

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 812**

51 Int. Cl.:
A61N 2/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04811305 .4**
96 Fecha de presentación: **17.11.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1691888**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.08.2006**

54 Título: **Determinación de niveles de estimulación para estimulación magnética transcraneal**

30 Prioridad:
17.11.2003 US 714741

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.08.2012

73 Titular/es:
**NEURONETICS, INC.
31 GENERAL WARREN BOULEVARD
MALVERN, PA 19355, US**

72 Inventor/es:
RIEHL, Mark, Edward

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 386 812 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Determinación de niveles de estimulación para estimulación magnética transcraneal.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de estimulación eléctrica cerebral para el tratamiento de diversas enfermedades. En particular, la invención se refiere a un procedimiento y a un aparato para determinar los niveles de señal de estimulación para aplicar estimulación eléctrica cerebral a un paciente.

Antecedentes de la invención

10 Los procedimientos actuales de determinación de la posición del umbral motor (UM) y los niveles de estimulación para estudios de estimulación magnética transcraneal (EMT) dependen de la observación visual y la interpretación de la contracción inducida del pulgar (es decir, el abductor corto del pulgar) o mediante electromiografía (EMG), que implica la observación e interpretación de formas de onda de respuesta eléctrica. En particular, un procedimiento común es estimular la corteza motora, observar la contracción del pulgar u observar cuando la señal de EMG deseada supera un valor umbral (es decir, potencial motor evocado, PME) a medida que el nivel de estimulación se ajusta de forma manual. Ambas técnicas requieren mucho tiempo y dependen enormemente de la habilidad y la formación del facultativo. Se desea una técnica más automatizada que no dependa tanto del operador y no requiera tanto tiempo. Dicha técnica debe proporcionar, idealmente, una sencilla retroalimentación al operador o puede ser usada para cerrar el bucle para automatizar el procedimiento de determinación de la posición del umbral motor.

15 Sería ventajoso determinar de forma más directa los niveles deseados para estimular zonas no motoras del cerebro (por ejemplo, la corteza prefrontal); sin embargo, dichas técnicas aún no han sido desarrolladas. La medición directa del potencial evocado para zonas no motoras usando técnicas de EMG ha sido propuesta por Sarah Lisanby, M.D. Desafortunadamente, la medición directa del potencial evocado no es sencilla, dado que las neuronas que son estimuladas directamente no son fácilmente accesibles con técnicas no invasivas. Pueden usarse la formación de imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI) o la tomografía de emisión positrónica para observar los niveles de estimulación neuronal, pero estos procedimientos son caros, requerirían que los procedimientos de EMT se realizaran en una instalación con este equipo, y no son prácticos desde el punto de vista logístico para terapia de EMT clínica rutinaria. Procedimientos indirectos tales como la observación e interpretación de señales de electroencefalograma (EEG) pueden ser posibles y se describen en general en este documento.

20 También se han propuesto y ensayado clínicamente numerosos algoritmos de búsqueda para determinar el nivel óptimo de estimulación. Por ejemplo, un procedimiento usado a menudo en la investigación de EMT estima el umbral motor a una fuerza de estímulo donde se observan 5 éxitos cada 10 estímulos. Otro enfoque estima la media aritmética de un umbral superior (fuerza de estímulo más pequeña con 10 éxitos en 10 ensayos) y un umbral inferior (fuerza de estímulo más grande sin éxitos en 10 ensayos). El Profesor Friedemann Awiszus (Magdeburgo, Alemania) describe otra estrategia de búsqueda para la estimación del umbral llamada el algoritmo PEST (estimación de parámetros mediante ensayos secuenciales) en una publicación titulada "TMS and Threshold Hunting". El algoritmo PEST usa búsqueda de umbrales adaptativa para estimar el umbral de forma continua durante toda la secuencia del estímulo donde la fuerza del estímulo que se va a usar para el siguiente estímulo se calcula a partir de la información obtenida de los estímulos previos.

30 El diagrama de bloques de la figura 1 muestra el procedimiento típico de determinación del nivel del umbral motor usado actualmente. En este caso, el operador 10 acciona un estimulador de EMT 20 que proporciona pulsos a un imán de estimulación 30 para la aplicación de señales de EMT a un paciente 40. El operador 10 recibe retroalimentación visual directa del paciente 40 o de una pantalla de EMG (no se muestra). El nivel de estimulación y/o la posición es ajustada a continuación de forma manual por el operador 10 y el procedimiento se repite hasta que se alcanza un nivel en el que la mitad de los pulsos de estimulación dan como resultado un movimiento detectado válido del pulgar. Este enfoque puede aumentarse empleando un algoritmo de búsqueda fuera de línea 50, tal como el algoritmo PEST, para ayudar a seleccionar valores de estimulación en base a respuestas anteriores. El uso del algoritmo PEST es reflejado por el diagrama en la figura 2 de la técnica anterior.

45 Se conoce la monitorización del movimiento del paciente para detectar evidencias de actividad de ataques. Por ejemplo, Gliner desvela en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° US 2003/0074032 A1 un sistema de estimulación neural que usa una unidad de detección para detectar evidencias de ataques u otra actividad neural colateral en respuesta a una estimulación neural aplicada. La unidad de detección puede ser un dispositivo de monitorización de EEG, un monitor del flujo sanguíneo cerebral (FSC), un dispositivo de análisis de la oxigenación del tejido neural, o un dispositivo de electromiografía. En una realización, el dispositivo de monitorización también puede comprender una serie de detectores de movimiento, medidores de la deformación y/o acelerómetros configurados para detectar o monitorizar uno o más tipos de movimientos del paciente que puedan ser indicativos de actividad de ataques.

55 Sin embargo, Gliner no sugiere cómo puede usarse dicho sistema para detectar posiciones y niveles del umbral motor y no sugiere correlacionar el movimiento inducido en el paciente con un pulso de estimulación para encontrar la posición del umbral motor. Por el contrario, el sistema de Gliner detiene la aplicación de estimulación neural

cuando se detecta un ataque potencial u otra actividad neural colateral. Además, Gliner se centra en la detección/prevención de ataques que es un propósito muy diferente e implica detectar características de señal muy diferentes de las propuestas de acuerdo con la presente invención. En la presente solicitud, el inventor está interesado en detectar y observar niveles "normales" de estimulación nerviosa, incluso aunque la estimulación sea inducida con un campo magnético. Los ataques son un fenómeno diferente que típicamente se produce a niveles mucho más altos de estimulación magnética (por ejemplo > 2 veces el nivel del UM).

Ninguna de las técnicas de la técnica anterior conocidas por el inventor sugiere cómo detectar directamente el movimiento físico inducido y cómo correlacionar el movimiento inducido detectado con los niveles de estimulación EMT para determinar los niveles de estimulación de tratamiento por EMT o el umbral motor. Las técnicas de la técnica anterior no describen procedimientos de determinación por separado de la profundidad cortical y los niveles de excitabilidad neuronal con el propósito de fijar los niveles de estimulación EMT. La técnica anterior tampoco enseña técnicas de determinación de los niveles de estimulación EMT mediante observación y análisis de señales indirectas tales como EEG y sus derivados. La presente invención busca abordar estas necesidades de la técnica. Las publicaciones relevantes incluyen Awiszus F et al., Exp Brain Res. Noviembre de 1999; 129(2): 317-24. PubMed PMID: 1059190; Bohning DE et al., Biol Psychiatry. 15 de febrero de 1999; 45(4): 385-94. PubMed PMID: 10071706; Sommer M et al., Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. Octubre de 2002; 252(5): 250-2. PubMed PMID: 12451468; Pascual-Leone A et al., Lancet. 27 de julio de 1996; 348(9022): 233-7. PubMed PMID: 8684201; Iramina K et al., IEEE Transactions on Magnetics, 2002 38(5): 3347-9.

Resumen de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan sistemas y procedimientos de acuerdo con las reivindicaciones independientes adjuntas. Características preferibles adicionales se definen en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

En una realización de la invención, el nivel de estimulación apropiado para estudios de EMT se determina usando técnicas diferentes de los procedimiento de umbral motor de la corteza motora. Existen dos parámetros que afectan al establecimiento apropiado de los niveles de estimulación EMT: la profundidad cortical y el nivel de excitabilidad neuronal. La estimulación deseada es proporcional al producto de estos parámetros. Esta realización determina por separado cada uno de estos dos parámetros. Una sonda de ultrasonidos localizada puede usarse para determinar la profundidad del tejido cortical en el sitio del tratamiento. Como alternativa, puede usarse una sonda localizada y diseñada específicamente para detectar cambios de impedancia o diferencias del factor de llenado cuando la sonda se coloca sobre el cuero cabelludo en el sitio de tratamiento deseado. Dicha sonda puede construirse usando una bobina adaptada y un circuito de detección que es sensible a las diferencias de carga detectadas cuando se coloca en sus proximidades tejido biológico diferente. La sonda puede calibrarse observado la impedancia o el factor Q (es decir frecuencia²inductancia/resistencia) en una ubicación en la que se conoce la profundidad cortical de otros procedimientos tales como ultrasonidos o procedimientos de umbral motor convencionales. La linealidad y la sensibilidad deben determinarse realizando estas observaciones en un intervalo de profundidades del tejido, ubicaciones y sujetos. Una variación alternativa de esta sonda es transmitir un pulso de radiofrecuencia (RF) a través de este circuito adaptado a la cabeza del paciente en el sitio de estimulación propuesto y observar la potencia absorbida en comparación con aquella a una profundidad cortical conocida. Estos procedimientos se basan en las diferencias de carga entre el líquido cefalorraquídeo y el tejido cortical y, por lo tanto, requieren un alto grado de sensibilidad y la calibración apropiada. Una vez determinada la profundidad cortical, la excitabilidad neuronal puede estimarse mediante una serie de mediciones neurológicas y/o fisiológicas convencionales, incluyendo, aunque sin limitarse a, análisis de señal de EEG (o subconjunto del mismo), medición de tiempos de respuesta autónoma y profundidad de las mediciones de consciencia (por ejemplo, Aspect Medical, Inc. índice biespectral o BISTM).

Breve descripción de los dibujos

Las características y ventajas mencionadas anteriormente de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada junto con los dibujos, de los cuales:

La figura 1 ilustra un procedimiento convencional de determinación del umbral motor.

La figura 2 ilustra el uso del algoritmo PEST con el procedimiento de la figura 1.

La figura 3 ilustra el uso de un detector de movimiento para detectar el movimiento del paciente para su correlación con el pulso de estimulación EMT.

La figura 4 ilustra la eliminación del operador del bucle de retroalimentación de la figura 3.

Descripción detallada de realizaciones ilustrativas

A continuación se describirá una descripción detallada de realizaciones ejemplares de la presente invención. Aunque esta descripción proporciona ejemplos detallados de posibles implementaciones de la presente invención, debe observarse que estos detalles pretenden ser ejemplares y no delimitan de ninguna manera el alcance de la invención.

Antes de la EMT, se determina la posición del umbral motor (UM) del paciente y la posición de estimulación se determina en referencia a la posición del UM. La densidad de flujo magnético, B, producido por la bobina de terapia por EMT se ajusta con la bobina colocada en la posición del UM para determinar el nivel de estimulación del UM. Este nivel es variable de un paciente a otro o con el tiempo para un paciente dado. Por lo tanto, puede que haya que repetir este procedimiento. Un procedimiento sencillo y repetible para facilitar el establecimiento del nivel de estimulación del UM es, por lo tanto, ventajoso en el procedimiento clínico de EMT. El nivel de estimulación de terapia por EMT se establece como un porcentaje relativo de este valor del UM, por lo tanto, una determinación precisa del nivel del UM es importante para una terapia por EMT segura y sistemática.

Procedimientos de detección del movimiento (para ilustración)

La posición del umbral motor (para ilustración) para terapia por EMT es la posición de la bobina en la corteza motora en la cual el estímulo aplicado causa el movimiento físico o la contracción del músculo abductor corto del pulgar (es decir del pulgar) en la mano contralateral. Los procedimientos de detección convencionales usan las observaciones del operador y/o la medición de las formas de la onda de respuesta eléctrica (es decir EMG). Una primera realización mostrada en la figura 3 mejora dichas técnicas proporcionando un detector de movimiento que incluye sensores 60 para detectar el movimiento del paciente (en oposición a la dependencia de las observaciones del operador). Los sensores 60 proporcionan salidas de datos de detección del movimiento en una trayectoria de retroalimentación al estimulador de EMT 20 mediante el procesador de señales 70, el detector de estimulación por movimiento válido 80 y el algoritmo de búsqueda 50 como se muestra en la figura 3.

Varias tecnologías que pueden usarse para el detector de movimiento 60 incluyen:

- 1) Sensores de movimiento físicos (por ejemplo LVDT, detector de deformaciones, potenciómetro lineal, codificador digital);
- 2) Sensores de movimiento ópticos (por ejemplo dispositivos de medición de distancia a base de láser);
- 3) Sensores de movimiento ultrasónicos (por ejemplo dispositivos de retardo de reflexión); y
- 4) Sensores de movimiento de RF (por ejemplo interferómetros).

Cualquiera de estos tipos de sensor puede usarse para producir una señal que es procesada por el procesador de señales 70 para eliminar el ruido y similares mediante técnicas tales como detección de la cuadratura, filtrado y promediado de señal. La señal resultante se introduce en el detector de "estimulación por movimiento válido" 80 que incluye, por ejemplo, un correlacionador o un filtro adaptivo al que también se le proporciona la temporización del pulso de estimulación desde el estimulador de EMT 20 para determinar si el movimiento detectado es un movimiento inducido por EMT válido o el resultado de un movimiento casual iniciado por el paciente. La detección del estímulo válido puede indicarse a continuación directamente al operador (señal visual, señal audible o mensaje mostrado) como en las realizaciones de la técnica anterior de las figuras 1 y 2 (véase la línea discontinua 85). Como alternativa, como se muestra en la figura 3, la señal puede proporcionarse a un procesador 50 que maneja un algoritmo de búsqueda tal como PEST para determinar el próximo nivel de estimulación a intentar y para indicar convergencia. La salida de datos de este algoritmo puede proporcionarse a continuación al operador 10 que establece el nuevo valor para la siguiente iteración.

La figura 4 ilustra una realización adicional en la que el operador 10 es eliminado del bucle de retroalimentación. En esta realización, el estimulador de EMT 20 de la figura 3 está provisto de suficiente inteligencia y potencia de procesamiento para que pueda incorporar el detector de estimulación por movimiento válido 80 y el procesador del algoritmo de búsqueda 50. El estimulador de EMT mejorado se identifica como el elemento 20' en la figura 4. Como se muestra, el estimulador de EMT mejorado 20' también puede incluir componentes electrónicos de EMT 90 para proporcionar la señal de estimulación al imán de estimulación 30 así como un controlador central de estimulación 100 que es sensible al algoritmo de búsqueda 50 para generar señales de control que buscan convergencia para encontrar el valor del umbral motor. Otra variación del procedimiento del sensor de movimiento propuesta en este documento es el uso de más de un sensor 60 en más de una ubicación, de modo que el movimiento pueda delimitarse a un grupo muscular particular que se movía en respuesta a una señal de estimulación. Esto es importante, dado que la estimulación de ciertas partes de la corteza motora da como resultado el movimiento de grandes grupos musculares, tales como el brazo o toda la mano. La determinación apropiada del umbral motor de EMT requiere el aislamiento de músculos específicos, de modo que el establecimiento del nivel es repetible de una sesión a otra.

Procedimientos de detección del potencial evocado y EMG (para ilustración)

Otros aspectos propuestos incluyen sustituir los sensores de detección de movimiento 60 de las figuras 3 y 4 por dispositivos de medición directa del potencial motor evocado (PME) que miden un voltaje neurológico inducido y correlacionan el voltaje neurológico medido con el estímulo de EMT. Esto puede realizarse usando un sistema de EMG para detectar una forma de onda y usando un algoritmo de procesamiento de señales o detector de umbral simple para determinar un estímulo válido. Esta técnica ha sido usada ampliamente por muchos investigadores, pero requiere un usuario y un equipo sofisticados para evitar problemas con la interpretación de la señal. El uso de este

procedimiento para detectar una señal válida y usarla en un esquema de control de bucle cerrado ha sido propuesto por los desarrolladores de PEST. Sin embargo, los detalles específicos para hacer a dicha implementación práctica no han sido comunicados en la técnica anterior conocida. El inventor de la presente invención ha reconocido que una implementación con éxito requiere permitir al condensador tiempos de carga y/o descarga después de que la estimulación diana ha sido establecida por el controlador. Se requiere un retardo o, como alternativa, las respuestas tempranas pueden ser ignoradas. Debido al alto grado de artefactos en señales de EMG que requieren una interacción significativa del operador para preparar el equipo correctamente y para detectar con éxito un estímulo válido a partir de una forma de onda muy variada y compleja, no se usan PME ni EMG en realizaciones preferidas.

La realización de PME reconoce, además, una variación del enfoque de EMG que incluye establecer el nivel de estimulación EMT sin usar la corteza motora. En su lugar, la bobina de EMT asociada al imán de estimulación 30 se posiciona y el nivel de estimulación se ajusta midiendo indirectamente el potencial evocado o el cambio correspondiente a las formas de onda de EEG cuando se estimula la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL). Este último sería el enfoque ideal para EMT, dado que evita completamente el procedimiento de umbral motor de la corteza motora. En este momento, no se han realizado exhaustivamente estudios que correlacionen las formas de onda de EEG con los niveles de estimulación de la CPF DL. Sin embargo, la bibliografía reconoce cambios en las formas de onda de EEG y mediciones de EEG cuantitativas correspondientes a afecciones neurológicas, tales como depresión mayor.

Procedimientos de detección no de movimiento (para ilustración)

Otra realización incluye la detección de una señal diferente de una causada por el movimiento físico (es decir contracción del pulgar) que también tiene una correlación fuerte y razonable con la estimulación de la corteza motora. Se proponen las siguientes posibles señales:

- a) Cambios de asimetría izquierda/derecha en un estrecho subconjunto de cables de EEG colocados preferiblemente en la frente del paciente; y
- b) Respuestas autónomas rápidas que son detectables directamente (por ejemplo conductividad de la piel, modulación de la respiración, respuestas reflejas).

En dicha realización, los sensores 60 de las figuras 3 y 4 se sustituirían por dispositivos de detección de EEG y/o mediante detectores de respuesta autónoma rápida que miden la conductividad de la piel, la modulación de la respiración, respuestas reflejas y similares. Éstas son señales usadas típicamente en un polígrafo. La conductividad de la piel se mide con un par de electrodos en contacto con la piel y conectados a un ohmiómetro calibrado. La respiración puede medirse con un fuelle expandible colocado alrededor del pecho del sujeto. El fuelle está unido a un sensor de presión para que (raramente) un caudalímetro detecte una señal de respiración. Esta señal es procesada electrónicamente para determinar la periodicidad que es la frecuencia respiratoria. La frecuencia puede calcularse como un promedio móvil que puede correlacionarse temporalmente con una estimulación cortical. Las respuestas reflejas podían medirse con sensores de movimiento similares a los descritos anteriormente.

Procedimientos de la corteza no motora

Existen potencialmente otros procedimientos radicalmente diferentes de determinación del nivel de estimulación apropiado para estudios de EMT diferentes de los procedimientos del umbral motor de la corteza motora. Estos procedimientos se basan en la determinación de dos parámetros: la profundidad cortical y la excitabilidad neuronal. En este documento se describen varios medios para determinar la profundidad. Uno de dichos medios es usar una sonda de ultrasonidos localizada (o transductores de transmisión y de recepción en ángulo diferentes) para determinar la profundidad del tejido cortical en el sitio de tratamiento. Esta medición puede correlacionarse a continuación con los procedimientos de la corteza motora descritos anteriormente para ensayar la precisión y la repetibilidad del procedimiento. Por ejemplo, puede determinarse el umbral motor para un paciente particular usando la detección de la contracción del pulgar. La profundidad cortical puede realizarse a continuación en el mismo sitio usando una técnica de ultrasonidos (u otra). Un índice de excitabilidad neuronal, EN, puede calcularse como: $EN = UM / Profundidad$. La profundizada puede determinarse ahora en el sitio del tratamiento y el valor de UM calcularse como $UM = EN^2 \cdot Profundidad$. Esto puede ser más preciso que suponer que el UM es el mismo para los sitios de UM y de terapia, como se hace actualmente en la mayoría de los estudios. Como alternativa, puede desarrollarse un EN usando otros medios tales como EMG, o herramientas de evaluación cognitiva. Una vez que se ha calibrado esta técnica contra un procedimiento de UM convencional, la profundidad puede medirse y multiplicarse por el EN para obtener el UM.

Otra tecnología alternativa para medir la profundidad cortical es el uso de una sonda de impedancia localizada o una bobina y un circuito de detección cuyo factor Q cambia con la carga del tejido. Esta técnica opera sobre el principio de que la carga de la bobina (o como alternativa la absorción de potencia de RF) varía con la profundidad cortical. Este enfoque puede requerir la transmisión de señales de RF de baja potencia y la determinación de los niveles de atenuación o las reflexiones desde la superficie cortical, o simplemente realizar una medición muy precisa de la carga de la bobina. Además, este enfoque puede aplicarse en múltiples sitios para determinar un valor inicial o variaciones desde la zona de la corteza motora a la zona de terapia por EMT. Por ejemplo, la profundidad puede

combinarse de nuevo con un EN como se ha descrito anteriormente, para determinar el UM.

5 Como alternativa, puede usarse una sonda localizada y diseñada específicamente para detectar cambios de impedancia o diferencias de factor de llenado cuando la sonda se coloca sobre el cuero cabelludo en el sitio de tratamiento deseado. Dicha sonda puede construirse usando una bobina adaptada y un circuito de detección que es sensible a las diferencias de carga detectadas cuando se coloca en sus proximidades tejido biológico diferente. La sonda puede calibrarse observado la impedancia o el factor Q (es decir frecuencia*inductancia/resistencia) en una ubicación en la que se conoce la profundidad cortical de otros procedimientos tales como ultrasonidos o procedimientos de umbral motor convencionales. La linealidad y la sensibilidad deben determinarse realizando estas observaciones en un intervalo de profundidades del tejido, ubicaciones y sujetos. Una variación alternativa de esta sonda es transmitir un pulso de radiofrecuencia (RF) a través de este circuito adaptado a la cabeza del paciente en el sitio de estimulación propuesto y observar la potencia absorbida en comparación con aquella a una profundidad cortical conocida. Estos procedimientos se basan en las diferencias de carga entre el líquido cefalorraquídeo y el tejido cortical y, por lo tanto, requieren un alto grado de sensibilidad y la calibración apropiada. Una vez determinada la profundidad cortical, la excitabilidad neuronal puede estimarse mediante una serie de mediciones neurológicas y/o fisiológicas convencionales, incluyendo, aunque sin limitarse a, análisis de señal de EEG (o subconjunto del mismo), medición de tiempos de respuesta autónoma y profundidad de las mediciones de consciencia (por ejemplo Aspect Medical, Inc. índice biespectral o BIS™).

20 Debe entenderse que las anteriores realizaciones ilustrativas se han proporcionado solamente con el propósito de explicación y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes de la invención. Las palabras usadas en este documento son palabras de descripción e ilustración, en lugar de palabras de limitación. Además, las ventajas y objetivos descritos en este documento pueden no ser realizados mediante todas y cada una de las realizaciones que ponen en práctica la presente invención. Además, aunque la invención se ha descrito en este documento en referencia a una estructura, materiales y/o realizaciones particulares, la invención no pretende estar limitada a los casos particulares desvelados en este documento. En su lugar, la invención se extiende a todas las estructuras, procedimientos y usos funcionalmente equivalentes, tal como están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Los especialistas en la técnica, beneficiándose de las enseñanzas de esta memoria descriptiva, pueden realizar numerosas modificaciones de ésta y pueden realizarse cambios sin alejarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para determinar un nivel de estimulación apropiado para estimulación magnética transcraneal de un paciente, que comprende:
 - 5 un imán de estimulación que genera campos de estimulación magnética transcraneal (EMT) para aplicación al paciente;
 - un estimulador de estimulación magnética transcraneal (EMT) que emite señales de estimulación para hacer que dicho imán de estimulación genere campos de EMT;
 - una sonda que mide la profundidad del tejido cortical en un sitio de tratamiento y emite una señal de medición;
 - 10 un detector sensible a dichas señales de estimulación y dicha señal de medición para determinar la excitabilidad neuronal; y
 - un procesador que determina la profundidad cortical en una ubicación de terapia y calcula un nivel de estimulación de tratamiento en la ubicación de terapia usando una excitabilidad neuronal y la profundidad cortical medida del tejido cortical.
- 15 2. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho procesador calcula el nivel de estimulación de tratamiento (UM) como un producto de un índice de excitabilidad neuronal (EN) y la profundidad del tejido cortical medida (Profundidad) en el sitio de tratamiento, donde $UM = EN \cdot Profundidad$.
3. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sonda es una sonda de ultrasonidos localizada que mide los niveles de atenuación o las reflexiones desde una superficie cortical.
- 20 4. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la sonda comprende transductores de transmisión y de recepción en ángulo que miden los niveles de atenuación o las reflexiones de señales de RF desde una superficie cortical.
5. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sonda es una sonda de impedancia localizada cuyo factor Q cambia con la carga del tejido para detectar la profundidad cortical.
- 25 6. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sonda comprende una bobina y un circuito de detección que tienen un factor Q que cambia con la carga del tejido para detectar la profundidad cortical.
7. Un procedimiento de determinación de un nivel de estimulación apropiado para estimulación magnética transcraneal de un paciente, que comprende las etapas de:
 - generar señales de estimulación para hacer que un imán de estimulación genere campos de estimulación magnética transcraneal (EMT);
 - 30 generar campos de EMT en respuesta a dichas señales de estimulación para aplicación al paciente;
 - medir una profundidad del tejido cortical en un sitio de tratamiento y emitir una señal de medición; y
 - determinar si una profundidad medida del tejido cortical en el sitio de tratamiento se correlaciona con un nivel de tratamiento determinado usando medición del umbral motor en la corteza motora.
- 35 8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende además la etapa de determinar la excitabilidad neuronal.
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicha etapa de determinación comprende la etapa de calcular un nivel de estimulación de tratamiento en el sitio de tratamiento usando la excitabilidad neuronal determinada y la profundidad del tejido cortical medida en el sitio de tratamiento.
- 40 10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicha etapa de cálculo comprende la etapa de calcular el nivel de estimulación de tratamiento (UM) como un producto de un índice de excitabilidad neuronal (EN) y la profundidad del tejido cortical medida (Profundidad) en el sitio de tratamiento, donde $UM = EN \cdot Profundidad$.
11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la etapa de medición comprende la etapa de medir los niveles de atenuación de ultrasonidos o las reflexiones desde una superficie cortical.
- 45 12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la etapa de medición comprende la etapa de medir los niveles de atenuación o las reflexiones de señales de RF desde una superficie cortical usando transductores de transmisión y de recepción en ángulo.
13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la etapa de medición comprende la etapa de medir la profundidad cortical usando una sonda de impedancia localizada cuyo factor Q cambia con la carga del

tejido para detectar la profundidad cortical.

- 5 14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la etapa de medición comprende la etapa de medir la profundidad cortical usando una bobina y un circuito de detección que miden la profundidad cortical, midiendo de forma precisa la carga de dicha bobina durante la aplicación de un campo de EMT en una región que incluye la bobina.
15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la etapa de medición comprende la etapa de medir cambios de impedancia o diferencias de factor de llenado cuando se coloca una sonda de impedancia en el sitio de tratamiento.
- 10 16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende las etapas adicionales de transmitir un pulso de radiofrecuencia al sitio de tratamiento y observar la potencia absorbida en comparación con la potencia absorbida a una profundidad cortical conocida.

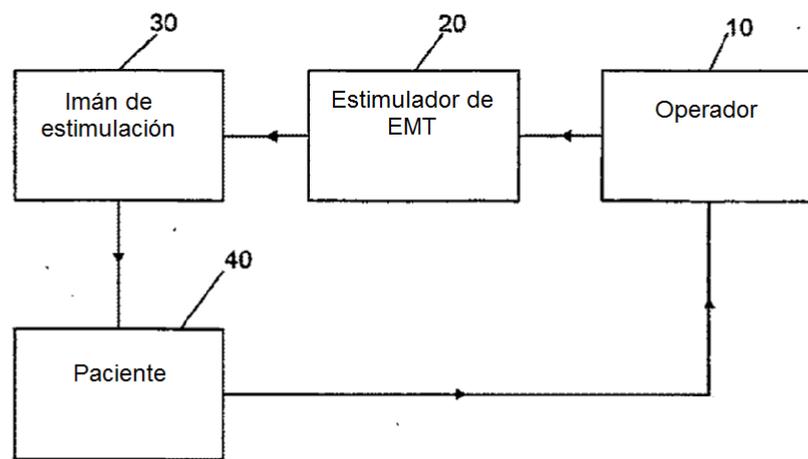


Figura 1 TÉCNICA ANTERIOR

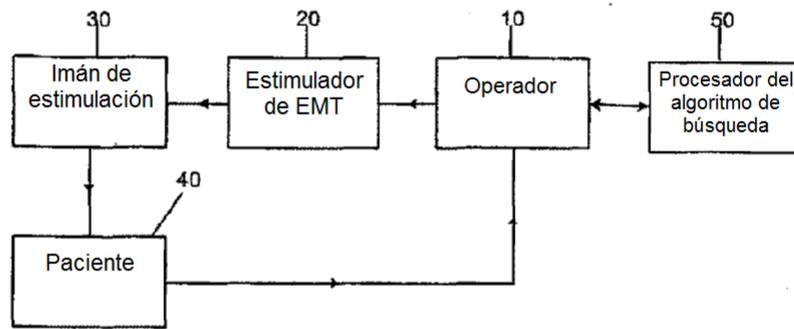


Figura 2 TÉCNICA ANTERIOR

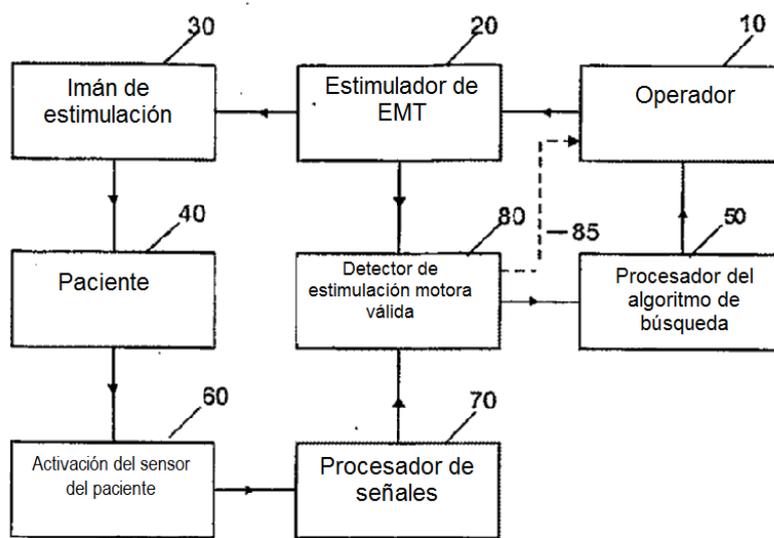


Figura 3

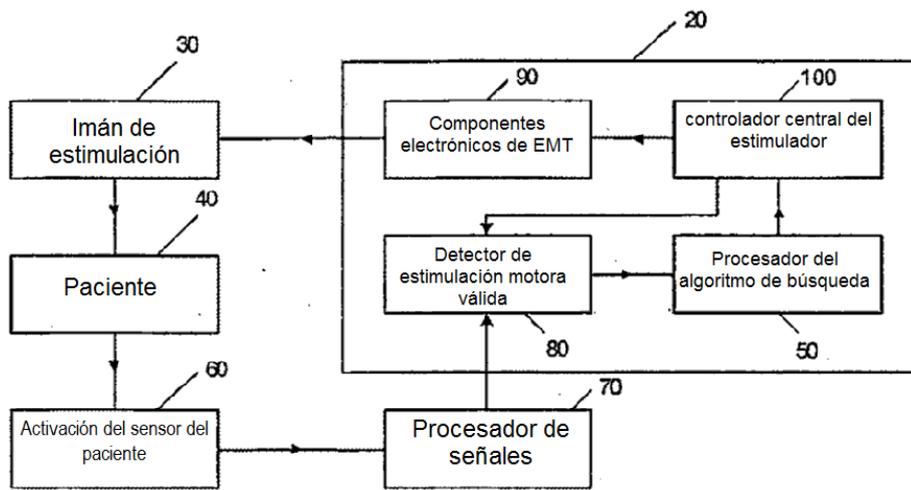


Figura 4