronización beta detectable. Dichos problemas deberán ser resueltos antes de su aplicación clínica.

DESAFÍOS EN EL FUTURO

Los avances tecnológicos en la ECP ofrecen un futuro prometedor. No obstante, es importante analizar críticamente si dichos avances se traducen en mejoras clínicas. La combinación de electrodos cada vez más segmentados podría permitir modelizar un área de estimulación muy detallada y ajustada a la anatomía, pero precisa de sistemas de IPG más complejos. La ECP adaptativa se encuentra en la frontera próxima de ser aplicada en práctica clínica, si bien antes se deben resolver las limitaciones previamente mencionadas. También es preciso un análisis sobre la eficacia y seguridad de la cirugía del paciente despierto versus dormido, así como las estrategias de neuroimagen empleadas. Además, con el avance de la telemedicina, es importante diseñar estrategias para preservar la seguridad y privacidad de los datos en la programación remota. La inteligencia artificial y el Big Data, basados en la conformación de registros clínicos internacionales, podrán ofrecer patrones de análisis y comparación de las diferentes tecnologías (21).

CONCLUSIONES

La ECP ha experimentado una amplia y rápida evolución. Los avances en atlas, técnicas de imagen y conectómica han mejorado colectivamente las estrategias de orientación de la diana quirúrgica. Las mejoras en el diseño de los electrodos han permitido utilizar contactos segmentados para la estimulación direccional, y las mejoras en el diseño de los IPG han dado lugar a baterías más pequeñas, duraderas y compatibles con la resonancia magnética. Los avances en software han permitido emplear diversas estrategias de programación para ayudar a mejorar la eficacia minimizando los efectos secundarios inducidos por la estimulación y también maximizando la duración de la batería. La ECP de circuito cerrado puede ayudar a adaptar los parámetros de estimulación a síntomas individuales. Además, la programación remota y virtual puede convertirse en una opción más factible y accesible.

Referencias:

1. Sironi VA. Origin and evolution of deep brain stimulation. *Front Integr Neurosci.* (2011) 5:42.
2. Sarem-Aslani A, Mullett K. Industrial perspective on deep brain stimulation: history, current state, and future developments. *Front Integr Neurosci.* (2011) 5:46.
3. Paff M, Loh A, Sarica C, Lozano AM, Fasano A. Update on current technologies for deep brain stimulation in Parkinson's Disease. *J Mov Disord.* (2020) 13:185–98.
4. Krauss JK, Lipsman N, Aziz T, Boutet A, Brown P, Chang JW, et al. Technology of deep brain stimulation: current status and future directions. *Nat Rev Neurol.* (2021) 17:75–87.
5. Hitti FL, Vaughan KA, Ramayya AG, McShane BJ, Baltuch GH. Reduced long-term cost and increased patient satisfaction with rechargeable implantable pulse generators for deep brain stimulation. *J Neurosurg.* (2018) 131:799–806.
6. Malinova V, Pinter A, Dragaescu C, Rohde V, Trenkwalder C, Sixel-Döring F et al. The role of intraoperative microelectrode recording and stimulation in subthalamic lead placement for Parkinson's disease. *PLoS ONE.* (2020) 15:e0241752. doi: 10.1371/journal.pone.0241752
7. Engelhardt J, Caire F, Damon-Perrière N, Guehl D, Branchard O, Auzou N, et al. A phase 2 randomized trial of asleep versus awake subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's Disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* (2021) 99:230–40.
8. Talairach J, Tournoux P. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain.* New York, NY: Thieme Medical Publishers (1988).
9. Vertinsky AT, Coenen VA, Lang DJ, Kolind S, Honey CR, Li D, et al. Localization of the subthalamic nucleus: optimization with susceptibility weighted phase MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* (2009) 30:1717–24.
10. Henderson JM. "Connectomic surgery": diffusion tensor imaging (DTI) tractography as a targeting modality for surgical modulation of neural networks. *Front Integr Neurosci.* (2012) 6:15.
11. Holsheimer J, Demeulemeester H, Nuttin B, de Sutter P. Identification of the target neuronal elements in electrical deep brain stimulation. *Eur J Neurosci.* (2000) 12:4573–7.
12. Wong DC, Relton SD, Fang H, Qhawaji R, Graham CD, Alty J, et al. Supervised classification of bradykinesia for Parkinson's disease diagnosis from smartphone videos. *IEEE.* (2019):32–7.
13. Li D, Zhang C, Gault J, Wang W, Liu J, Shao M, et al. Remotely programmed deep brain stimulation of the bilateral subthalamic nucleus for the treatment of primary parkinson disease: a randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of a novel deep brain stimulation system. *Stereotact Funct Neurosurg.* (2017) 95:174–82.
14. Ma Y, Miao S, Zhou R, Zhang Q, Chen H, Liang Y. Application of remote deep brain stimulation programming for Parkinson's Disease patients. *World Neurosurg.* (2021) 147:e255–61. doi: 10.1016/j.wneu.2020.12.030
15. Sharma VD, Safarpour D, Mehta SH, Vanegas-Arroyave N, Weiss D, Cooney JW, et al. Telemedicine and deep brain stimulation – current practices and recommendations. *Parkinsonism Relat Disord.* (2021) 89:199–205.
16. Jimenez-Shahed J. Device profile of the percept PC deep brain stimulation system for the treatment of Parkinson's disease and related disorders. *Expert Rev Med Devices.* (2021) 18:319–32.
17. Yin Z, Zhu G, Zhao B, Bai Y, Jiang Y, Neumann WJ, et al. Local field potentials in Parkinson's disease: a frequency-based review. *Neurobiol Dis.* (2021) 155:105372.
18. Fernández-García C, Monje MHG, Gómez-Mayordomo V, Foffani G, Herranz R, Catalán MJ, González-Hidalgo M, Matias-Guiu J, Alonso-Frech F. Long-term directional deep brain stimulation: Monopolar review vs. local field potential guided programming. *Brain Stimul.* 2022 May-Jun;15(3):727-736.
19. Cagnan H, Pedrosa D, Little S, Pogoyan A, Cheeran B, Aziz T, et al. Stimulating at the right time: phase-specific deep brain stimulation. *Brain.* (2017) 140:132–45.
20. Rosa M, Arlotti M, Marceglia S, Cogliamian F, Ar dolino G, Fonzo AD, et al. Adaptive deep brain stimulation controls levodopa-induced side effects in Parkinsonian patients. *Mov Disord.* (2017) 32:628–9.
21. Frey J, Cagle J, Johnson KA, Wong JK, Hilliard JD, Butson CR, Okun MS and de Hemptinne C (2022) Past, Present, and Future of Deep Brain Stimulation: Hardware, Software, Imaging, Physiology and Novel Approaches. *Front. Neurol.* 13:825178.



NEURO  *LETTERS*

