

Diseño de una plataforma para analizar el efecto de la estimulación mecánica aferente en el temblor de pacientes con temblor esencial

Julio Salvador Lora Millán¹

¹Centro de Automática y Robótica (CAR-CSIC), Crta. Campo Real Km 0.200 Arganda del Rey (Madrid), julio.lora@csic.es

Roberto López Blanco², Jesús González de la Aleja², Eduardo Rocon de Lima¹

²Instituto de investigación Hospital Universitario 12 de Octubre (i+12), Av de Córdoba s/n (Madrid)

Resumen

Este documento describe una plataforma para analizar los efectos de la estimulación mecánica aferente en pacientes con Temblor Esencial (TE). El temblor esencial es una enfermedad caracterizada por provocar temblor bilateral, cinético y postural en antebrazos y manos del paciente. El propósito de la plataforma descrita es esclarecer el papel que juegan determinadas estructuras cerebrales en la génesis del temblor. Para ello se utilizan estimuladores piezoeléctricos capaces de generar una vibración mecánica controlada que estimule los corpúsculos de Paccini del paciente, así como sensores inerciales encargados de monitorizar los efectos que tiene esta estimulación en el temblor de los pacientes. El protocolo propuesto para seguir en los ensayos experimentales, así como el análisis de datos posterior son descritos también en este documento.

Palabras Clave: Estimulación Mecánica Aferente, Temblor esencial, Sensor Inercial, Estimulador Piezoeléctrico.

1 INTRODUCCIÓN

El temblor esencial (TE) se considera una enfermedad neurodegenerativa [1] aunque su origen es incierto. Afecta aproximadamente al 5% de la población de más de 65 años [2], considerándose el trastorno de movimiento más común en adultos [3]. El TE se caracteriza por provocar temblor bilateral, simétrico, cinético y postural en las manos y antebrazos del paciente, en algunas ocasiones puede ir acompañado por temblor cefálico [4]. El 75% de los pacientes de TE encuentran que esta enfermedad interfiere de manera significativa en sus vidas [5], concretamente en sus actividades diarias, su empleo y sus relaciones sociales[6].

Los procesos patofisiológicos que intervienen en la génesis del temblor son mayormente especulativos, aunque muchos estudios coinciden en que se encuentra involucrado el siguiente circuito neuronal: la oliva inferior, el cerebelo, el tálamo (núcleo ventral intermedio) y el cortex motor [7], [8]. Recientes estudios post-mortem han demostrado la pérdida de células Purkinje en pacientes con TE [9],

sugiriendo que el TE está directamente relacionado con disfunción cerebelosa [10]. Así mismo también hay indicios de que las estructuras cerebrales implicadas en la generación, transmisión y mantenimiento del TE son las redes olivo-cerebelar y talamocortical [11].

Recientes experimentos consistentes en la estimulación aferente mediante estimulación eléctrica transcutánea han conseguido una reducción significativa del temblor de forma transitoria en varios pacientes [12]. Este descubrimiento está en concordancia con un reciente trabajo sobre la restauración de la locomoción en roedores modelos de la enfermedad de Parkinson mediante la estimulación de la medula espinal [13]. Además, numerosas evidencias sustentan la idea de que la estimulación de las vías aferentes puede aliviar los síntomas del temblor [14]. Todas estas conclusiones por tanto podrían indicar que las manifestaciones del temblor se ven afectadas por la estimulación aferente.

Siguiendo esta línea, la plataforma y el protocolo experimental expuestos en este documento pretenden analizar los efectos sobre el temblor al generar estimulación aferente a través de la estimulación de los mecanorreceptores de la piel. La hipótesis de que el temblor se vea afectado por la estimulación mecánica aferente está sustentada por el hecho de que existen fuertes neuronas inhibitorias (GABAérgicas) en el núcleo cuneiforme proyectando al núcleo olivar inferior. Además, la estimulación eléctrica del núcleo cuneiforme en gatos ha demostrado la disminución de la actividad en el núcleo olivar inferior [15].

Los mecanorreceptores son receptores sensoriales que responden a la presión mecánica, activándose por una deformación debida a tacto, presión, estiramiento o vibración de la piel [16]. Existen cuatro tipos principales de mecanorreceptores: corpúsculos de Paccini, corpúsculos de Meissner, discos de Merkel y terminaciones de Ruffini. La capacidad de detectar la vibración cutánea depende de dos de estos mecanorreceptores: los corpúsculos de Paccini son los encargados de detectar las altas frecuencias (80-450Hz) mientras que los corpúsculos de Meissner son los responsables de la detección de bajas

frecuencias (10-80Hz) [17]. Cuando son estimulados, los mecanorreceptores transmiten la información sensorial hasta el núcleo cuneiforme ipsilateral [17]. Algunos estudios sugieren que la fuente dominante de la inhibición inducida por la estimulación mecánica aferente procede de los corpúsculos de Paccini [16].

La plataforma que se propone en este documento se basa en actuadores piezoeléctricos capaces de producir una vibración mecánica controlada. Para evaluar los efectos sobre el temblor, se utilizan sensores inerciales que miden el movimiento de la articulación afectada, tal y como ya se ha hecho en estudios previos [12], [18], [19]. Así mismo, en este documento se detalla el protocolo a seguir durante los ensayos experimentales, monitorizando al paciente con y sin estimulación, de cara a comparar los resultados obtenidos y determinar los efectos de la estimulación mecánica aferente sobre las métricas del temblor.

2 COMPONENTES DEL SISTEMA

El sistema desarrollado está compuesto por los siguientes componentes (Figura 1): tres tipos diferentes de actuadores piezoeléctricos (QP-10W, PPA-4011 y PPA-1022, Mide Technology, US) con sus respectivos controladores (DRV8662, Texas Instruments, US), una tarjeta de adquisición de datos (DAQ) (NI USB 6003, National Instruments, US), un sistema comercial de medida inercial de movimientos (TechMCS, Technaid, ES), y un ordenador estándar (Interl Core i7 a 2.2GHz).

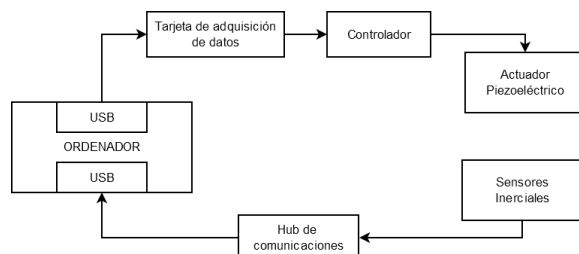


Figura 1: Componentes del sistema: 1) Sensores inerciales, 2) Hub de comunicaciones, 3) Ordenador estándar con software de gestión de la plataforma, 4) Tarjeta de adquisición de datos, 5) Controladores para piezoeléctricos, 6) Actuadores piezoeléctricos.

Tres diferentes tipos de actuadores se han seleccionados para adecuar su tamaño a la forma del área que ha de estimular (38.1mm x 50.8mm para el antebrazo, 71.0mm x 25.4mm para la palma de la mano y 53.00x10.3mm para el pulpejo de los dedos). Estos vibradores cerámicos son capaces de cambiar de forma y grosor en función de la tensión que se aplique en sus bornes, así se generan vibraciones mecánicas de la misma frecuencia que las señales de control generadas por el DAQ y amplificadas por los

controladores. Las señales de control son muestreadas a 5kHz, además son totalmente configurables en amplitud y frecuencia, pudiendo llegar hasta los 100V y 450Hz respectivamente. El DAQ se comunica con el ordenador a través de un puerto USB para controlar y monitorizar los parámetros de estimulación (frecuencia y amplitud).

Para medir la repercusión de la estimulación en el temblor de los pacientes se utilizan dos sensores inerciales colocados en la palma de la mano y el antebrazo respectivamente. De esta forma, es posible medir la velocidad angular tridimensional de cada segmento. Un hub de comunicaciones es el encargado de configurar y adquirir los datos provenientes de los sensores a una frecuencia de 100Hz.

3 CONTROL DE LA PLATAFORMA

En cuanto al proceso de monitorización, los parámetros de la estimulación y las velocidades angulares son almacenadas simultáneamente, asignando a cada paquete de datos una misma marca temporal.

En lo relativo al control de la plataforma, el sistema puede ser controlado manualmente o siguiendo tres diferentes modos de operación predefinidos. En el primer caso, el operario es el encargado de configurar el inicio y fin del proceso, así como de iniciar y finalizar la estimulación y configurar la amplitud y la frecuencia de las ondas senoidales generadas que actúan como señales de control.

En cuanto a los modos de operación predefinidos, el proceso de monitorización y control del estímulo están sincronizados, comenzando la grabación de datos al inicio del protocolo y finalizando automáticamente una vez que el protocolo termina. Estos modos de operación siempre siguen una estructura común: 1) No estimulación durante T_{NE} segundos; 2) Estimulación durante T_E segundos; 3) No estimulación durante T_{NE} segundos. Los tiempo de estimulación y no estimulación (T_E y T_{NE} respectivamente) son configurables por el operario.

Los modos de operación predefinidos utilizan durante la estimulación una amplitud constante y definida por el operario. No obstante la frecuencia de estimulación difiere en función del modo de operación:

- Estimulación normal: el actuador piezoeléctrico es excitado a una única frecuencia definida por el operario.
- Estimulación creciente: el operario define las frecuencias máxima y mínima así como el intervalo entre frecuencias. La frecuencia de la señal de control aumenta desde la

mínima hasta la máxima a intervalos constantes.

- Estimulación aleatoria: al igual que el caso anterior, el operario define las frecuencias máxima y mínima y el intervalo entre frecuencias. Las frecuencias de la señal de control son las mismas que en el caso anterior pero siguiendo un orden aleatorio.

A pesar de los cambios que se producen en la frecuencia de estimulación a los largo del tiempo, en todo instante todos los actuadores estimulan a la misma frecuencia. Por otro lado, dentro de cada modo de operación, la señal de control estimula a cada frecuencia el mismo intervalo de tiempo.

El software para el control y monitorización de los experimentos ha sido desarrollado utilizando National Instrument LabVIEW 2015 (National Instruments, US). Este software presenta una interfaz amigable e intuitiva para que el operario configure todos los parámetros que tiene a su alcance.

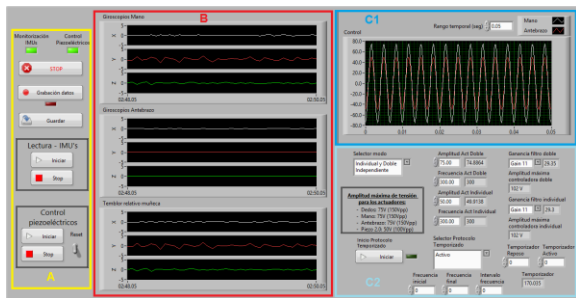


Figura 2: Interfaz de control: A.- Control manual para el inicio y fin del proceso; B.- Velocidad angular tridimensional de cada sensor y temblor relativo de la muñeca; C1.- Señal de control aplicada a los actuadores; C2.- Parámetros de configuración para el control de los modos predefinidos de operación.

La interfaz de usuario presenta tres secciones diferenciadas:

- Control manual del sistema: permite iniciar y finalizar por parte del operario los estimulación, monitorización de los sensores inerciales y grabación de datos.
- Datos inerciales. Cada sensor inercial envía al software de control la información de un giróscopo de tres ejes. Las seis primeras gráficas de la interfaz se corresponden con la velocidad angular en cada eje del sensor inercial colocado sobre la mano y sobre el antebrazo.

La velocidad angular de la muñeca (ω_w) se representa en las tres gráficas inferiores. Asumiendo que los desplazamientos que tienen lugar son muy pequeños, se puede aproximar la velocidad en la muñeca como

la diferencia entre la velocidad de la mano (ω_h) y el antebrazo (ω_f).

$$\omega_w = \omega_h - \omega_f \quad (1)$$

- Control avanzado de los actuadores piezoeléctricos y modos de operación predefinidos.

C1) Para conocer con exactitud la frecuencia y amplitud de las señales de control, la tarjeta de adquisición registra estas señales. Los resultados obtenidos se representan en tiempo real en la interfaz.

C2) Incluye los controles para la configuración de las señales de estimulación tanto para el control manual como para los controles predefinidos.

4 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Para la participación en los ensayos, se reclutarán entre 15 y 20 pacientes de TE en las consultas de Neurología Clínica del Hospital Universitario 12 de Octubre en Madrid. Los criterios de inclusión serán una edad superior a 18 años y que cumplan con los criterios para la diagnosis de TE [20]. Se consideran excluidos para el estudio pacientes con marcapasos o estimulador cerebral implantados, o con historial de epilepsia, trauma cerebral o ictus. Todos los procedimientos han sido aprobados por el comité ético del Hospital Universitario 12 de Octubre, así mismo los participantes habrán de dar su consentimiento por escrito para la realización de los ensayos.

Antes de empezar cada ensayo, los pacientes son examinados por un neurólogo que determina el brazo sobre el que se va a aplicar la estimulación, buscando aquél que muestre una mayor presencia de temblor.

Los actuadores piezoeléctricos se colocan en los pulpejos de los dedos, la palma de la mano y zonas del antebrazo sin presencia de vello corporal (Figura 3), lugares donde la densidad de corpúsculos de Paccini es mayor [21]. Los sensores inerciales se adhieren a la zona dorsal de la mano y el antebrazo, según se muestra en la Figura 4, de manera que pueda medirse el movimiento relativo de la muñeca.

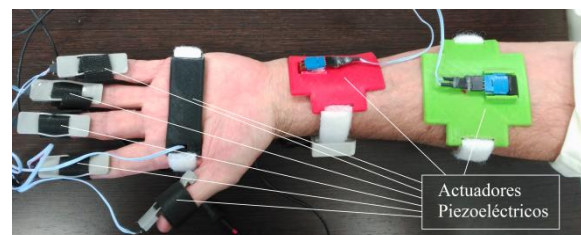


Figura 3: Colocación de los actuadores piezoeléctricos durante un ensayo.

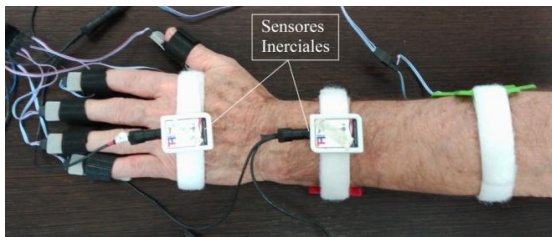


Figura 4: Colocación de los sensores inerciales durante un ensayo.

Para estandarizar el proceso de medida y garantizar la repetitividad de los ensayos, se ha diseñado una estructura de soporte para el brazo del paciente. De esta forma se asegura que todos los pacientes mantienen la misma posición durante los ensayos. Así mismo, se consigue reducir la fatiga al paciente y hacerle menos molesto el desarrollo experimento.

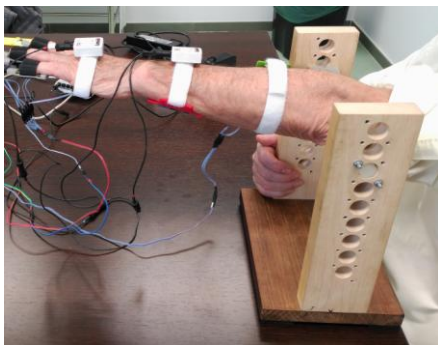


Figura 5: Paciente durante el desarrollo de un ensayo

Esta estructura de soporte ha sido desarrollada para sostener el peso del brazo del paciente, pero permitir la movilidad completa de la muñeca, de manera que no se comprometan los resultados del ensayo. Puesto que el TE se caracteriza por el temblor postural [4], durante el experimento se le pide al paciente que mantenga rectos brazo, antebrazo y mano en una posición paralela al suelo en contra de la gravedad. De esta manera se dan las condiciones necesarias para que aparezca el temblor y así poder medir su variación.

El protocolo experimental se divide en cinco fases de medidas; en todas las que se producen procesos de estimulación y no estimulación, los parámetros T_E y T_{NE} se mantienen constantes a 120 y 60 segundos respectivamente:

1. No estimulación: se monitoriza durante 300 segundos el temblor del paciente mientras no se aplica ningún tipo de estimulación.
2. Estimulación placebo: se aplica una estimulación predefinida siguiendo el modo normal de funcionamiento. La frecuencia de estimulación se fija a 50Hz, frecuencia a la cual no se produce excitación de los corpúsculos de Paccini [17].
3. Estimulación terapéutica: se aplica el mismo modo de operación que en el caso anterior

variando la frecuencia de estimulación a 250Hz.

4. Estimulación creciente: se aplica una estimulación predefinida siguiendo el modo creciente de funcionamiento. La frecuencia de estimulación comienza a 50Hz y aumenta hasta los 450Hz en intervalos de 50Hz; cada frecuencia es aplicada durante 13.33 segundos.
5. Estimulación aleatoria: se aplica una estimulación predefinida siguiendo el modo aleatorio de funcionamientos. El rango de frecuencias aplicados comienza en 50Hz y aumenta hasta los 450Hz en intervalos de 50Hz. El orden de aplicación de este rango de frecuencia es definido aleatoriamente, aplicándose estimulación a cada frecuencia durante 13.33 segundos.

A pesar de que la frecuencia de estimulación varía a lo largo de los ensayos, la amplitud de la señal de control se mantiene constante al nivel en el que se consigue el máximo efecto mecánico (50V para el PPA-1022 y 75V para los QP-10W y PPA-4011).

Además de los periodos descritos de estimulación y monitorización, periodos de descanso se intercalan entre ellos. De esta manera se previenen efectos aditivos de las diferentes estimulaciones y se consigue hacer más cómodo el ensayo para el paciente. Cada periodo de descanso tiene una duración aproximada de 10 minutos, de manera que la duración total de una sesión experimental dura aproximadamente 90 minutos.

5 ANÁLISIS DE DATOS

Una vez que la velocidad angular de la muñeca ha sido calculada siguiendo (1), se aplica un filtro de Butterworth paso-banda entre 3 y 12Hz. De esta manera se extrae únicamente la información relativa al movimiento producido por el temblor, excluyéndose otros tipos de movimiento o el ruido del sensor.

Para analizar los efectos producidos por cada frecuencia de estimulación, los datos se han clasificado en función de ella. Especial atención reclaman las medidas durante la no-estimulación, puesto que hay que diferenciar entre medidas pre-estimulación y post-estimulación. Para el análisis de datos se propone el valor RMS (*Root Mean Squared*) del modulo de la velocidad angular tridimensional para cada tipo de estimulación.

6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Figura 6 se muestran los resultados de las cinco fases de un ensayo sobre un paciente con TE, se trata de un varón de 81 años que lleva padeciendo TE durante 10 años (nivel 2 de temblor según la escala Fahn-Tolosa-Marin).

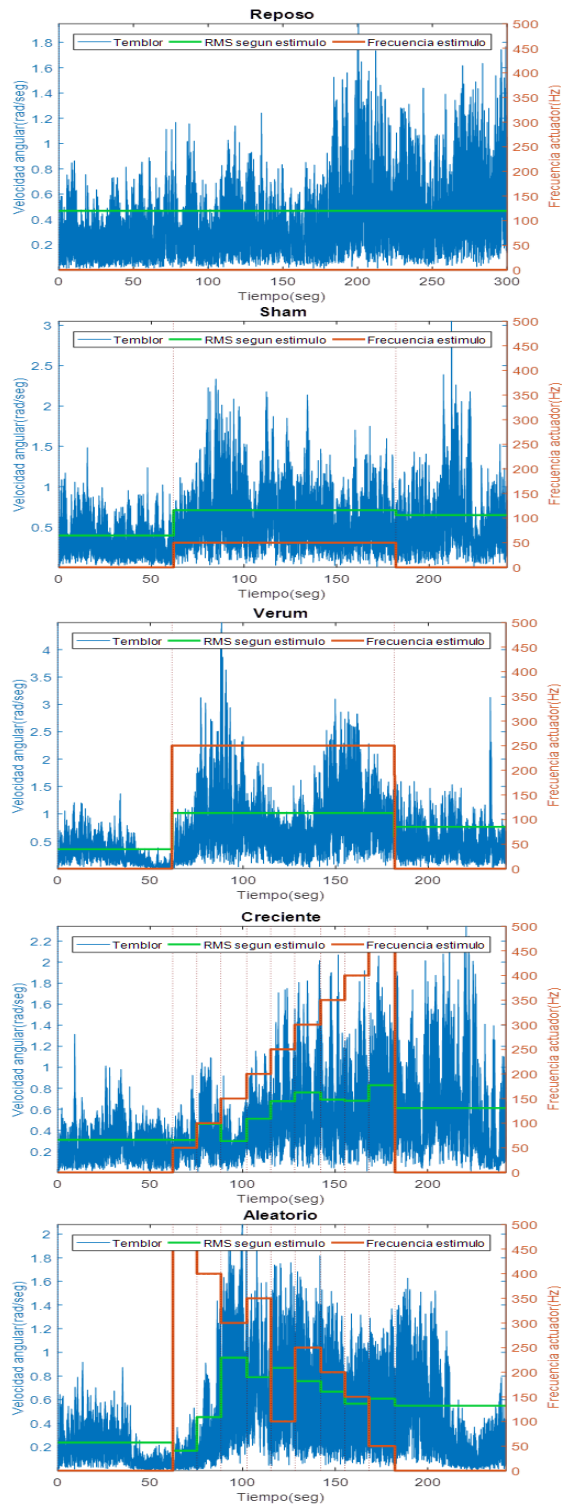


Figura 6: Resultado de un ensayo sobre un paciente con TE: eje X: tiempo(seg) ; eje Y izquierdo: velocidad angular (rad/seg) ; eje Y derecho: frecuencia estimación (Hz). La línea azul representa el temblor medido por los sensores inerciales, la línea verde es el valor RMS de la medida teniendo en cuenta el intervalo en el que los actuadores estimulan a una misma frecuencia, la línea marrón indica la frecuencia de estimulación en cada instante de tiempo.

Como se puede comprobar la variabilidad del temblor (línea azul) es un factor a tener en cuenta a la hora de hacer un análisis de los datos. Haciendo un análisis preliminar los valores eficaces del temblor durante cada estimulación (línea verde) varían conforme varía la frecuencia de estimulación (línea naranja). Representando el valor eficaz del temblor durante cada estimulación frente a la frecuencia de estimulación (Figura 7) no solo se aprecia el aumento del temblor cuando se inicia la estimulación, al compararlo con la medida pre-estimulo, sino que también se ve como el temblor durante el post-estimulo es mayor al temblor pre-estimulo.

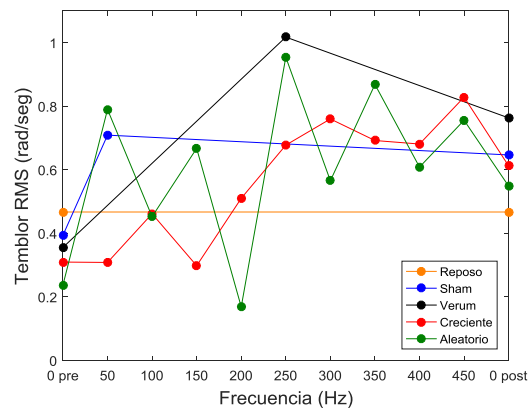


Figura 7: Representación del Temblor RMS medido durante cada estimulación frente a la frecuencia de estimulación en cada instante.

Queda pendiente para futuros estudios realizar un análisis estadístico exhaustivo de un mayor número de ensayos tanto en pacientes con TE como en sujetos sanos. Así se conseguirá una muestra de mayor tamaño que permita analizar en detalle las implicaciones y correlaciones entre la estimulación de las vías aferentes a través de los corpúsculos de Paccini con las manifestaciones del temblor en pacientes con TE.

Agradecimientos

Este trabajo fue desarrollado en el marco del proyecto ESSENTIAL, DPI2015-72638-EXP financiada por el programa Proyectos 'Explora-Ciencia' y 'Explora-Tecnología', en el marco del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016.

Referencias

- [1] U. Bonuccelli, “Essential tremor is a neurodegenerative disease,” *J. Neural Transm.*, vol. 119, no. 11, pp. 1383–1387, Nov. 2012.
- [2] E. D. Louis, “Essential tremor,” *Lancet Neurol.*, vol. 4, no. 2, pp. 100–110, 2005.
- [3] J. Benito-León, “Essential tremor: One of the most common neurodegenerative diseases?,”

- Neuroepidemiology*, vol. 36, no. 2, pp. 77–78, 2011.
- [4] G. Deuschl *et al.*, “Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor,” *Mov. Disord.*, vol. 13, no. S3, pp. 2–23, 1998.
- [5] K. L. Busenbark, J. Nash, S. Nash, J. P. Hubble, and W. C. Koller, “Is essential tremor benign?,” *Neurology*, vol. 41, no. 12, pp. 1982–1983, Dec. 1991.
- [6] E. D. Louis *et al.*, “Correlates of functional disability in essential tremor,” *Mov. Disord.*, vol. 16, no. 5, pp. 914–920, Sep. 2001.
- [7] B. Hellwig *et al.*, “Tremor-correlated cortical activity in essential tremor,” *Lancet*, vol. 357, no. 9255, pp. 519–523, 2001.
- [8] J. Raethjen and G. Deuschl, “The oscillating central network of Essential tremor,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 123, no. 1, pp. 61–64, 2012.
- [9] E. D. Louis, P. L. Faust, and J. P. G. Vonsattel, “Purkinje cell loss is a characteristic of essential tremor: Towards a more mature understanding of pathogenesis,” *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 18, no. 8, pp. 1003–1004, 2012.
- [10] E. D. Louis, “Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry,” *Lancet Neurol.*, vol. 9, no. 6, pp. 613–622, 2010.
- [11] R. J. Elble, “Tremor: Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment,” *Neurologic Clinics*, vol. 27, no. 3, pp. 679–695, 2009.
- [12] S. Dosen *et al.*, “Online tremor suppression using electromyography and low-level electrical stimulation,” *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, vol. 23, no. 3, pp. 385–395, 2015.
- [13] R. Fuentes, P. Petersson, W. B. Siesser, M. G. Caron, and M. A. Nicolelis, “Spinal cord stimulation restores locomotion in animal models of Parkinson’s disease,” *Science (80-.)*, vol. 323, no. 5921, pp. 1578–1582, Mar. 2009.
- [14] R. Fuentes, P. Petersson, and M. A. L. Nicolelis, “Restoration of locomotive function in Parkinson’s disease by spinal cord stimulation: Mechanistic approach,” *Eur. J. Neurosci.*, vol. 32, no. 7, pp. 1100–1108, Oct. 2010.
- [15] P. Geborek, H. Jörntell, and F. Bengtsson, “Stimulation within the cuneate nucleus suppresses synaptic activation of climbing fibers,” *Front. Neural Circuits*, vol. 6, no. January, p. 120, 2012.
- [16] D. G. Ferrington, B. S. Nail, and M. Rowe, “Human tactile detection thresholds: modification by inputs from specific tactile receptor classes,” *J. Physiol.*, vol. 272, no. 2, pp. 415–433, 1977.
- [17] E. Kandel, J. Schwartz, and T. Jessel, *Principles of Neural Science*. 2000.
- [18] J. Á. Gallego, E. Rocon, J. M. Belda-Lois, and J. L. Pons, “A neuroprosthesis for tremor management through the control of muscle co-contraction,” *J. Neuroeng. Rehabil.*, vol. 10, no. 36, pp. 1–13, 2013.
- [19] J. H. Heo *et al.*, “Sensory electrical stimulation for suppression of postural tremor in patients with essential tremor,” *Biomed. Mater. Eng.*, vol. 26, pp. S803–S809, 2015.
- [20] P. Bain *et al.*, “Criteria for the diagnosis of essential tremor,” *Neurology*, vol. 54, no. 11 Suppl 4, p. S7, 2000.
- [21] E. Bruce Goldstein, *Sensation and perception*, 8th ed. Schreiber, Linda, 2010.