

Sistema computarizado de registro cerebral profundo (NDRS) para la neurocirugía estereotáctica y funcional



DR. C. JUAN TEJEIRO AMADOR
INGENIERO NUCLEAR. DOCTOR EN CIENCIAS TÉCNICAS

AUTORES

¹DR. C. JUAN TEJEIRO, ²MDR. RAÚL J. MACÍAS,
³MDR. LÁZARO M. ALVAREZ, ⁴MDR.
CARLOS MARAGOTO, ⁵MDR. IVÁN GARCÍA

¹Ingeniero Nuclear. Doctor en Ciencias Técnicas.

²Médico Neurofisiólogo.

³Médico Neurólogo.

⁴Médico Neurólogo.

⁵Médico Neurocirujano.

Centro Internacional de Restauración Neurológica
(CIREN).

Ave 25 # 15805 e/ 158 y 160 Rpto. Cubanacán,
Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

E-mail: juan@neuro.ciren.cu

Resumen

Introducción: Para una mayor seguridad y efectividad en la neurocirugía estereotáctica y funcional se requiere una guía neurofisiológica como el registro cerebral profundo.

Materiales y método: Aplicando la actual tecnología digital y de ingeniería de software se han desarrollado sucesivas versiones del programa NDRS para el registro, visualización, grabación y procesamiento de señales con una computadora personal y se han incorporado, además, facilidades gráficas y automáticas para los análisis de correlación anatomofisiológica y el planeamiento del accionar terapéutico final.

Resultados: Desde 1993 hasta el 2009 el NDRS ha sido utilizado en Cuba en la neurocirugía estereotáctica y funcional ablativa para trastornos del movimiento y desde 1996 también en España para guiar el implante de electrodos de estimulación cerebral profunda. En total, hasta el momento este programa se ha empleado en más de 1000 cirugías para trastornos del movimiento, con un promedio de 4 trayectos de registro electrofisiológico por cirugía, menos de 15 minutos por trayecto y con una efectividad clínica posquirúrgica similar a la reportada internacionalmente por otros grupos.

Discusión: Las facilidades gráficas y automáticas del NDRS para el procesamiento de las señales, los análisis de correlación anatomofisiológica y el planeamiento del accionar terapéutico permiten aumentar su exactitud, seguridad y efectividad con un menor consumo de tiempo.

Conclusiones: El NDRS no sólo permite sustituir con una computadora personal gran parte del equipamiento para el registro cerebral profundo, sino que

Recibido: Abril 2010
Aceptado: Mayo 2010

además sus herramientas gráficas y automáticas aumentan la exactitud, seguridad y efectividad de los análisis y reducen el tiempo quirúrgico total.

Palabras clave: neurocirugía estereotáctica y funcional; registro cerebral profundo; correlación anatomofisiológica; cirugía guiada por computadora; procesamiento de señales

Abstract

Introduction: A neurophysiologic guide such as deep brain recording is required in stereotactic and functional neurosurgery for higher safety and effectiveness.

Materials and Method: By applying the current digital and software engineering technology, successive versions of the NDRS software has been developed for signal registration, visualization, recording and processing with a personal computer and also graphic and automatic facilities has been incorporated for anatomophysiological correlation analysis and final therapeutic action planning.

Results: From 1993 to 2009 the NDRS has been used in Cuba in ablative stereotactic and functional neurosurgery for movement disorders, and since 1996, also in Spain to guide implantation of deep brain stimulation electrodes. In total so far this program has been used in over 1,000 surgeries for movement disorders, with an average of four electrophysiologic recording electrode tracks per surgery, less than 15 minutes per track and with a postoperative clinical effectiveness similar to that internationally reported by other groups.

Discussion: The graphic and automatic NDRS facilities for signal processing, the anatomophysiological correlation analysis and final therapeutic action planning increase its accuracy, safety and effectiveness with less time-consuming.

Conclusions: The NDRS does not only allows to substitute with a personal computer much of the equipment for deep brain recording, but rather its graphical and automatic tools also increase the accuracy, safety and effectiveness of the analyses and reduce the whole surgical time.

Keywords: stereotactic and functional neurosurgery; deep brain recording; anatomophysiological correlation; computer-guided surgery; signal processing

Introducción

La neurocirugía estereotáctica y funcional (ablativa o de implante de electrodos de estimulación cerebral profunda) proporciona el tratamiento quirúrgico efectivo para la enfermedad de Parkinson, distonías y otros trastornos del movimiento.¹⁻³ En todos los casos, los blancos quirúrgicos son alcanzados por vía estereotáctica, con la guía inicial de las imágenes cerebrales de la tomografía (TC) o resonancia magnética nuclear (RMN) y los atlas anatómicos.⁴ Pero su localización debe ser refinada utilizando además alguna guía fisiológica y transquirúrgica, como el registro cerebral profundo, por varias razones: los blancos quirúrgicos de este tipo de cirugías, más que estructuras y núcleos cerebrales completos, en realidad sólo son determinadas zonas o circuitos neuronales funcionales específicos; hay una gran variabilidad anatómica inherente a cada paciente; las imágenes cerebrales tienen una limitada exactitud y precisión espacial (tridimensional); y finalmente, se produce cierto desplazamiento cerebral dentro del cráneo producido por la apertura de la duramadre y la introducción del propio instrumental quirúrgico.^{1,5-10} Por lo tanto, el uso adicional de la guía funcional o fisiológica del registro cerebral profundo transquirúrgico para la localización más exacta de los blancos quirúrgicos y de las estructuras cerebrales vecinas a preservar puede mejorar el resultado de la cirugía, haciéndola más efectiva en el control de los síntomas invalidantes de estas enfermedades, con un mínimo riesgo de complicaciones.^{2,11,12}

En la actualidad se utilizan registros cerebrales profundos de actividad eléctrica unitaria (de unidades o neuronas aisladas, recogidos con microelectrodos),⁶ multiunitaria (o actividad de fondo, con semi-microelectrodos)^{13,14} o de potenciales de campo local (para lo cual se emplean los mismos electrodos de estimulación cerebral profunda).^{3,15,16} Para registrar, grabar, procesar y analizar cualquiera de estos tres tipos de señales bioeléctricas, se necesita, además de un sistema de adquisición y acondicionamiento de las mismas (electrodos, amplificadores y filtros), otro de visualización, grabación y procesamiento.¹³ Para esto último, usualmente se emplea un sistema analógico formado por un conjunto de equipos electrónicos; pero hay muchos inconvenientes: los equipos son muy costosos, complejos y difíciles de operar, sobre todo durante el acto quirúrgico mismo; la mayoría del personal médico no está acostumbrado a manejarlos; y por último, el procesamiento, almacenamiento y estudio retrospectivo de la información registrada generalmente resultan muy engorrosos y poco seguros.

Sin embargo, para el procesamiento y análisis de las señales analógicas (continuas en amplitud de voltaje y tiempo) se pueden utilizar tanto un sistema analógico como uno digital. Con el primero, en todo momento se trabaja con las señales eléctricas analógicas originales, pero estas pueden sufrir deformaciones en cierto grado, dependientes de los niveles de ruido generado por los diversos circuitos electrónicos de los equipos que las procesan y del retraso en la respuesta de cada uno de ellos (esto implica un riesgo elevado de errores en tiempo y amplitud en las señales resultantes que serán analizadas); además, estas también se pueden deteriorar debido a las atenuaciones de transmisión eléctrica y el tiempo prolongado de almacenamiento de las mismas (en soportes igualmente analógicos).^{17,18} Con un sistema de tipo digital, luego de un proceso de digitalización de las señales analógicas mediante un muestreo temporal y cuantificación discreta de amplitudes, se trabaja con señales formadas por un conjunto de valores de amplitud también discreta (señales no continuas ni en tiempo ni en amplitud de voltaje), pero libres de la afectación por nuevos ruidos electrónicos, atenuaciones de transmisión y deterioro secundario a un tiempo prolongado de almacenamiento, y su manejo y procesamiento en la actualidad es mucho más cómodo y eficiente y ya está difundido ampliamente a nivel internacional.¹⁹

En general, la mejor resolución de las actuales tarjetas conversoras analógico-digitales (ADC, por sus siglas en inglés, *analog-to-digital converter*) disponibles en el mercado internacional para la digitalización de señales y su alta velocidad de conversión por canal (o por cada señal independiente simultáneamente registrada) junto a la cada vez mayor velocidad de procesamiento de las computadoras digitales, incluidos los actuales ordenadores o computadoras personales (PC, por sus siglas en inglés, *personal computer*) permiten que con estos medios y un óptimo software de diseño se puedan alcanzar frecuencias de muestreo digital lo suficientemente altas (para aumentar el muestreo temporal de las señales) y con errores de cuantificación de amplitud tan bajos, que la exactitud del estudio de los procesos por medio del registro y procesamiento digital de señales ya no difiere de su símil analógico; por añadidura, incorpora todas las ventajas mencionadas de la tecnología digital, además de las comodidades gráficas, automáticas y la versatilidad de las PC actuales para el manejo, procesamiento, análisis y transmisión de la información.²⁰ Por todas estas ventajas, la tecnología digital está mundialmente aceptada y se ha extendido a muchos campos, incluyendo el de la neurofisiología (al menos en el terreno de los estudios electroencefalográficos externos).

Las PC ahora son equipos muy versátiles, fácilmente accesibles en el mercado y su uso (incluyendo el de los softwares incorporados que tienen en común una interfaz gráfica estandarizada) resulta familiar y cómodo para cualquier profesional, e inclusive se cuenta con formatos estándar para la transferencia internacional de la información (documentos, imágenes, archivos, etc.). En los últimos años, la ingeniería del software ha logrado un nivel de madurez y existen normas internacionales para la estandarización y control de la calidad, seguridad y fiabilidad del uso de los productos; esto ha permitido la aceptación mundial del empleo de equipos médicos para su uso en seres humanos.

Desde 1993 en el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN[®]) de Cuba se han desarrollado y usado versiones sucesivas de un software denominado NDRS (por sus siglas en inglés, "*Neurosurgical Deep Recording System*") con el propósito de sustituir con una simple PC convencional la mayor parte del complejo equipamiento electrónico empleado aún hoy en día en otros países para el registro, visualización y procesamiento de la actividad eléctrica cerebral durante la neurocirugía estereotáctica y funcional de trastornos del movimiento (grabadora y osciloscopio multicanales, polígrafo de alta velocidad, integrador de señales, analizador de Fourier, etc.).²¹⁻²⁴ De esta forma, no sólo se aprovechan además las ventajas técnicas del registro, grabación y procesamiento digital de señales sino también las posibilidades de análisis gráfico y procesamiento automático de la información registrada y las mayores flexibilidades de los software para su adaptación e implementación de diferentes formas de análisis durante el propio acto quirúrgico.^{11,23}

Materiales y método

Aplicando la actual tecnología digital y de ingeniería de software han sido desarrolladas las sucesivas versiones del software (programa) NDRS para el registro, visualización, grabación y procesamiento de señales con una computadora personal; este programa también incorpora facilidades gráficas y automáticas para los análisis de correlación anatomofisiológica y planeamiento del accionar terapéutico final. La actual versión (NDRS-6.0) está diseñada para funcionar en una PC convencional o una IBM compatible y sobre la plataforma o sistema operativo Windows[®]-XP (de Microsoft[®]) o uno superior compatible. Fue diseñada y programada en un lenguaje de alto nivel (respecto a los recursos de hardware de la computadora), con

un diseño modular, una programación orientada a objetos y eventos y una interfaz gráfica para interactuar con el usuario.

Todos sus módulos ejecutables están incluidos en un único programa y junto con todos sus ficheros de datos y configuración son instalados por su propio programa instalador en una estructura de carpetas o subdirectorios específicos y son recuperables (o reinstalables) en todo momento. El software NDRS, por su finalidad prevista, está sujeto a las respectivas regulaciones estatales respecto a equipos médicos o sanitarios para uso en seres humanos; ha sido validado y registrado ante el Centro de Control Estatal de Equipos Médicos, dependiente del Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. Y como corresponde, su concepción, documentación, diseño, programación, verificación, validación, instalación y uso hasta la culminación completa de su ciclo de vida son objetos de un proceso continuo de gestión de riesgos y cumplen todo el conjunto de normas internacionales de calidad y seguridad de la Organización Internacional de Estandarización (ISO) y la Comisión Electrotécnica Internacional (IEC) que le son aplicables; además, cuenta con la declaración de conformidad CE y toda la documentación necesaria exigida por la Unión Europea.

Mediante la neurocirugía estereotáctica se introducen en lo profundo del cerebro del paciente (controlando en todo momento su posición espacial respecto a las referencias anatómicas previamente localizadas en las imágenes de tomografía computarizada –TC– y/o resonancia magnética nuclear –RMN–) electrodos de registro eléctrico (microelectrodos, semi-microelectrodos o electrodos de estimulación cerebral profunda) conectados a amplificadores bioeléctricos y estos a su vez a una tarjeta ADC de 12 bits (modelo PCI-1712 de Advantech®); esta última es colocada dentro de la PC y controlada por el software NDRS-6.0. Las señales eléctricas así amplificadas, filtradas y digitalizadas son entonces registradas, visualizadas, grabadas y procesadas en la PC con la ayuda de este software.^{22,25}

El NDRS-6.0 permite al usuario definir el número de las diferentes canales o señales simultáneas que serán registradas y la frecuencia de muestreo con la cual la tarjeta ADC efectuará el proceso de digitalización de las señales, dentro de los respectivos rangos permisibles por las características técnicas de la tarjeta misma, la capacidad y velocidad de procesamiento de la PC y la optimización lograda y validada en el código del software, que también debe ser capaz de recoger en la memoria RAM dinámica de la PC los

valores de amplitud digitalizados de cada una de las señales y mostrarlos en tiempo real en la pantalla, de acuerdo a una escala o sensibilidad gráfica previamente seleccionada considerando los parámetros de tiempo y amplitud de voltaje. Muestras formadas por una cantidad finita de valores de amplitud de cada una de las señales registradas y visualizadas pueden ser retenidas en la memoria RAM y vueltas a visualizar *fuera de línea*^{*7} el tiempo que sea necesario para su inspección y análisis detallado por el usuario. De este modo, luego de su inspección visual y selección, cualquiera de esas muestras de las señales registradas puede ser grabada en el disco duro de la PC para su conservación y un posterior análisis y procesamiento.

El personal médico puede efectuar la identificación electrofisiológica de algunas estructuras y núcleos cerebrales y también de sus circuitos neuronales componentes funcionales específicos a partir del análisis comparativo de las señales obtenidas con aquellas registradas de patrones conocidos de descargas neuronales espontáneas (de causas fisiológicas o fisiopatológicas) o evocadas por los diferentes tipos de estimulación exploratoria (somatoestésica, fótica, farmacológica, etc.) simultáneos aplicados sobre el paciente y también según el comportamiento espacial de los sucesivos incrementos y disminuciones de la amplitud general de la actividad multiunitaria (o de fondo) de las señales registradas, sobre todo al pasar de la sustancia blanca a las estructuras grises o viceversa.¹¹

Para el procesamiento de las muestras grabadas de las señales registradas, el NDRS-6.0 permite realizar el cálculo automático de la *función de densidad autoespectral de potencia* (o espectro de frecuencias)^{8,26-28} y de la integral de cada una de las muestras grabadas de las señales registradas.^{13,29} Esta última, llamada "*actividad eléctrica integrada*", es igual al área bajo la curva de las señales, dividida o no (según lo deseado por el usuario) entre el período de muestreo digital empleado (o inverso de la frecuencia de muestreo), el tamaño de la muestra de señal y/o una medida del ancho de banda de la frecuencia analizada, todos de forma absoluta o relativa a sus respectivos valores, configurados por el usuario como valores de propuestas automáticas por defecto (por ser los más comúnmente utilizados). La misma permite cuantificar la amplitud general de cada una de las muestra de las señales multiunitarias (o de potenciales de campo local) y/o el contenido

^{*7} El análisis fuera de línea (*off-line*) de una señal es aquel que no se produce simultáneamente, o en tiempo real (*on-line*) con su registro, por lo que el mismo puede ser realizado de manera tan pausada y detallada como se requiera; pero lógicamente, para esto se necesita de algún medio de grabación que retenga al menos una muestra de la señal que se pretende analizar.

energético en todo el ancho de banda de las señales unitarias registradas en cada momento y lugar del cerebro del paciente.

El comportamiento espacial (tridimensional) de la actividad eléctrica integrada de las muestras grabadas a lo largo de cada trayecto del electrodo de registro explorado electrofisiológicamente puede ser mostrado automáticamente por el NDRS-6.0 de forma gráfica directamente sobre la representación bidimensional (2D) de la posición espacial de cada trayecto, respecto a puntos anatómicos cerebrales de referencia (comisuras anterior –CA– y posterior –CP– e incluso un tercer punto sagital medio o interhemisférico superior), en vistas sagitales, coronales y/o axiales del respectivo plano inclinado del trayecto, pero sin la deformación causada por las proyecciones geométricas (de la información de un plano sobre otro), gracias a un método vectorial de cálculo que considera las respectivas coordenadas estereotácticas de los puntos de referencia y del trayecto (calculadas previamente sobre las imágenes de TC o RMN del paciente).

Los planos ortogonales (cortes sagitales, coronales y axiales), incluidos usualmente en los atlas cerebrales, son apropiados para el análisis espacial (en 3D) de la información anatómica.⁴ Se obtuvo una versión digitalizada del atlas neuroanatómico de Schaltebrand y Wahren⁹ (basada en los contornos de las estructuras cerebrales profundas que se muestran en cada corte), que puede ser adaptada automáticamente al cerebro real de cada paciente escalando dichos contornos de acuerdo a la distancia desde el plano intercomisural CA-CP del paciente (medido sobre las imágenes de su cerebro) y también reflejada a partir de la línea media interhemisférica para cubrir ambos hemisferios cerebrales (en el caso de los cortes coronales y axiales, debido a la similitud entre ambos hemisferios cerebrales, en el atlas sólo se visualiza un hemisferio). La representación gráfica digitalizada de estos contornos puede entonces ser usada por el NDRS-6.0 para visualizar en 2D la posición y forma esperadas de cada estructura cerebral en cada plano ortogonal (de acuerdo a la localización espacial de los puntos anatómicos cerebrales de referencia) superpuesta automáticamente además sobre el correspondiente gráfico del comportamiento espacial de la actividad eléctrica integrada de cada trayecto mediante el método vectorial de cálculo diseñado.

Como en la mayoría de los casos, los electrodos describen trayectos en planos inclinados, que pueden ser cercanos a los sagitales, pero no necesariamente coinciden con aquellos ni tampoco con los planos coronales

o axiales del atlas (figura 1). Un mismo trayecto puede pasar a través de diferentes cortes sagitales, coronales y axiales del atlas cerebral. Por lo tanto, el NDRS-6.0 automáticamente muestra sólo los cortes sagital, coronal y axial a 7° del plano axial CA-CP del atlas que mejor correspondan espacialmente (tridimensionalmente) a cada punto del trayecto del electrodo (sea el llamado punto de referencia en el isocentro del arco estereotáctico o supuesto blanco quirúrgico preliminar, el último punto explorado electrofisiológicamente del trayecto cuando se están efectuando nuevos registros o cualquier punto explorado del trayecto donde el usuario coloque un cursor en cada momento).

Dado que los cortes originales del atlas de Schaltebrand y Wahren están esparcidos en varias regiones (la distancia entre los cortes puede ser desde 0,5 hasta 4 mm) para varios puntos del trayecto del electrodo, sólo es posible mostrar el corte más cercano del atlas. En estos casos, el corte necesario no es reconstruido por el NDRS a partir de los contornos originales más próximos porque los resultados podrían ser irreales.⁴

En su lugar, el software automáticamente calcula y señala en la representación del trayecto y de los gráficos sobre él con líneas de trazo continuo la única parte de cada trayecto que espacialmente intercepta al plano de cada corte del atlas neuroanatómico mostrado (asumiendo una extensión de validez del plano del atlas de $\pm 0,5$ mm a su alrededor), para evitar así falsas interpretaciones en un gráfico 2D de la información no coincidente espacialmente (en 3D; figura 1).

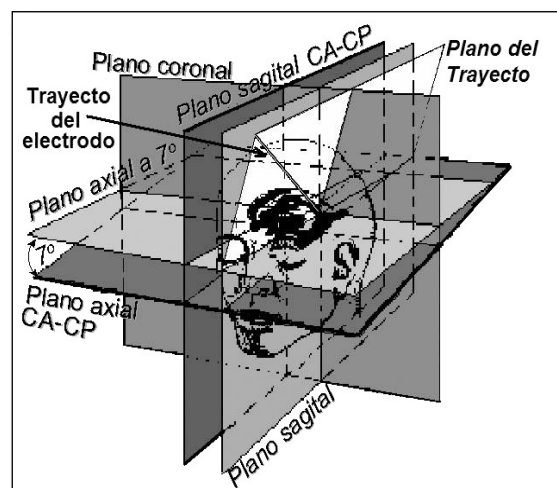


Figura 1. Representación esquemática de los planos sagital y axial que pasan justo por ambas comisuras cerebrales (CA y CP), del plano sagital más próximo a aquel que contiene íntegramente el trayecto del electrodo (plano del trayecto) así como de los planos sagital, coronal y axial que se encuentra a 7° de inclinación respecto al plano axial CA-CP que pasan, en este caso, justo por el punto final o más profundo del trayecto representado.

Asimismo, estos interceptos espaciales entre los planos no coincidentes (del trayecto y los cortes del atlas) automáticamente son asumidos como ejes de rotación virtual para poder representar en un mismo gráfico 2D la información contenida sobre ambos planos (sin las deformaciones que provocarían el uso, por ejemplo, de proyecciones geométricas de un plano sobre el otro, cuando lo único que interesa es el análisis de la correlación entre la información contenida en uno y el otro plano respecto al real intercepto espacial entre ellos).

Con el NDRS-6.0 también se puede seguir y analizar simultáneamente varios trayectos diferentes explorados con el electrodo de registro en un mismo paciente junto con las localizaciones electrofisiológicas de cada estructura cerebral, así también como efectuar comparaciones, pero de manera más fácil.

Por último, el programa NDRS-6.0 permite asimismo representar gráficamente la ubicación espacial y el alcance estimado del blanco quirúrgico en cada uno de los diferentes procedimientos terapéuticos (lesión, implante de electrodo de estimulación cerebral profunda o implante de células madre) que el personal médico considere y finalmente decida realizar en cada paciente, basándose en el análisis de toda la información recopilada.

Esto puede realizarse sobre los gráficos 2D para los análisis de la correlación anatomofisiológica (con los trayectos, la actividad eléctrica integrada y los cortes del atlas) o sólo sobre los gráficos de los trayectos y la actividad eléctrica integrada (sin la incongruencia aparente generada por la inclusión de los cortes del atlas neuroanatómico, ya comentada).

Resultados

El software NDRS-6.0 ha sido empleado en el mismo CIREN (en Cuba) desde 1993 en sus diferentes versiones antiguas y desde el 2008 en su versión actual con resultados satisfactorios. También ha sido usado con resultados igualmente satisfactorios en España desde 1996 y en Chile desde el 2001.

En total, con este software hasta el momento ya se han realizado más de 1000 procedimientos estereotácticos terapéuticos (entre ellos, Vim-talamotomías, palidotomías, subtalamotomías, implantes de electrodos de estimulación cerebral profunda e implantes de células madre) para diversas patologías (enfermedad de Parkinson, distonías, temblores esenciales y otros

trastornos del movimiento, temblores por esclerosis múltiple, accidentes cerebro-vasculares en el estriado y dolor).^{11,25,30-36}

La interfaz de usuario del NDRS-6.0 es fundamentalmente gráfica y semejante a la de los demás programas que funcionan sobre la plataforma Windows® de Microsoft® (figura 2) y tiene las siguientes características:

- se puede trabajar con múltiples ventanas superpuestas (cuando es necesario);
- tiene botones virtuales sobre la pantalla,
- barra de menú de opciones (con texto e iconos gráficos para cada una de las funciones u opciones),
- menú desplegable de opciones (igualmente, con texto e iconos gráficos),
- barras de herramientas (con conjuntos de botones virtuales, con predominio de iconos gráficos),
- barra de estado (para mantener informado al usuario en todo momento sobre la tarea que está desarrollando el programa),
- ventanas auxiliares de diálogo con el usuario (mostradas automáticamente para: informar al usuario sobre situaciones y posibles consecuencias específicas no críticas, hacer determinadas preguntas al usuario, pedir su confirmación antes de cumplir órdenes potencialmente críticas o que impliquen algún riesgo –precisamente, como medida de control de riesgos–, emitir alertas o advertencias –también como medida de control de riesgos ante posibles consecuencias o implicancias potencialmente críticas–, proporcionar reportes de error –como medida de control de riesgos cuando son detectados errores del usuario y como medida de control de tolerancia segura ante algún posible fallo del software–),
- barras de desplazamiento del contenido de las ventanas,
- cuadros de edición de texto alfanumérico,
- cuadros de edición y/o selección de texto u opciones para que decida el usuario,
- cuadros o ventanas superpuestas seleccionables por sus respectivas pestañas de carpeta,
- pequeñas ventanas automáticas indicativas de funciones u aclaraciones,
- ventanas independientes de ayuda al usuario con texto, hipertextos, imágenes ilustrativas, etc. (se puede tener acceso a toda la información concerniente a la descripción del producto y al manual de usuario) y
- amplia funcionalidad del ratón (*mouse*) de la PC y el puntero para situar y mover cursores de análisis por la pantalla, seleccionar ventanas, opciones, accionar botones virtuales, etc.

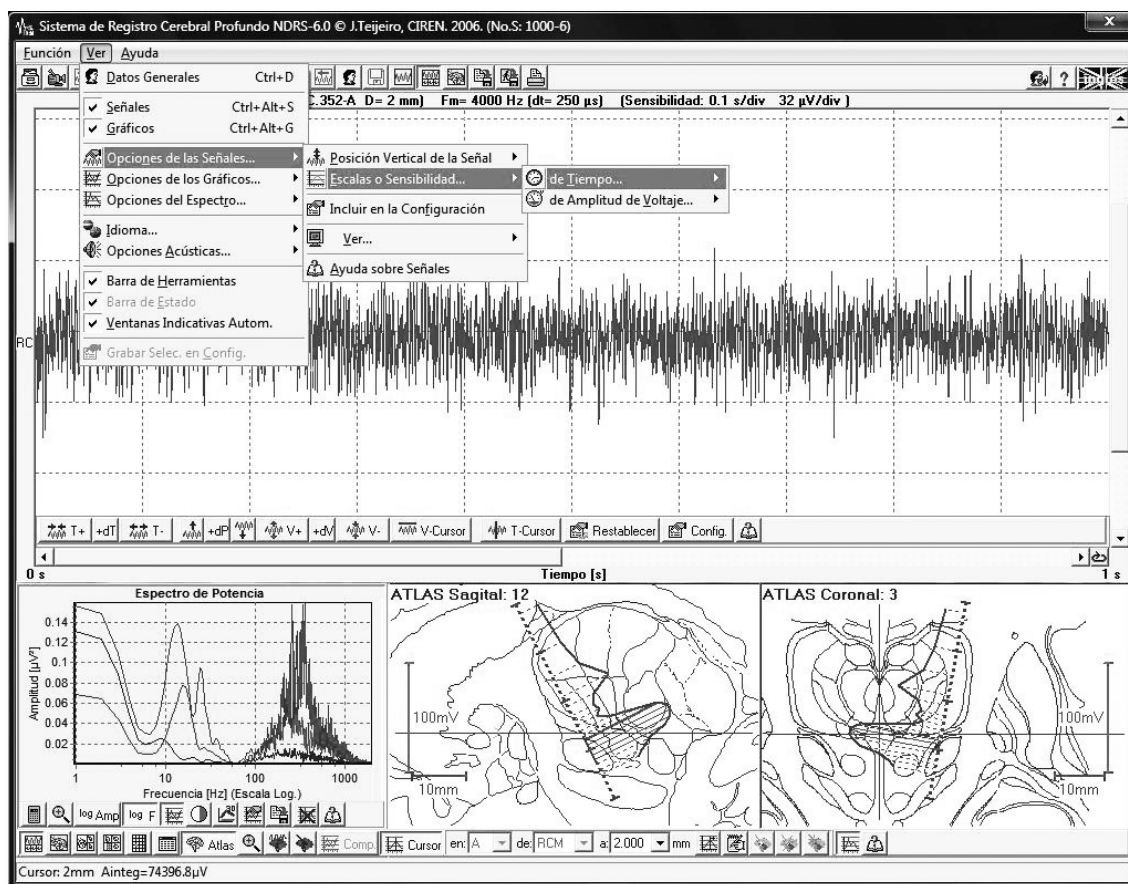


Figura 2. Ventana principal del NDRS-6.0 que permite la visualización simultánea de señales y gráficos con sus respectivas barras de herramientas específicas desplegadas debajo de cada uno; en el borde superior izquierdo se encuentra la barra del menú de opciones principales (con uno de sus menús desplegado, en este caso el menú de “Ver”: “Ver” → “Opciones de las Señales” → “Escalas o Sensibilidad”), debajo de ella aparece la barra principal de herramientas y en el borde inferior de la ventana la barra de estado.

Además, para efectos de proporcionar facilidades y comodidad al usuario, se ha hecho posible que una misma función del NDRS-6.0 pueda ser invocada u ordenada de diferentes formas redundantes, según sus preferencias:

- barra de menú de opciones,
 - menú desplegable de opciones,
 - botones de las barras de herramientas,
 - teclas aceleradoras de cada una de las opciones de los menús desplegables (con información visual de ellas en el propio texto del menú),
 - teclas de funciones o comandos (con información visual junto al propio texto de los menús desplegables de opciones y en algunas ventanas automáticas indicativas de los botones de las barras de herramientas).
- mensajes verbales acústicos (para sustituir de forma automática la rutinaria comunicación del operador del NDRS-6.0 con el neurocirujano que desplaza el electrodo de registro, informándole a este último si ya se han grabado o no las muestras de las señales en cada punto del trayecto del electrodo para que, en consecuencia, continúe o no desplazando el electrodo) y
 - sonidos cortos de alerta diferenciada (para llamar la atención del usuario ante determinadas situaciones).

Con el NDRS-6.0 se ha obtenido además un sistema flexible, capaz de adaptarse al hardware disponible para la adquisición y acondicionamiento (amplificación y filtrado) previos de las señales así como a las necesidades y preferencias de trabajo de cada usuario, mediante la modificación personalizada de la configuración de trabajo del software. Esto incluye la posibilidad de modificar fundamentalmente:

- los datos de entrada que definen las condiciones internas y externas de trabajo del NDRS-6.0 (características de la interfaz de usuario, marco

o sistema estereotático usado, tipo de cirugía, blanco quirúrgico, tipo de electrodos de registro eléctrico, rango de salida de los amplificadores empleados, número de canales o señales que serán registradas simultáneamente, frecuencia de muestreo digital, tamaño de las muestras de las señales registradas que serán grabadas y procesadas, etc.),

- las propuestas automáticas por defecto para múltiples datos de entrada (para evitar su definición reiterada),
- las opciones predefinidas de selección para algunos de los datos de entrada (para evitar errores y no homogeneidades y mayor comodidad y rapidez de operación del software) y
- los textos y la asignación de teclas de función o comandos para la edición automática de los textos de identificación de las estructuras cerebrales y de recogida de datos de las observaciones (de otra forma, el usuario tendría que escribir de manera reiterada textos largos).

El NDRS-6.0 cuenta con un sistema de protección interna y los controles de riesgo necesarios que le permiten, además:

- evitar el uso de copias ilegales del mismo por personal no autorizado (o al menos sin la correspondiente llave de protección por hardware conectada a la PC),
- su uso exclusivamente a cargo de los usuarios previamente autorizados e identificados con su contraseña de acceso personal y con diferentes niveles de acceso a la información, recursos y funciones del NDRS, de acuerdo a la responsabilidad y autorización previas de cada uno,
- verificar inicialmente la consistencia interna del programa ejecutable y su instalación (estructura de carpetas de trabajo en el disco, ficheros auxiliares y de datos de entrada, etc.) para evitar así su trabajo si hubiese posibles adulteraciones intencionadas o no del mismo,
- ser capaz de reconocer violaciones de las condiciones de sintaxis en las entradas de datos del usuario,
- comprobar automáticamente (en todos los casos posibles) si las entradas de datos son o no plausibles (es decir, definidas, válidas, permisibles y sin contradicción incluso teórica con otros datos previamente definidos) y
- no procesar como entradas permisibles aquellas reconocidas como erróneas o indefinidas.

En cuanto a sus funciones o herramientas de trabajo, el NDRS-6.0 permite convertir la PC en un osciloscopio digital multicanal de señales, pues pueden ser registradas y visualizadas en tiempo real en la pantalla de la PC hasta cuatro independientes y simultáneamente recogidas.

El software controla el proceso de digitalización de las señales con la tarjeta ADC (con una resolución de 12 bits y una frecuencia de muestreo digital seleccionable entre 200 Hz y 10 kHz o su inverso, el período de muestreo, entre 5 ms y 100 μ s respectivamente) y recoge en su memoria los valores de amplitud y los muestra en la pantalla simultáneamente con las escalas o sensibilidades gráficas de tiempo y amplitud seleccionadas por el usuario en cada momento, con una interpolación lineal automática entre los sucesivos valores de amplitud digitalizados para simular así la continuidad de cada señal digital (figura 3).

La resolución de 12 bits de la tarjeta ADC empleada permite diferenciar hasta 4096 valores distintos de amplitud de las señales registradas y digitalizadas, por lo que en uno de los rangos de trabajo más comúnmente empleado (el rango de amplitud de las señales es de ± 500 microvoltios [μ V]; con un amplificador de ± 5 voltios de salida se puede obtener una ganancia de 10000 veces) el máximo error de cuantificación digital (o resolución de amplitud) que se obtiene es de $\pm 0,1 \mu$ V. Por otra parte, la máxima frecuencia de muestreo digital de 10 kHz permite analizar señales con componentes de frecuencia de hasta 5 kHz como máximo (por el teorema de muestreo digital)^{18,19,37} o de algo más de 3kHz, según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Electroencefalografía para el registro digital de datos neurofisiológicos.³⁸

También se pueden recoger otros datos, como la ganancia del amplificador y los cortes de frecuencia utilizados en los filtros, el tipo de electrodo empleado en cada caso, etc. (aunque el hardware correspondiente no es controlado por el NDRS); de este modo, los controles de riesgo implementados en el software también pueden verificar automáticamente los valores de los mismos y al menos alertar al personal sobre cualquier aparente error técnico o contradicción entre ellos (p. ej., la no correspondencia mínima necesaria entre el corte del filtro *antialiasing*^{*2} y la frecuencia de muestreo o digitalización seleccionada).^{18,19,37,38}

El NDRS-6.0 también permite convertir la PC en un símil de un polígrafo de alta velocidad y/o en una grabadora sensible multicanal de señales con un osciloscopio de visualización acoplado, ya que para el análisis fuera de línea en pantalla el NDRS-6.0 puede retener en la memoria RAM dinámica de la PC muestras de 100 a 65535 valores digitales de cada una de las señales independientes, registradas

^{*2} Filtro *antialiasing*: Filtro de frecuencias necesario para atenuar previamente los componentes de frecuencia mayores al menos que la mitad del valor de la frecuencia de muestreo con el que será digitalizada una señal analógica, para evitar así la aparición de falsos componentes de una aparente aún mayor frecuencia en la señal una vez digitalizada.³⁸

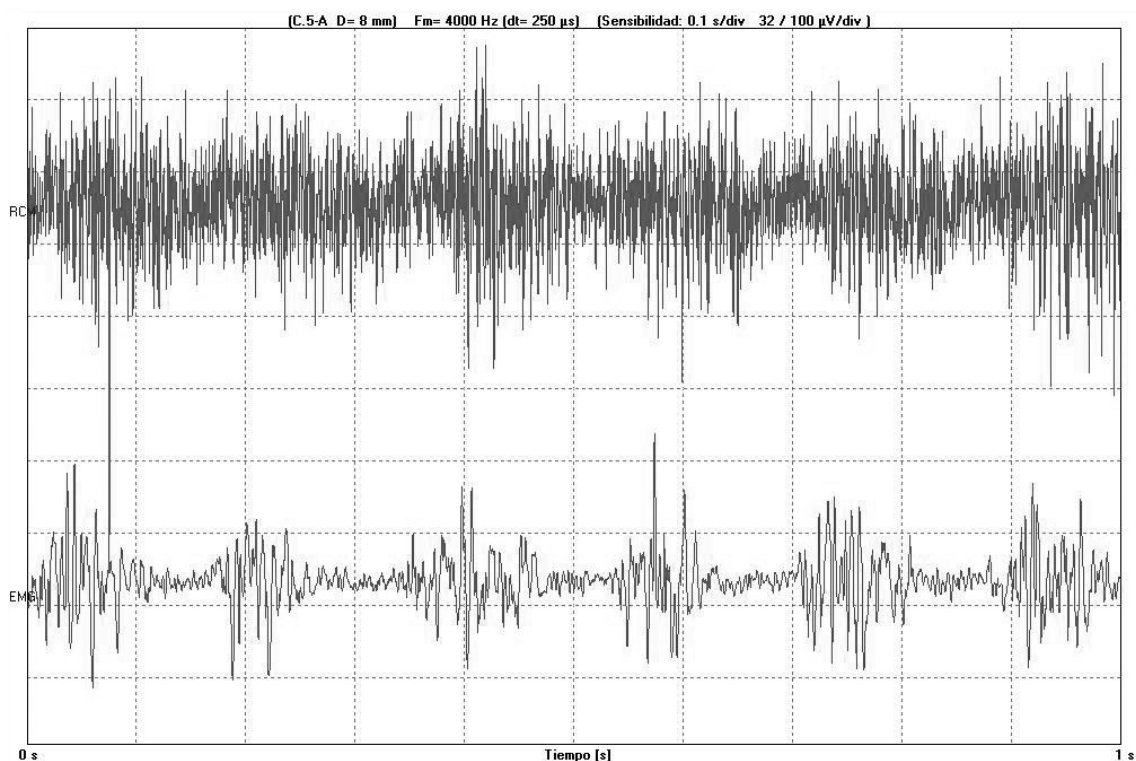


Figura 3. Muestras de dos señales simultáneas registradas y visualizadas con el NDRS-6.0 con diferentes escalas o sensibilidades gráficas de amplitud (32 y 100 $\mu\text{V}/\text{div}$ respectivamente) y una sensibilidad de 0,1 segundo/división (que implica un tamaño o duración de 1 segundo en toda la pantalla). En la parte superior se observa el registro cerebral profundo multiunitario (RCM) en un punto específico del núcleo ventral intermedio (Vim) del tálamo; debajo, un electromiograma (EMG) simultáneo del brazo contralateral con temblor del paciente, que tiene la enfermedad de Parkinson (obsérvese la correlación en el tiempo entre las descargas más amplias de ambas señales, provocadas por el temblor).

simultáneamente (lo cual significa como máximo hasta algo más de 5 minutos o 6 segundos de muestras de cada una de las señales, si el período de muestreo digital empleado es de 5 milisegundos o 100 microsegundos respectivamente). Las muestras retenidas de las señales pueden entonces ser visualizadas y analizadas en la pantalla repetidas veces y/o durante todo el tiempo necesario, tanto fragmento a fragmento (según la escala o sensibilidad gráfica de tiempo fijada en la pantalla por el usuario cada vez) como en su desplazamiento horizontal automático continuo por la pantalla. Con el objetivo de facilitar el análisis fuera de línea de las muestras de las señales así visualizadas, el NDRS-6.0 brinda al usuario la posibilidad de habilitar juegos de cursores tanto en el eje de la amplitud de voltaje (con reportes de la amplitud de cada señal por separado) como en el del tiempo, reportando automáticamente en ambos casos la posición de cada cursor activo y la separación entre ellos (y su inverso, la frecuencia, en el caso del par de cursores de tiempo; figura 4).

Las muestras de cada una de las señales registradas, luego de su inspección y análisis por el usuario,

pueden ser grabadas definitivamente en el disco duro de la PC para su posterior procesamiento, como constancia del proceder quirúrgico y para el estudio retrospectivo posterior de los casos así acumulados.

Otras informaciones, como la posición espacial del punto de registro de las señales dentro del cerebro, la identificación de las estructuras cerebrales electrofisiológicamente localizadas y las respuestas a los distintos tipos de estimulación exploratoria (somatoestésica, eléctrica, fónica, farmacológica, etc.) aplicados sobre el paciente,¹¹ también pueden ser recogidas con el software y grabadas junto a las muestras correspondientes de las señales y el momento exacto del inicio de su registro según el reporte automático del reloj interno de la PC.

Para el procesamiento fuera de línea de las muestras grabadas, el NDRS también puede convertir la PC en un símil de un multianalizador de señales con su correspondiente graficador de funciones, pues la versión 6.0 permite realizar el cálculo automático de la *actividad eléctrica integrada* de cada una de las

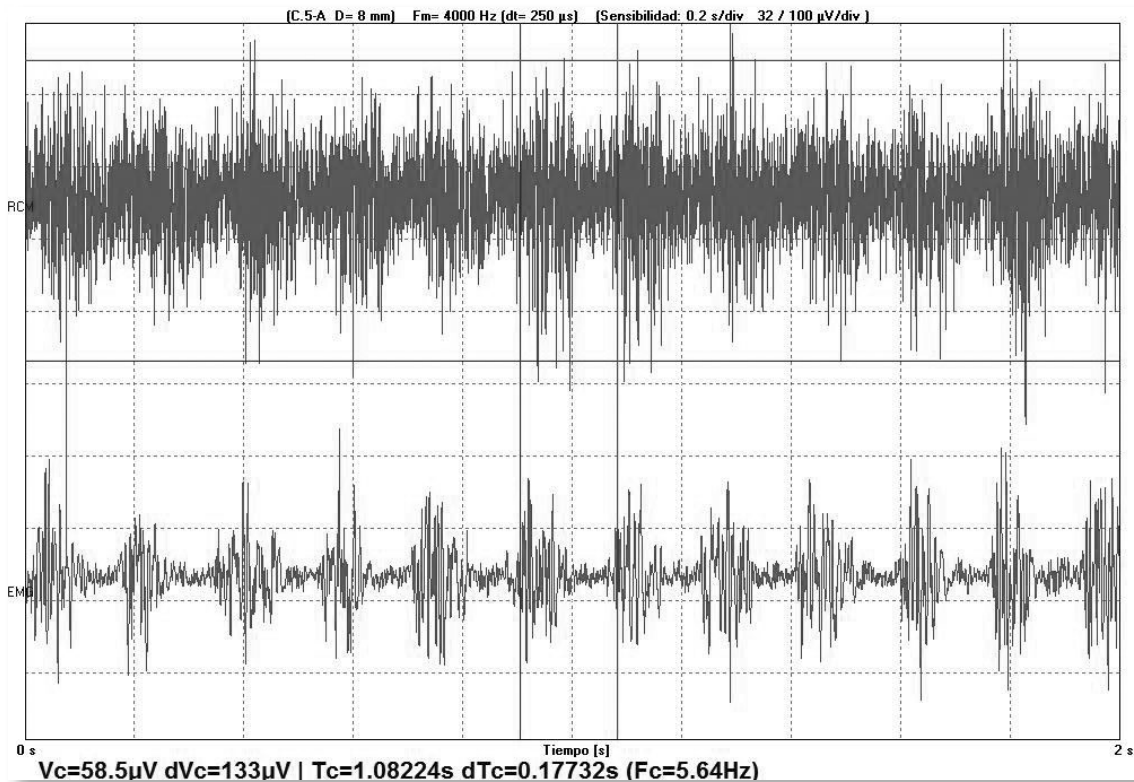


Figura 4. Ejemplo de análisis fuera de línea con el NDRS-6.0 de toda la muestra de 2 segundos de duración (con una sensibilidad de 0,2 s/div) de cada una de las señales de la figura 3, con la ayuda aquí de cursores de amplitud y tiempo (pares de líneas continuas horizontales y verticales respectivamente) y los respectivos reportes de valores (en el margen inferior). Obsérvese que en el mismo lapso delimitado por el par de cursores verticales (de tiempo) en que se registra el temblor del brazo del paciente (EMG, electromiograma) con una frecuencia de 5,64 Hz, simultáneamente se registran las descargas eléctricas de las neuronas (RCM, registro cerebral profundo multiunitario) que se producen en un punto específico del núcleo Vim contralateral del paciente.

muestras grabadas^{13,29} así como de su **función de densidad autoespectral de potencia** para el análisis de sus espectros de frecuencias.²⁶⁻²⁸ Estos espectros pueden ser calculados con diferentes grados de promedio y suavidad (aplicando o no una ventana Hanning convencional, con un ancho de banda también seleccionable) a partir de fragmentos sucesivos de una misma muestra y/o de varias muestras sucesivas de una misma señal y los resultados son mostrados directamente de manera automática en la pantalla de la PC con algunas posibilidades gráficas para escoger, como cambios de escala, cursor, visualización de varios espectros simultáneos para su análisis comparativo, etc. (figura 5).

El cálculo automático que efectúa el NDRS-6.0 de la actividad eléctrica integrada de cada una de las muestras grabadas también permite mostrar directamente su comportamiento espacial a lo largo del trayecto del electrodo de registro cerebral profundo en la exploración electrofisiológica sobre la representación gráfica bidimensional (2D) de su posición espacial respecto a puntos anatómicos cerebrales

de referencia (CA y CP) en vistas sagital, coronal y/o axial del respectivo plano inclinado del trayecto (figuras 6 y 7).

Se puede generar una representación gráfica de este tipo para cada trayecto del electrodo de registro por separado o para un grupo de ellos (hasta 15) sucesivamente explorados para facilitar el análisis comparativo entre ellos y en conjunto (figura 8). De manera opcional, la diferencia espacial entre los trayectos puede ser suprimida temporalmente por el NDRS para facilitar la comparación sólo de la amplitud de la actividad eléctrica integrada de los diferentes trayectos. También se brindan otras facilidades como el desplazamiento de un cursor sobre las representaciones gráficas de los trayectos y el comportamiento espacial de la actividad eléctrica integrada (con los correspondientes reportes de los valores de distancia y posición espacial, la identificación de las estructuras cerebrales y/u las observaciones previamente recogidas en cada punto del registro eléctrico a lo largo de cada trayecto), cambios en las escalas espacial y de amplitud, etc.

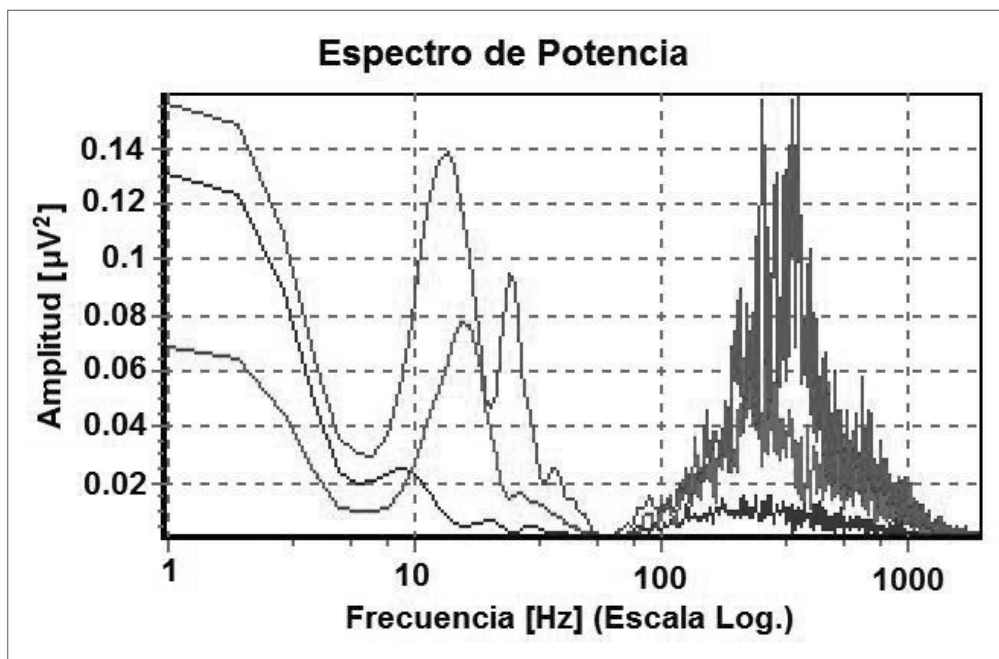


Figura 5. Espectros calculados por el NDRS-6.0 de tres muestras sucesivas grabadas de las señales cerebrales multiunitarias registradas conforme el electrodo iba ingresando progresivamente al núcleo subtalámico de un paciente con enfermedad de Parkinson (sin los efectos del medicamento dopaminérgico durante toda la cirugía). Nótese que con la ayuda de la escala logarítmica empleada en el eje de frecuencias se visualiza el marcado incremento de la amplitud de cada espectro sucesivo en el rango de frecuencias “beta” (10-30 Hz).⁴¹

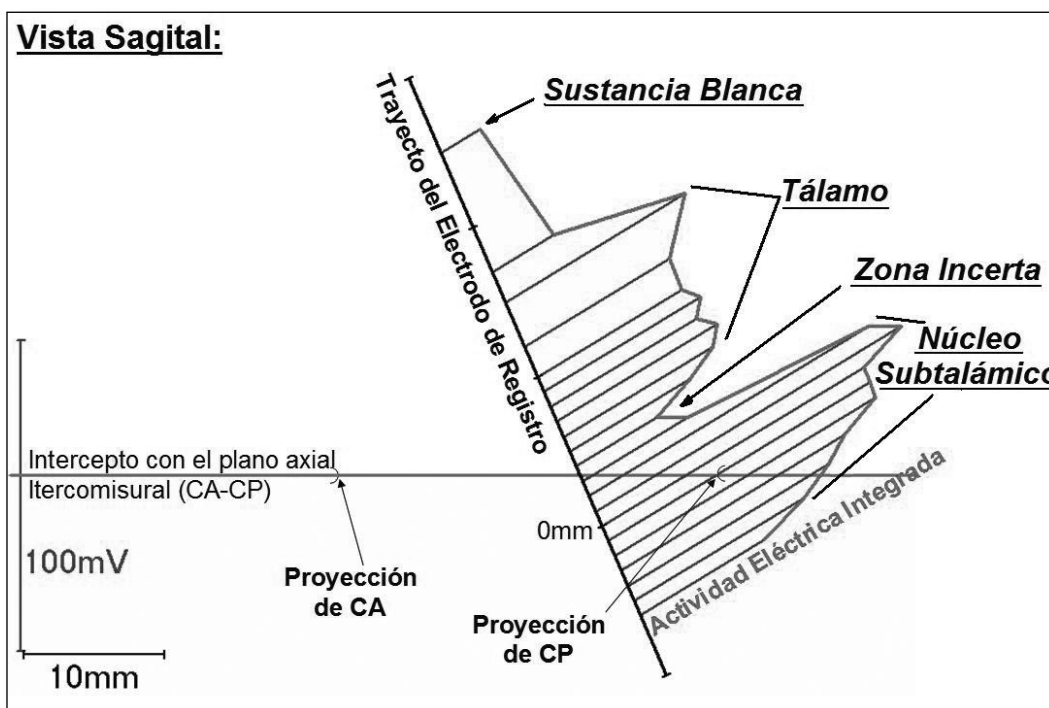


Figura 6. Esquema de la representación 2D realizada por el NDRS-6.0 en vista sagital respecto al plano axial intercomisural o CA-CP (línea horizontal) de un **trayecto intracerebral** (línea inclinada) del electrodo de registro eléctrico en una subtalantomía. Sobre este trayecto se grafica el comportamiento espacial de la **actividad eléctrica integrada** de las muestras grabadas de las señales cerebrales registradas en cada punto explorado a lo largo del trayecto. Obsérvese la identificación de las diferentes estructuras cerebrales a lo largo del trayecto: sustancia blanca, tálamo, zona incierta y núcleo subtalámico. Los segmentos vertical y horizontal en el margen inferior izquierdo del gráfico señalan las escalas de amplitud de voltaje y distancia (o posición espacial) respectivamente.

El NDRS-6.0 puede mostrar automáticamente estos gráficos que representan la posición espacial de los trayectos explorados por el electrodo de registro cerebral profundo y la actividad eléctrica integrada sobre cada uno de ellos, superpuestos simultáneamente con la información anatómica disponible (cortes sagitales, coronales y axiales a 7° del plano axial CA-CP de la versión digitalizada del atlas anatómico cerebral, automáticamente adaptado o escalado según la distancia desde el plano CA-CP de cada paciente) que mejor corresponda espacialmente a cada punto, para facilitar así un correcto análisis de la correlación anatomofisiológica realizado por el personal médico (figuras 7 al 9).^{11,23,24} Por lo tanto, el usuario al mover un cursor a lo largo del trayecto explorado puede analizarlo punto por punto.

Se pueden superponer varios gráficos de la actividad eléctrica integrada correspondientes a diferentes trayectos explorados en un mismo paciente, incluyendo los respectivos cortes del atlas anatómico cerebral y la señalización del intercepto con cada uno de ellos de cada uno de los trayectos, para facilitar así el análisis conjunto

de su correlación anatomofisiológica (figuras 8 y 9). El NDRS-6.0 también puede calcular y reportar numérica y gráficamente (con su proyección ortogonal sobre la representación milimetrada del plano axial intercomisural) la posición espacial relativa (lateralidad, postero-anterioridad y supero-inferioridad) del punto de interés explorado de cada trayecto inclinado del electrodo respecto al punto medio intercomisural y la comisura posterior o CP (figura 8).

Como ya se mencionó, el NDRS-6.0 también puede señalar directamente sobre estos gráficos la ubicación espacial y la extensión o alcance del posible efecto de cada procedimiento terapéutico (lesión, implante de electrodo para estimulación cerebral profunda o implante de células madre) planificado por el personal médico; p. ej., en el mismo plano del eje longitudinal del electrodo de lesión se puede graficar el contorno externo del área que resultaría lesionada. De este modo, en la PC se puede efectuar la simulación del resultado de las diferentes opciones, el análisis y la selección final de la más óptima en cada caso, antes de ejecutarla dentro del cerebro del paciente (figura 9).

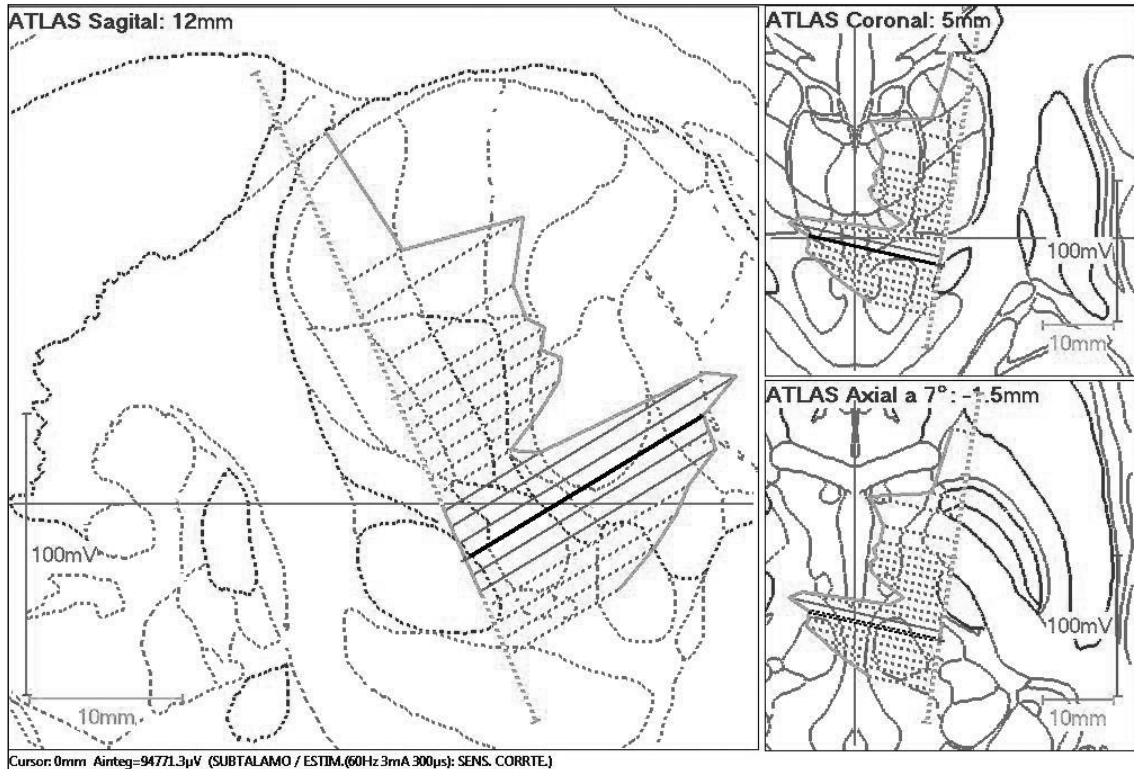


Figura 7. Gráfico generado por el NDRS-6.0 del comportamiento espacial de la **actividad eléctrica integrada** del trayecto representado en la figura 6 en los tres planos ortogonales, con la superposición de los respectivos cortes del atlas anatómico cerebral (sagital, coronal y axial a 7° del plano intercomisural) más próximos al punto del trayecto en donde está ubicado el cursor en ese momento (señalizado con un trazo más grueso en la ordenada correspondiente del gráfico de la **actividad eléctrica integrada**).

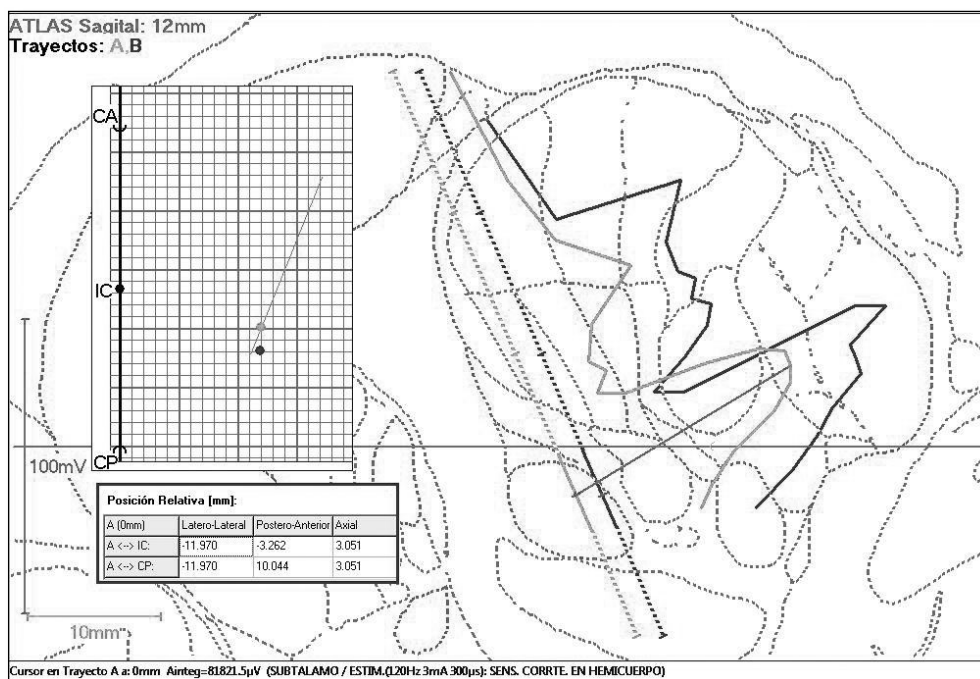


Figura 8. Gráfico generado por el NDRS-6.0 del comportamiento espacial de la **actividad eléctrica integrada** de dos trayectos explorados en una misma cirugía (incluyendo el representado en las figuras 6 y 7), con la superposición del corte sagital del atlas anatómico más próximo al punto del trayecto en donde está ubicado el cursor en ese momento (señalizado por la única ordenada mostrada de los gráficos de las **actividades eléctricas integradas**), las proyecciones del trayecto A con el mencionado punto y del punto de referencia del otro trayecto (B) sobre la representación milimetrada del plano axial intercomisural (CA-CP) y el reporte numérico (tabla inferior) de la posición relativa del punto seleccionado con el cursor respecto al punto medio intercomisural (IC) y a la CP

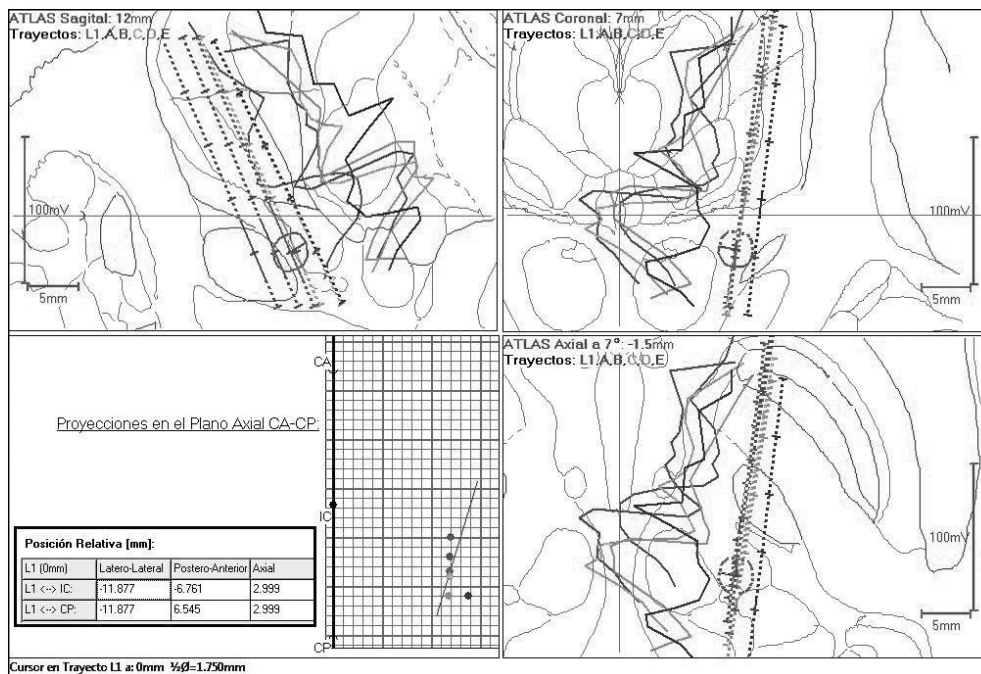


Figura 9. Gráfico generado por el NDRS-6.0 del comportamiento espacial de la **actividad eléctrica integrada** de todos los trayectos explorados durante una subtalantomía (incluyendo los dos representados en la figura 8), la propuesta del punto en donde se efectuaría la lesión (con la representación de su contorno estimado, de forma casi circular en este caso, alrededor del trayecto del electrodo de lesión, L1), la superposición de los cortes en los tres planos del atlas anatómico cerebral más próximos al centro de este volumen (señalizado con el cursor en forma de radio) y las proyecciones de los puntos de referencia de los trayectos sobre la representación milimetrada del plano axial intercomisural (CA-CP) y la tabla con el reporte de la posición relativa del punto seleccionado con el cursor (L1).

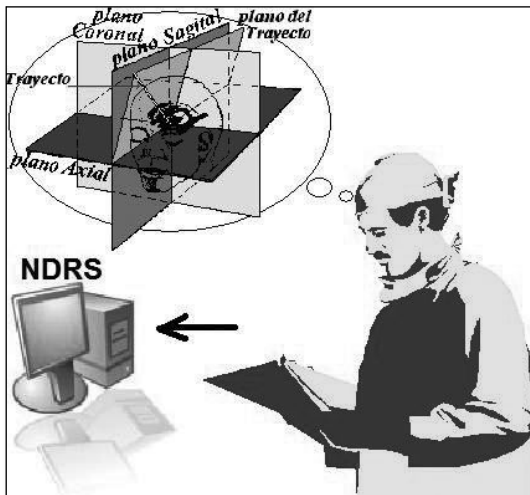


Figura 10. Representación esquemática del proceso en el cual se sustituye el análisis mental y manual aproximado que realiza el personal médico por método computarizado empleando el programa NDRS.

El NDRS-6.0 proporciona diferentes facilidades y herramientas automatizadas para la posterior búsqueda rápida de toda la información grabada y almacenada; se puede localizar la información de pacientes, cirugías, trayectos del accionar terapéutico final, trayectos explorados electrofisiológicamente, muestras de señales y toda la información registrada en cualquiera de los puntos. La localización de dicha información puede ser realizada manualmente por el usuario o automáticamente según los criterios de búsqueda definidos por el usuario. Los trayectos pueden ser seleccionados visualmente o de un listado de todos los realizados en una determinada cirugía previamente localizada. La búsqueda y visualización automática de cada una de las muestras grabadas de las señales registradas puede ser solicitada directamente con la ayuda de un cursor sobre la representación gráfica de cada trayecto explorado o desde un listado (del orden consecutivo de registro o de las distancias medidas al punto de referencia del trayecto) de todos los puntos explorados en un determinado trayecto de una determinada cirugía previamente localizada.

Las muestras de las señales registradas también pueden ser exportadas por el NDRS en ficheros con formato de texto estándar para su uso en otros sistemas de procesamiento de señales que se tengan disponibles. Cualquiera de los gráficos o imágenes en pantalla con las muestras de las señales registradas del NDRS también puede ser grabado por el programa en el disco de la PC en ficheros con formatos gráficos estándares para su exportación hacia sistemas convencionales de procesamiento gráfico y de texto (p. ej., los gráficos

3, 4 y 6 al 9). Si la PC cuenta con una impresora instalada, el NDRS puede realizar reportes impresos con la principal información registrada, que puede incluir copias de cualquiera de los gráficos o de las imágenes con las muestras tomadas de las señales registradas, visualizadas en ese momento en la pantalla o previamente exportados al disco duro de la PC. Además, el NDRS-6.0 permite el uso racional de los recursos humanos y materiales (software, hardware, etc.) en relación con su nivel de ejecución, bajo las condiciones establecidas. A diferencia de todo el complejo equipamiento electrónico de registro y procesamiento analógico de señales que el NDRS permite sustituir con una PC, este sólo requiere de un único operador.

Las exigencias de software y hardware necesarios para la configuración del sistema operativo y la PC de soporte realmente son muy modestas y completamente convencionales en la actualidad gracias, por ejemplo, al uso óptimo de los recursos del microprocesador central (CPU), la memoria RAM y el disco duro de la PC, mediante el diseño modular y la programación orientada a eventos y objetos del NDRS 6.0, el empleo de formatos binarios para la grabación de información en el disco y la compactación o compresión automática de la base de datos acumulados, así como la limpieza también automática del disco de las copias temporales de los ficheros ya compactados. El uso de otros materiales (papel y tinta para impresoras, discos para copias de salvaguarda o *backup*, etc.) son opcionales y, de ser empleados por el usuario, el programa automáticamente tiende a inducir también su uso racional (por ejemplo, para la impresión de imágenes de los gráficos y señales, usualmente con fondos negros para mayor contraste en la pantalla de la PC, el NDRS-6.0 automáticamente propone la inversión del color del fondo de las mismas con blanco para poder economizar así la tinta de la impresora).

Los tiempos de procesamiento y respuesta del software NDRS-6.0 también son los mínimos posibles, con una adecuada velocidad de ejecución de sus funciones bajo las condiciones establecidas. El método empleado para la programación orientada a eventos permite que por su diseño las diferentes partes de su algoritmo sólo sean invocadas o ejecutadas como respuesta a cada mensaje, acción u orden del usuario, sistema operativo o hardware directamente relacionado con el programa (llamado precisamente "de eventos") y se ha procurado que esa parte correspondiente del algoritmo pueda ser ejecutada en el menor tiempo posible para que el

programa pueda volver a estar listo para dar respuesta inmediata a cualquier otro nuevo "evento". Esto lógicamente se ha logrado también con un óptimo diseño y programación de cada uno de los algoritmos que forman todo el software, además de la optimización automática del código ofrecido por el propio compilador usado para crear el programa ejecutable del NDRS-6.0.

De acuerdo a los reportes automáticos del propio NDRS (según el reloj interno de la PC) del tiempo transcurrido en minutos [min] entre la grabación del primero y el último de los registros (o muestras de señales) a lo largo de cada trayecto del electrodo de registro de la actividad cerebral multiunitaria, en un total de 792 Vim-talamotomías, palidotomías y subtalamotomías realizadas sólo en el CIREN desde 1993 hasta el 2009, el tiempo total necesario para la exploración electrofisiológica multiunitaria con el NDRS fue en promedio algo menos de 15 minutos por trayecto, con un promedio de 20 muestras de 2 segundos de duración (de las señales registradas, grabadas y procesadas) por trayecto y 4 trayectos por cirugía (Tabla 1). Téngase en cuenta que para este estudio preliminar se consideraron absolutamente todos los casos en los que se registraron las señales y se grabaron muestras de 2 segundos de duración (que es lo usual) en estos tres tipos de cirugías, sin excluir ninguna de ellas aunque hubiesen tenido trayectos fallidos (sin la localización electrofisiológica del blanco quirúrgico buscado) o el término de la exploración de alguno de ellos ocasionalmente se hubiese retrasado debido a la necesidad de sustituir electrodos, cables, conectores, etc., corregir datos de entrada, de manera excepcional realizar una exploración somatoestésica simultánea del paciente o a causa de la menor destreza de los usuarios principiantes (operadores directos del software o demás miembros del personal médico), etc.

Discusión

Aunque el NDRS fue el primer producto reportado a nivel internacional que aplicó la tecnología digital al registro cerebral profundo en la neurocirugía estereotáctica funcional para trastornos del movimiento, se cuenta con muchos años de experiencia de aplicación satisfactoria de esta una tecnología en muchas otras ramas,¹⁹ e incluso también ha sido empleada para los registros electroencefalográficos externos.³⁸ También las PC actuales y sus más modernas plataformas de software o sistemas operativos (el soporte de hardware y software del NDRS) han alcanzado una creciente madurez tecnológica y fiabilidad de trabajo y logrado un vertiginoso desarrollo y extensa difusión a nivel internacional (incluyendo también su aplicación en los registros electroencefalográficos externos).^{39,40} Por su parte, cada nueva versión del software NDRS ha sido elaborada sobre la base de su versión precedente, incorporando siempre en ella la mayor cantidad de especificaciones, diseños y módulos ya probados de las versiones precedentes. A la versión 5.3 del NDRS, que precedió a la actual 6.0, ya la antecedían más de 10 versiones previas diferentes; en consecuencia, desde 1993 el NDRS ha acumulado muchos años de experiencia de uso ininterrumpido, incluso en varios países en donde ha demostrado en la práctica poseer además una alta fiabilidad de trabajo.

Adicionalmente, la experiencia práctica del autor y fabricante del NDRS, también como primer usuario de cada versión del producto en el CIREN durante varios años ininterrumpidamente, ha brindado la ventaja de una retroalimentación directa y propia sobre las necesidades prácticas de este tipo de aplicación al diseñarse su propia herramienta automatizada de trabajo. Por ello, se ha logrado un producto altamente competitivo en cuanto a

Tipo Cirugía	# Cirugías	Valores Promedios			
		#Tray./ Cirugía	#Registros de 2s/Tray.	Tiempo/ Tray. [min.]	Tiempo/Cirug. [min.]
Vim-Talamotomías	105	2,8	24	22,9	64,1
Palidotomías	403	3,7	20	12,5	46,3
Subtalamotomías	284	5,4	16	7,5	40,5
Total	792	4	20	14,3	50,3

Tabla 1. Procedimientos neuroquirúrgicos estereotácticos funcionales realizados en el CIREN desde 1993 con el NDRS, cantidad promedio de trayectos explorados con el electrodo de registro cerebral profundo multiunitario por cirugía (#Tray./Cirugía), de registros o muestras grabadas de 2 segundos de duración de las señales registradas, grabadas y procesadas por trayecto (#Registros de 2s/Tray.) y tiempo empleado en la exploración electrofisiológica por trayecto (Tiempo/Tray.) y por cirugía (Tiempo/Cirug.).

eficiencia, facilidad y rapidez de uso, orientado específicamente para este tipo de aplicaciones, e incluso con cierta automatización de las rutinas normales de trabajo. A todo esto se une también el cumplimiento riguroso y documentado de todo un conjunto de normas internacionales ISO/IEC de calidad y seguridad a todo el ciclo de vida del NDRS-6.0 en particular (desde su propia concepción, diseño, programación, verificación y validación).

La interfaz gráfica de usuario del NDRS-6.0, similar al de los programas que funcionan sobre la plataforma Windows® de Microsoft®, actualmente tan familiar para cualquier profesional (figura 2), le confieren una mayor facilidad de uso. La implementación de la redundancia de las formas posibles para ordenar muchas de las funciones y/o seleccionar las opciones de trabajo también es un factor que facilita su uso. Así, por ejemplo, mientras el uso de los menús de opciones puede resultar más fácil para los operadores principiantes, con el tiempo podrán pasar al empleo rápido de las teclas de funciones o comandos.

Todas las posibilidades de adecuación de la configuración de trabajo del NDRS-6.0 le otorgan una gran flexibilidad y compatibilidad con diferentes equipos (hardware), condiciones, ambientes y necesidades de trabajo, así como preferencias de los usuarios, permitiéndole incluso convertirse en un producto personalizado por cada uno de sus usuarios. Pero además, muchas de estas posibilidades de configuración no sólo facilitan y agilizan el trabajo de cada usuario en la definición de los datos de entrada, sino que también se constituyen en medidas de control de riesgo para evitar posibles errores del usuario en la definición reiterada u omisión de un dato, en la edición o en la definición de valores no válidos en cada caso. El sistema de protección interna diseñado también garantiza que el producto no trabaje con errores críticos para la seguridad en ninguna de sus funciones; asimismo, sirve de protección contra consecuencias serias de un error del usuario (siempre que esto pueda ser detectado por el software).

En cuanto a sus funciones o herramientas de trabajo, el NDRS-6.0 en su finalidad prevista permite registrar, visualizar, grabar y procesar señales eléctricas cerebrales profundas con una adecuada frecuencia de muestreo (hasta 10 kHz) y una aceptable resolución de amplitud de voltaje ($\pm 0,1 \mu V$, dentro de un rango de $\pm 500 \mu V$), de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Americana

de Electroencefalografía para el registro digital de datos neurofisiológicos.³⁸ Con estos valores se pueden analizar señales con componentes de frecuencia de hasta algo más de 3 kHz, lo que resulta suficiente para este tipo de aplicaciones,⁵ e incluso este límite es tres veces superior a lo que usualmente se requiere (p. ej., para el registro de la actividad multiunitaria se requiere sólo 1 kHz, con una frecuencia de muestreo de 4 kHz).¹¹

El NDRS-6.0 también incorpora un grupo de controles automáticos de riesgo para alertar al usuario ante posibles errores técnicos en la selección de los parámetros de trabajo del hardware que no está controlado por este software (p. ej., los amplificadores y filtros de señales empleados). Por otra parte, el registro y visualización simultáneos (en tiempo real) de las señales ofrece información fisiológica inmediata acerca de cada punto explorado a lo largo del trayecto del electrodo de registro dentro del cerebro del paciente, lo cual es de vital importancia para la selección del momento exacto para la toma de muestras representativas de las señales registradas, para su análisis y posible grabación y procesamiento; pero también, para que el neurocirujano pueda determinar si detiene o no el movimiento del electrodo dentro del cerebro del paciente con el propósito de realizar la exploración fisiológica en cada punto de interés. Para esto resulta útil la posibilidad de definir en cada momento las escalas o sensibilidades (de tiempo y amplitud de voltaje) de visualización de las señales que sean las más adecuadas para cada caso así como la opción de visualizar simultáneamente en la pantalla de la PC las señales que están siendo registradas y los gráficos del trayecto del electrodo de registro cerebral profundo con el comportamiento espacial de la actividad eléctrica integrada de la parte ya explorada (y procesada) del mismo y automáticamente superpuesto sobre los respectivos cortes del atlas más próximos al último punto registrado y procesado (que se asume como el de mayor interés en ese momento; figura 2).

La posibilidad de definir por separado la escala o sensibilidad de amplitud de cada una de las señales (o canales) simultáneamente registradas facilita la adecuada visualización y análisis simultáneos de señales bioeléctricas de diferente tipo o naturaleza, como los registros cerebrales profundos, los electromiogramas de las extremidades contralaterales del paciente (como ejemplos, las figuras 3 y 4) y los potenciales de campo local, independientemente de la ganancia fijada en su correspondiente amplificador para su adquisición.

El tamaño máximo de las muestras de cada una de las señales registradas permitido por el NDRS-6.0 (de algo más de 5 minutos o 6 segundos, si el período de muestreo digital empleado es de 5 milisegundos o 100 microsegundos respectivamente) para su inspección, análisis y posible grabación y procesamiento resulta más que suficiente para este tipo de señales de carácter bastante estacionario, cuyas oscilaciones más lentas de interés en general no bajan de los 2 ó 3 hercios (es decir, sus períodos de oscilación no son mayores de 0,5 segundos). Pero usualmente se utilizan (por ejemplo, para el registro de la actividad multiunitaria) muestras de señales de sólo 2 segundos de duración con un período de muestreo digital de 250 microsegundos, es decir, muestras de sólo 8000 valores digitales de cada una de las señales (menos de la octava parte de la cantidad máxima permitida por el software, 65535), y en la práctica se ha demostrado que estos 2 segundos no sólo son suficientes para el análisis de la actividad eléctrica integrada (figuras 6 al 9) sino que también, al parecer (de forma preliminar, pues aún no se ha concluido todo el estudio y está pendiente de publicación detallada), son suficientes para el estudio espectral del incremento de las llamadas "oscilaciones beta" (10-30 hercios; figura 5), cuya presencia ha sido reportada al efectuar sobre todo los registros de potenciales de campo local en el núcleo subtalámico y el globo pálido de los pacientes con enfermedad de Parkinson cuando están sin los efectos del fármaco dopaminérgico.^{16,41}

Las posibilidades brindadas por el NDRS-6.0 para la visualización y análisis fuera de línea (repetidas veces y/o durante todo el tiempo que sea necesario) de las muestras retenidas en la memoria RAM y/o grabadas previamente, tanto en su desplazamiento horizontal automático continuo por la pantalla como de manera estática fragmento a fragmento (según la escala o sensibilidad gráfica de tiempo fijada en la pantalla por el usuario en cada momento, figura 3, y con la ayuda de juegos de cursores y reportes de amplitud de voltaje, tiempo y frecuencia, figura 4), en la práctica han demostrado ser adecuadas para la inspección y selección de las muestras que serán grabadas y procesadas y también para que el personal médico pueda reconocer en las mismas la presencia de patrones conocidos de descargas neuronales espontáneas (sean de causas fisiológicas o fisiopatológicas) o evocadas (por las diferentes estimulaciones exploratorias simultáneas aplicadas sobre el paciente), que permitirán la identificación electrofisiológica de las estructuras y núcleos cerebrales y también de

sus circuitos neuronales componentes funcionales específicos.

Los gráficos generados y mostrados automáticamente por el NDRS-6.0, a lo largo de cada trayecto explorado con el electrodo de registro cerebral profundo, del comportamiento espacial de la actividad eléctrica integrada de cada una de las muestras grabadas de las señales registradas (figura 6) pueden facilitar al personal médico la identificación espacial del paso del electrodo a través de las diferentes estructuras y núcleos cerebrales electrofisiológicamente diferenciables. Esto está fehacientemente demostrado al menos en el caso del registro multiunitario,¹¹ en donde se permite además la estimación electrofisiológica transquirúrgica de la localización de los bordes de tales estructuras y núcleos cerebrales (figuras 6 al 9), lo que permitirá luego evaluar y decidir la mejor ubicación de la zona de extensión (o alcance) estimada del efecto terapéutico del procedimiento quirúrgico (lesión, implante de electrodo de estimulación cerebral profunda o implante de células madre).

A todo esto también contribuye el análisis de la correlación anatomofisiológica realizado por el personal médico que permite integrar tanto la información anatómica brindada por las imágenes disponibles del cerebro del paciente (TC y RMN) y los atlas anatómicos cerebrales (con la ubicación general esperada de los diferentes núcleos y estructuras cerebrales) como la información funcional obtenida mediante la exploración electrofisiológica profunda del cerebro del paciente; pero con la ayuda del NDRS, este análisis resulta mucho más cómodo, rápido, exacto y seguro al quedar sustituida la estimación aproximada, manual y mental que el personal médico efectúa de la correlación espacial de toda esta información disponible (figura 10), debido al cálculo y la representación gráfica directos (durante el propio acto quirúrgico), computarizados, casi instantáneos y con todo el rigor matemático y la exactitud del método vectorial de cálculo y representación gráfica diseñados, previamente validados, cuya eficacia ha quedado también demostrada en la práctica con los resultados posquirúrgicos favorables de los casos acumulados.^{32,33}

Si bien una representación gráfica tridimensional sería mucho más cercana a la realidad espacial, también puede resultar más compleja para su comprensión y no necesariamente facilitaría los

análisis comparativos necesarios de la información mostrada sobre cada uno de los trayectos con cada uno de los cortes anatómicos del atlas, que sí lo hacen las representaciones gráficas 2D generadas por el NDRS-6.0 por separado.

La opción de señalar en las representaciones gráficas 2D con trazos continuos los reales interceptos espaciales entre los planos espacialmente no coincidentes así como la opción de visualizar simultáneamente cada uno de estos gráficos 2D en los tres planos casi ortogonales entre ellos (sagital, coronal y axial a 7°; figura 8) contribuyen a solucionar sus limitaciones respecto a las representaciones 3D. No obstante, se prevé que en las futuras versiones del NDRS se retomará la opción adicional para representaciones 3D, que sí lo tenían las versiones anteriores,²³ pero que por razones prácticas fue excluida de la actual versión.

La opción que proporciona el NDRS-6.0 para mostrar gráfica y simultáneamente la posición espacial de varios trayectos diferentes del electrodo, explorados en un mismo paciente, junto con las correspondientes localizaciones electrofisiológicas de las estructuras cerebrales en cada uno de ellos y también la correlación anatomofisiológica punto a punto de cada trayecto y/o general de todos ellos (figura 9), permite la comparación entre ellos y su análisis conjunto, ayudando a evitar también falsas interpretaciones de la información de cada uno de ellos por separado. Además, al incorporar la representación gráfica de la ubicación espacial y extensión esperada del efecto planificado de cada procedimiento terapéutico (figura 9), se puede simular y analizar previamente en la PC las diferentes opciones y seleccionar finalmente aquella que pueda proporcionar los mejores efectos terapéuticos con la menor incidencia posible de efectos colaterales o adversos sobre cada uno de los pacientes.

El NDRS-6.0 también ha demostrado ser una herramienta útil, cómoda y rápida para el estudio retrospectivo de la experiencia acumulada a partir de los datos grabados durante las cirugías realizadas. Un ejemplo de ello es el estudio del tiempo total necesario para la exploración electrofisiológica multiunitaria con el NDRS en el CI-REN desde 1993 hasta el 2009, cuyos resultados preliminares son presentados en este trabajo a modo ilustrativo (tabla 1); estos pueden ser útiles para una retroalimentación muy importante para la seguridad, eficacia y desarrollo futuro de los

procedimientos quirúrgicos que se realizarán empleando este software, al permitir un nuevo análisis de la información conservada de todos los casos, incluyendo aquellos con mejor y peor evolución posquirúrgica, y/o la exportación de la información necesaria de cada caso para el estudio estadístico detallado de la casuística acumulada, la aplicación de otros tipos de procesamientos matemáticos a los datos (incluidas las señales registradas) y/o los correspondientes reportes científicos del personal médico. En este sentido, el hecho de que los datos y resultados numéricos o gráficos del procesamiento con el NDRS-6.0 se encuentren sobre un soporte computarizado y sean exportables, en formatos digitales estándares o compatibles internacionalmente, proporciona comodidad, rapidez, seguridad y exactitud.

Respecto a los resultados preliminares del estudio del tiempo total necesario para la exploración electrofisiológica multiunitaria por trayecto con el NDRS (tabla 1), podemos observar que:

Las **Vim-talamotomías** han sido los procedimientos quirúrgicos en los cuales se ha empleado más tiempo para realizar la exploración electrofisiológica (64,1 minutos en total y 22,9 minutos por trayecto), pese a que en promedio se exploraron menos trayectos por cirugía (2,8 trayectos); esto debido a que en este tipo de procedimientos es muy importante la exploración muy detallada de cada trayecto (en consecuencia, es mayor el número de muestras de las señales grabadas y procesadas por trayecto, 24) y además se efectúa la exploración somatoestésica también detallada del paciente en busca de las llamadas neuronas "cinestésicas", cuya actividad se correlaciona con el temblor contralateral del paciente, y la somatotopía del núcleo ventral intermedio del tálamo (Vim) y de su núcleo vecino posterior en el tálamo, aunque no se requiera entonces un mayor número de trayectos efectivos diferentes.

Durante las **palidotomías** en promedio se tuvo una cantidad de registros o muestras grabadas y procesadas por trayecto de las señales registradas semejante al promedio total y el tiempo empleado para la realizar la exploración electrofisiológica por trayecto fue parecido al promedio total (20 y 12,5 minutos respectivamente); de igual manera, el número de trayectos explorados por cirugía (3,7 trayectos) y duración de toda la exploración electrofisiológica por cirugía (46,3 minutos) fueron semejantes a los del promedio total. Si bien con

el registro de la actividad multiunitaria ya no es imprescindible una exploración tan detallada de cada núcleo o estructura a lo largo del trayecto, aún se requiere localizar el tracto óptico (mediante la estimulación fótica intermitente aplicada a los ojos del paciente), la lámina intermedia entre el globo pálido lateral o externo (GPe) y el medial o interno (GPi) y/o el paso del estriado al GPe y también la porción posterolateral del GPi, por lo que siempre se requiere más de un trayecto diferente.

En las **subtalantomías** con registro multiunitario es imprescindible, por el contrario, localizar sólo la entrada dorsal y la salida ventral del mismo núcleo subtalámico en cada trayecto (por tal razón la cantidad de muestras grabadas y procesadas por trayecto y el tiempo empleado para la exploración electrofisiológica por trayecto son menores que el promedio, 16 trayectos y 7,5 minutos respectivamente); pero se requiere explorar mayor número de trayectos por cirugía que en los demás tipos de procedimientos (5,4 trayectos) porque es necesario localizar las porciones anterior, posterior, medial y lateral del núcleo. Sin embargo, este el tipo de procedimiento con menor duración total en promedio de toda la exploración electrofisiológica (40,5 minutos).

Los valores promedios totales (incluyendo a los tres tipos de cirugías o procedimientos quirúrgicos) evidencian una alta eficiencia o rapidez en el registro y procesamiento de la **actividad multiunitaria** con el NDRS, pues sólo toma menos de 15 minutos por trayecto (con un promedio de 20 muestras de 2 segundos de duración grabadas y procesadas de las señales registradas por cirugía, 4 trayectos por cirugía y menos de una hora para toda la exploración electrofisiológica por cirugía), cifras que son significativamente menores respecto a los excesivos tiempos requeridos, por ejemplo, para el registro y procesamiento de la **actividad unitaria** por cada trayecto del electrodo.

Conclusiones

El software NDRS-6.0 permite convertir una PC convencional no sólo en un útil equipo de registro cerebral profundo para la neurocirugía estereotáctica y funcional (con una gran sustitución de equipamiento), sino también en una poderosa herramienta gráfica automática que brinda sus resultados en todo momento y con inmediatez durante el propio acto quirúrgico.

Las representaciones gráficas de los trayectos del electrodo de registro cerebral profundo elaboradas automáticamente por el NDRS-6.0, con la superposición de los resultados del procesamiento de la información electrofisiológica y las correspondientes vistas sagital, coronal y axial del atlas anatómico cerebral, hacen más fácil, rápido, exacto y seguro el análisis directo de la correlación espacial anatomofisiológica que realiza el personal médico para identificar la localización de cada estructura cerebral durante el procedimiento quirúrgico y determinar la mejor ubicación espacial y el alcance estimado del blanco quirúrgico para lograr los mejores efectos terapéuticos y la menor incidencia posible de efectos colaterales o adversos en cada uno de los pacientes. Todo esto también contribuye a reducir el tiempo quirúrgico total necesario.

Referencias

- Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurobiol* 2003;13(6):696-706.
- Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Macías R, Álvarez L, Guridi J, et al. Pathophysiological basis of surgery for Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55(12 Suppl 6):S7-12.
- Silberstein P, Kühn AA, Kupsch A, Trottenberg T, Krauss JK, Wöhrle JC, et al. Patterning of globus pallidus local field potentials differs between Parkinson's disease and dystonia. *Brain* 2003;126(Pt 12):2597-608.
- Yeo TT, Nowinski WL. Functional neurosurgery aided by use of an electronic brain atlas. *Acta Neurochir Suppl.* 1997;68:93-9.
- Novak P, Daniluk S, Elias SA, Nazzaro JM. Detection of the subthalamic nucleus in microelectrographic recordings in Parkinson disease using the high-frequency (> 500 Hz) neuronal background. Technical note. *J Neurosurg* 2007;106(1):175-9.
- Benazzouz A, Breit S, Koudsie A, Pollak P, Krack P, Benabid AL. Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:S145-9.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(3):181-4.
- Pesenti A, Rohr M, Egidí M, Rampini P, Tamma F, Locatelli M, et al. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: power spectral density analysis of neural intraoperative signals. *Neurol Sci* 2004;24(6):367-74.
- Schaltenbrand G, Wahren W. Atlas for stereotaxy of the human brain. 2nd ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1977.
- Starr PA. Placement of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus or Globus pallidus internus: technical approach. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002;79(3-4):118-45.
- Macías R, Teijeiro J, Torres A, Álvarez L. Electrophysiological targeting in stereotaxic surgery for Parkinson's disease. In: Obeso JA, DeLong MR, Marsden CD, editors. *Advances in neurology*, Vol 74, The basal ganglia and new surgical approaches for Parkinson's disease. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 175-82.
- Priori A, Egidí M, Pesenti A, Rohr M, Rampini P, Locatelli M, et al. Do intraoperative microrecordings improve subthalamic nucleus targeting in stereotactic neurosurgery for Parkinson's disease? *J Neurosurg Sci* 2003;47(1):56-60.
- Ohye Ch. Selective thalamotomy for movement disorders: Microrecording stimulation techniques and results. In: Lunsford LD, editor. *Modern stereotactic neurosurgery*. Boston: Nijhoff; 1988. p. 315-31.
- Garonzik IM, Hua SE, Ohara S, Lenz FA. Intraoperative microelectrode and semi-microelectrode recording during the physiological localization of the thalamic nucleus ventral intermediate. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:S135-44.
- Bédard C, Kröger H, Destexhe A. Modeling extracellular field potentials and the frequency-filtering properties of extracellular space. *Biophys J* 2004;86(3):1829-42.
- Brown P, Williams D. Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clin Neurophysiol* 2005;116(11):2510-9.
- Kester W. Mixed-signal design seminar. Analog Devices. London; 1991.
- Sheingold DH. Analog-digital conversion handbook. Analog Devices. London; 1986.
- Dmítiev VI. Teoría de información aplicada. Moscú: Mir; 1991.
- Foley JD, Van Dam A. Fundamentals of interactive computer graphics. Boston, MA: Addison-Wesley; 1984.
- Teijeiro J, Ohye Ch, Macías RJ, Ortega I, Alaminos A, Álvarez L. Deep recording and digital processing system for brain electrical activity evaluation. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;62(1-4):198.
- Teijeiro J, Macías RJ, Ohye C, Muñoz JL, Álvarez LM, Ochoa L, et al: Sistema automatizado de registro de la actividad eléctrica de estructuras profundas del sistema nervioso central. *Neurocirugía* 1996;7:171-80.
- Teijeiro J, Macías RJ, Morales JM, Guerra E, López G, Álvarez LM, et al. Personal-computer-based system for three-dimensional anatomic-physiological correlations during stereotactic and functional neurosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000;75(4):176-87.
- Teijeiro-Amador J, Macías-González R, Morales JM, Guerra-Figueroa E, López G, Álvarez-González L, et al. Sistema automático para la correlación anatomofisiológica en tres planos simultáneos durante la neurocirugía funcional. *Rev Neurol* 2001;32(11):1005-12.
- Fernández F, Seijo F, Teijeiro J. Monitorización estereotáctica de los ganglios de la base: consideraciones metodológicas. *Rev Neurol* 1997;25(140):615-35.
- Matouš K M. Frequency and correlation analysis. Part A. In: Rémond A, editor. *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* Vol. 5, Amsterdam: Elsevier; 1973. p. 79-99.
- Bracewell RN. The Fourier transform and its applications. New York: McGraw-Hill Book; 1978.
- Jenkins GM, Watts DG. Spectral analysis and its applications. San Francisco: Holden-Day; 1968.
- Ohye Ch. Stereotactic surgery in movement disorders. *Neurosurgery* 1987;2(1):193-208.
- Molina H, Quiñones-Molina R, Álvarez L, Macías R, Alaminos A, Muñoz J, et al. Stereotactic retransplantation in Parkinson's disease: clinical, imaging and electrophysiological evidence of adrenal brain graft viability. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;62(1-4):148-51.
- Quiñones-Molina R, Molina H, Ohye C, Macías R, Alaminos A, Álvarez L, et al. CT-oriented microrecording guided selective thalamotomy. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1994;62(1-4):200-3.
- López-Flores G, Miguel-Morales J, Teijeiro-Amador J, Vitek J, Perez-Parra S, Fernández-Melo R, et al. Anatomic and Neurophysiological Methods for the Targeting and Lesioning of the Subthalamic Nucleus: Cuban Experience and Review. *Neurosurgery* 2003;52(4):817-31.
- Álvarez L, Macías R, Guridi J, López G, Álvarez E, Maragoto C, et al. Dorsal subthalamotomy for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16(1):72-8.
- Fernández-González F, Seijo F, Menéndez-Guisasola L, Salvador C, Roger RL, González-García FJ, et al. Identificación de las dianas estereotáxicas en la cirugía de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 1999;28(6):600-8.
- Fernández-González F, Seijo-Fernández F, Salvador-Aguaiar C, Menéndez-Guisasola L, Lozano-Aragoneses B, Valle C, et al. Neurofisiología aplicada en el tratamiento con estimulación cerebral profunda del temblor severo de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2001;32(6):559-67.
- Torres JM, Seijo F, Seijo E, et al. Estimulación cerebral profunda. Una sola diana para control de dolor y temblor. En: Libro de ponencias: XI Reunión de la Sociedad Española de Neurocirugía. Vigo; 2006. p. 75.
- Infante-Rielo A. Introducción a la teoría de la información. Santiago de Cuba: Oriente; 1983.
- Medical Instrumentation Committee. Guidelines for recording clinical EEG on digital media. Bloomfield: American Electroencephalographic Society; 1991.
- Aubert E, Antelo JM. Sigmagraphics: Módulo de aplicaciones gráficas en microcomputadoras. CENIC, Ciencias Biológicas 1988;19(3):168-70.
- Antelo JM, Díaz-Comas L, Aubert E, et al. Automatización de los servicios de encefalografía clínica. Compilaciones: Computación y Electrónica 1990;19(3):154-6.
- Brown P. Abnormal oscillatory synchronisation in the motor system leads to impaired movement. *Curr Opin Neurobiol* 2007;17(6):656-64.