

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 890**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/05 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.10.2011 PCT/US2011/056898**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.04.2012 WO12054612**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2011 E 11777000 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2629840**

54 Título: **Identificación de regiones de estimulación diana asociadas a resultados clínicos terapéuticos y no terapéuticos para estimulación neural**

30 Prioridad:

19.10.2010 US 394609 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.02.2017

73 Titular/es:

**THE CLEVELAND CLINIC FOUNDATION (100.0%)
CCF Innovations 10000 Cedar Avenue
Cleveland, OH 44106, US**

72 Inventor/es:

**MCINTYRE, CAMERON, C.;
LUJAN, LUIS, J. y
CHATURVEDI, ASHUTOSH**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 601 890 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

Identificación de regiones de estimulación diana asociadas a resultados clínicos terapéuticos y no terapéuticos para estimulación neural

Campo de la invención

- 5 La presente invención se define mediante las reivindicaciones 1 y 7 y se refiere a dispositivos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y otros trastornos mediante la identificación y activación de regiones de estimulación diana para conseguir beneficios terapéuticos.

Antecedentes

- 10 El documento US 2007/083104 desvela un procedimiento asistido por ordenador que incluye definir un volumen diana de activación tisular para conseguir un efecto terapéutico deseado para una región anatómica identificada. Al menos puede computarse un parámetro para un diseño de electrodo como una función del volumen diana definido de activación tisular. El al menos un parámetro computado puede almacenarse en la memoria para el diseño de electrodo, parámetro que puede utilizarse para construir un electrodo.

- 15 El documento WO 2007/121133 desvela un procedimiento que incluye identificar una región afectada, incluyendo la región afectada tejido neuronal que, al menos durante un periodo predisfuncional, estaba en comunicación neural con tejido neuronal en una región disfuncional. El procedimiento también incluye aplicar señales electromagnéticas al tejido neuronal en la región afectada. Por ejemplo, las señales electromagnéticas pueden aplicarse a una región neural hipoactiva que no esté dañada físicamente, y que haya sido identificada como posible de recuperar al menos en parte como consecuencia de señales electromagnéticas.

- 20 La estimulación cerebral profunda (ECP) para trastornos psiquiátricos representa una nueva y prometedora aplicación de una tecnología médica establecida. Las pruebas de ECP para el tratamiento de trastornos psiquiátricos han demostrado un importante beneficio terapéutico. Sin embargo, aún deben definirse explícitamente mecanismos terapéuticos precisos, sitios o regiones de estimulación diana óptimos, y vías axonales específicas responsables de beneficios terapéuticos.

- 25 Un gran número de pacientes psiquiátricos, tales como los pacientes diagnosticados con depresión resistente al tratamiento (DRT) o trastorno obsesivo compulsivo (TOC) que se han sometido a múltiples tratamientos farmacológicos y conductuales, siguen estando gravemente discapacitados. Para estos pacientes, la estimulación cerebral profunda (ECP) representa una alternativa quirúrgica que ha demostrado resultados terapéuticos alentadores pruebas clínicas de primera fase (Lozano, A. M. y col., "Subcallosal cingulo gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression", Biol. Psychiatry 64 (6), 461-467 (2008) (en adelante, "Lozano y col., 2008").

- 30 Sin embargo, siguen sin estar claros los sitios o regiones anatómicas diana que hay que estimular y los centros de estimulación para obtener resultados clínicos óptimos.

- 35 Esfuerzos científicos recientes se han centrado en definir la organización y conectividad estructural de las redes neurales asociadas a la enfermedad psiquiátrica. Las hipótesis dominantes sugieren que estos beneficios terapéuticos se producen mediante regulación dependiente de la estimulación de la actividad anormal de la red (McIntyre, C. C. y col., "Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation", Neurobiol. Dis. 38 (3), 329-337 (2010) (en adelante, "McIntyre y col., 2010"), cuyo contenido se incorpora por referencia en su totalidad en el presente documento). Lamentablemente, la definición de mecanismos terapéuticos precisos y sitios o regiones de estimulación diana óptimos sigue limitada por una caracterización limitada de los efectos neuronales específicos de la ECP.

- 40 Estudios bioquímicos y de formación de imágenes funcionales convergentes han arrojado luz sobre las complejas redes cortico-estriado-tálamo-corticales (CETC) asociadas a los trastornos afectivos y de ansiedad. Por ejemplo, estudios de formación de imágenes metabólicas han ayudado a identificar áreas corticales y subcorticales del cerebro asociadas a patologías psiquiátricas. De forma similar, trabajo de seguimiento anatómico en primates no humanos ha arrojado luz sobre la organización de redes implicadas en estas áreas. Más recientemente, la tractografía de imágenes tensoriales de difusión (ITD) ha demostrado que las proyecciones CETC desde el miembro anterior ventral de la cápsula interna/estriado ventral (VC/V5) y la materia blanca del área subcallosa del cíngulo, que son los dos sitios quirúrgicos diana que se han investigado de forma más activa para la ECP psiquiátrica, se solapan en múltiples regiones del cerebro asociadas a respuestas antidepresivas. Trabajo de seguimiento anatómico y estudios de tractografía de ITD sugieren que, aunque la trayectoria general de las vías axonales puede solaparse, la segregación funcional anatómica normalmente se mantiene (Gutman, D. A. y col., "A tractography analysis of two deep e matter targets for depression", Biol. Psychiatry 65 (4), 276-282 (2009) (en adelante, "Gutman y col., 2009"), cuyo contenido se incorpora por referencia en su totalidad en el presente documento). Sin embargo, estas técnicas de formación de imágenes y anatómicas solamente proporcionan fragmentos de todo el panorama. Por definición, es necesario mejorar los procedimientos antes de que estas técnicas puedan utilizarse para describir totalmente las redes neurales normalmente asociadas a la enfermedad psiquiátrica y otros trastornos y resultados clínicos.

Una actividad anormal en la amígdala, el tálamo, y las cortezas orbitofrontal y cingulada anterior ha provocado que se intenten distintos sitios quirúrgicos diana. La ECP del miembro anterior ventral de la cápsula interna/estriado ventral (VC/VS) ya ha generado una mejora a largo plazo tanto en pacientes con DRT y TOC (Malone, Jr., D. A. y col., "Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression", Biol. Psychiatry 65 (4), 267-275 (2009) (en adelante, "Malone, Jr. y col., 2009")). De forma similar, la ECP de la materia blanca del área subgenual del cingulado ha producido una mejora continua en los síntomas depresivos de los pacientes de DRT (Lozano y col., 2008). Sin embargo, seguirá habiendo preguntas sobre qué sitios o regiones anatómicas diana y vías axonales son explícitamente responsables de los beneficios terapéuticos de la ECP para los trastornos psiquiátricos y de otro tipo.

10 **Sumario**

La presente invención se refiere a la modulación de la actividad neuronal para afectar al estado psiquiátrico; el dolor; y otras actividades, funciones, trastornos y afecciones neurológicas de un paciente.

15 De acuerdo con un ejemplo, un procedimiento para generar una región de estimulación diana incluye: para una pluralidad de estimulaciones con electrodos, identificar, mediante un procesador de ordenador, qué elementos neurales se indicaron como que habían sido activados en un número umbral predeterminado de la pluralidad de estimulaciones con electrodos; y generar, mediante el procesador, los elementos neurales identificados como una región de estimulación diana para producir un efecto clínico.

20 De acuerdo con un ejemplo, un procedimiento para generar una región de estimulación diana incluye: para una pluralidad de estimulaciones con electrodos asociada a un efecto clínico, identificar, mediante un procesador de ordenador, qué axones se indicaron como que habían sido activados en un número umbral predeterminado de la pluralidad de estimulaciones con electrodos; y generar, mediante el procesador, los axones identificados como una región de estimulación diana para producir el efecto clínico.

25 De acuerdo con un ejemplo, un procedimiento para identificar una región de estimulación diana asociada a un resultado clínico, para el tratamiento de un trastorno incluye obtener datos de imágenes que representan una región del cerebro de un paciente, incluyendo los datos de imágenes una justificación de la localización de electrodo de un electrodo que ha sido introducido en la región del cerebro; utilizar tractografía de difusión en los datos de imágenes para generar un modelo de elemento axonal o neural del paciente; activar el electrodo para enviar una señal eléctrica a los axones o elementos neurales modelados; e identificar la región de estimulación diana como una combinación de al menos un subconjunto de dichos axones o elementos neurales modelados identificados como
30 activados mediante el envío de la señal eléctrica.

De acuerdo con otro ejemplo, un procedimiento implementado en ordenador de proporcionar una estimulación terapéutica de una región anatómica de un paciente incluye: seleccionar, mediante un procesador de ordenador, una región de estimulación diana almacenada; y generar y/o aplicar centros de estimulación para producir una región de activación estimada basada en la región de estimulación diana seleccionada, en la que la región de estimulación
35 diana seleccionada está formada por una colección de axones u otros elementos neurales identificados.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos ilustran de forma general, a modo de ejemplo, pero sin limitación, diversas realizaciones analizadas en el presente documento.

40 La Figura 1 muestra modelos anatómicos relacionados con la ECP, de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención. La Parte A de la Figura 1 muestra superficies en 3D que representan diversos núcleos presentados sobre una visión sagital de una Imagen por Resonancia Magnética (IRM) de un paciente. La Parte B de la Figura 1 muestra superficies de núcleos traducidas, giradas y adaptadas en tamaño para mejorar el ajuste de la anatomía visible sobre la IRM del paciente. La Parte C de la Figura 1 muestra un electrodo de ECP virtual incorporado en el modelo utilizando la localización de electrodo intraoperatoria estereotáxica específica para
45 cada paciente. La Parte D de la Figura 1 muestra todos los electrodos de ECP virtuales mapeados sobre un marco anatómico común definido dentro del atlas cerebral con tensor de difusión.

La Figura 2 muestra modelos eléctricos de ECP, por ejemplo, para identificar axones activados de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención. La Parte A de la Figura 2 muestra la localización del electrodo de ECP específico para cada paciente definido dentro del contexto del atlas cerebral con tensor de difusión. La Parte B de la Figura 2 muestra el atlas cerebral con tensor de difusión utilizado para estimar los tensores de conductividad utilizados en un modelo de elementos finitos en 3D del campo eléctrico de ECP.
50

La Figura 3 muestra un modelo de activación axonal específico para cada paciente, de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención. La Parte A de la Figura 3 muestra el campo eléctrico generado por centros de estimulación específicos para cada paciente representados por contornos isopotenciales. La Parte B de la Figura 3 muestra potenciales extracelulares inducidos por estimulación interpolados a un modelo axonal. La Parte C de la Figura 3 muestra tensiones extracelulares generadas por centros de estimulación específicos para cada paciente acoplados a modelos de axones de cables multicompartimentales en el VC/VS. La Parte D de la
55

Figura 3 muestra modelos axonales directamente activados mediante ECP.

La Figura 4 muestra un modelo axonal multicompartimental, de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención.

5 La Figura 5 muestra la identificación de vías axonales, de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención.

La Figura 6 muestra la clasificación y agrupación de pacientes de acuerdo con los resultados clínicos, de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención.

10 La Figura 7 muestra activación axonal terapéutica y no terapéutica, de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención. La Parte A de la Figura 7 muestra axones activados comunes a al menos el 75 % de the pacientes con DRT que responden. La Parte B de la Figura 7 muestra axones activados comunes a al menos el 75 % de los pacientes con TOC que responden. La Parte C de la Figura 7 muestra axones activados comunes a al menos el 75 % de los pacientes de DRT y TOC que no alcanzaron una respuesta clínica.

15 La Figura 8 muestra vías axonales de resultado específico, de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención. La Parte A de la Figura 8 muestra vías activas comunes entre el 75 % de los pacientes con DRT que responden. La Parte B de la Figura 8 muestra vías activas comunes entre los pacientes con TOC que responden. La Parte C de la Figura 8 muestra vías activas comunes entre los pacientes que no responden. La Parte D de la Figura 8 muestra la RDI utilizada para analizar las vías identificadas por la tractografía optimizada.

Descripción detallada

20 La siguiente descripción detallada incluye referencias a los dibujos adjuntos, que forman una parte de la descripción detallada. Los dibujos muestran, a modo de ilustración, realizaciones ejemplares específicas en las que puede ponerse en práctica la invención. Estas realizaciones, que también se denominan en el presente documento "ejemplos," se describen con suficiente detalle para permitir a los expertos en la materia poner en práctica la invención. Las realizaciones pueden combinarse, otras realizaciones pueden utilizarse, o pueden efectuarse cambios estructurales, lógicos y eléctricos sin apartarse del ámbito el ámbito de la presente invención. Por lo tanto, la siguiente descripción detallada no debe entenderse en un sentido limitativo, y el ámbito de la presente invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

25 La presente invención se refiere a la modulación de actividad neuronal para afectar al estado psiquiátrico; el dolor; y otras actividades, funciones, trastornos y afecciones neurológicas de un paciente. Ejemplos no limitativos de trastornos psiquiátricos incluyen la DRT y el TOC, la adicción, el trastorno bipolar, la esquizofrenia, los trastornos de pánico y ansiedad, y los trastornos por estrés postraumático. La modulación puede alcanzarse, por ejemplo, por medios químicos, biológicos, eléctricos o ablativos.

30 De forma más específica, la presente invención está orientada a procedimientos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos; el dolor; y otras actividades, funciones, trastornos y afecciones neurológicas identificando y activando sustancialmente regiones de estimulación diana (también denominadas en el presente documento regiones anatómicas de estimulación diana) para conseguir beneficios terapéuticos. Se describe una realización ejemplar de la invención, que está centrada en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento (DRT) y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC). Sin embargo, la invención no se limita a estos trastornos y puede incluir cualquier trastorno neurológico o psiquiátrico.

35 De acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención, un procedimiento para generar una región de estimulación diana incluye: para una pluralidad de estimulaciones con electrodos, identificar, mediante un procesador de ordenador, qué elementos neurales se indicaron como que habían sido activados en un número umbral predeterminado de la pluralidad de estimulaciones con electrodos; y generar, mediante el procesador, los elementos neurales identificados como una región de estimulación diana para producir un efecto clínico.

40 En una realización ejemplar, toda la pluralidad de estimulaciones con electrodos está asociada al efecto clínico, y el procesador identifica la región de estimulación diana como que produce probabilísticamente el efecto clínico, basándose en la asociación de la pluralidad de estimulaciones con electrodos a los efectos clínicos. Cada una de un gran número de estimulaciones puede asociarse a uno o más efectos clínicos respectivos. En consecuencia, pueden formarse diversos grupos de las estimulaciones, cada grupo asociado a uno de los efectos clínicos particular. Una única estimulación asociada a más de uno de los efectos clínicos definidos puede ser parte de una serie de grupos. Para cada uno de dichos grupos, el procesador puede identificar los elementos neurales indicados como que han sido activados en el número umbral predeterminado de las estimulaciones del grupo, y establecer la respectiva colección de elementos neurales como una respectiva región de estimulación diana para el efecto clínico al que está asociado el grupo.

45 En una realización ejemplar, los elementos neurales son axones. En otra realización ejemplar, los elementos neurales son dendritas. En otra realización ejemplar, los elementos neurales son los cuerpos celulares. Aunque más adelante se hace referencia a los axones, se entiende que las aplicaciones de los procedimientos de la presente

invención se aplican a otros componentes de una neurona tales como el cuerpo celular y dendritas.

5 En una realización ejemplar, las estimulaciones con electrodos se realizan en al menos un paciente, y el procedimiento también incluye: generar para cada uno del al menos un paciente un respectivo modelo axonal; y, para cada una de las estimulaciones con electrodos, generar un respectivo modelo de estimulación de dichos axones del modelo axonal, del paciente en el que se realizó la estimulación, que fueron activados mediante la respectiva estimulación con electrodos. Además, la identificación está basada en los modelos de estimulación generados.

En una realización ejemplar, el al menos un modelo axonal se genera utilizando tractografía con tensor de difusión.

10 En una realización ejemplar, el procedimiento también incluye obtener, para cada uno del al menos un paciente, respectivos datos de imágenes de una región anatómica del respectivo paciente, y el modelo axonal generado para el respectivo paciente se genera basándose en los respectivos datos de imágenes del paciente. En una realización ejemplar, la región anatómica es el cerebro.

En una realización ejemplar, el al menos un paciente incluye una pluralidad de pacientes.

15 En una realización ejemplar, cada una de las estimulaciones con electrodos se realiza utilizando uno o más hilos conductores de electrodos, cada uno de los cuales incluye uno o más electrodos.

En una realización ejemplar, el umbral es 75 %.

20 Por ejemplo, puede implantarse un hilo conductor de electrodo en cada uno de una pluralidad de pacientes. Puede generarse una o más imágenes médicas, por ejemplo, de una o más modalidades de imágenes, tales como IRM o tomografía computarizada (TC), de una región anatómica relevante, por ejemplo, el cerebro, de cada uno de los pacientes en el que se implantó el hilo conductor. Un procesador puede aplicar tractografía con tensor de difusión a las imágenes médicas para generar un modelo axonal de la región anatómica relevante para cada uno de los pacientes. Puede aplicarse una o más estimulaciones a cada uno de los pacientes a través del hilo conductor de electrodo implantado.

25 Para cada una de las estimulaciones, el procesador puede generar un respectivo modelo del tejido activado por la estimulación. Por ejemplo, pueden medirse parámetros eléctricos reales para las estimulaciones. De forma alternativa, para cada estimulación, los campos eléctricos pueden modelarse de acuerdo con (a) el respectivo modelo axonal del paciente, (b) los parámetros de estimulación de las respectivas estimulaciones, y (c) la localización del hilo conductor de electrodo relativo a la anatomía del paciente. El modelo del tejido activado puede generarse aplicando el modelo del campo eléctrico al modelo axonal generado.

30 Los pacientes pueden agruparse de acuerdo con el efecto terapéutico. Por ejemplo, los médicos, pacientes, y/o sensores pueden proporcionar la información del sistema relativa al efecto terapéutico, en su caso, de la estimulación aplicada.

35 Para cada grupo de pacientes, el sistema puede comparar los axones activados por sus respectivas estimulaciones como indican los modelos de tejido activado para encontrar qué axones fueron activados en un número umbral, por ejemplo, el 75 %, de las estimulaciones de los pacientes del grupo. El procesador puede seleccionar la totalidad de dichos axones como una nueva región de estimulación diana para producir el efecto terapéutico al que están asociados los pacientes del grupo.

40 Cabe señalar que puede realizarse más de una estimulación en un único paciente, por ejemplo, utilizando diferentes ajustes de parámetros. Pueden generarse distintos modelos de activación axonal para diferentes estimulaciones del mismo paciente. Además, el paciente puede agruparse en distintos grupos para diferentes estimulaciones.

En una realización ejemplar, puede asociarse una estimulación a una pluralidad de efectos de estimulación y, en consecuencia, puede agruparse en una serie de grupos.

45 De acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención, un medio no transitivo, de hardware, legible por ordenador ha almacenado en su interior instrucciones ejecutables mediante un procesador, las instrucciones que, cuando son ejecutadas por el procesador, provocan que el procesador realice un procedimiento para generar una región de estimulación diana, incluyendo el procedimiento: para una pluralidad de estimulaciones con electrodos asociados a un mismo efecto clínico, identificar qué axones se activaron en un número umbral predeterminado de la pluralidad de estimulaciones con electrodos; y generar los axones identificados como una región de estimulación diana para producir el efecto clínico.

50 De acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención, un sistema para generar una región de estimulación diana incluye un procesador de ordenador configurado para: para una pluralidad de estimulaciones con electrodos asociados a un mismo efecto clínico, identificar qué axones se activaron en un número umbral predeterminado de la pluralidad de estimulaciones con electrodos; y generar los axones identificados como una región de estimulación diana para producir el efecto clínico.

- De acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención, un procedimiento implantado en ordenador de proporcionar una estimulación terapéutica de una región anatómica de un paciente incluye: seleccionar, mediante un procesador de ordenador, una región de estimulación diana almacenada; y generar y/o aplicar centros de estimulación para producir una región de activación estimada basada en la región de estimulación diana seleccionada, en la que la región de estimulación diana seleccionada está formada por una colección de axones identificados.
- En una realización ejemplar, la colección de axones identificados son axones identificados por haber sido previamente activados en un número umbral predeterminado de estimulaciones asociadas a un efecto terapéutico deseado.
- De acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención, un procedimiento para identificar una región de estimulación diana asociada a un resultado clínico, para el tratamiento de un trastorno incluye obtener datos de imágenes que representan una región del cerebro de un paciente, incluyendo los datos de imágenes una indicación de una localización de electrodo de un electrodo que ha sido introducido en la región del cerebro; utilizar tractografía de difusión en los datos de imágenes para generar un modelo de elemento axonal del paciente; activar el electrodo para enviar una señal eléctrica a los axones modelados; e identificar la región de estimulación diana como una combinación de al menos un subconjunto de dichos axones modelados identificados como activados mediante el envío de la señal eléctrica.
- En una realización ejemplar del procedimiento, el trastorno es un trastorno neurológico o psiquiátrico.
- En una realización ejemplar del procedimiento, el resultado clínico es terapéutico. En otra realización, el resultado clínico no es terapéutico.
- En una realización ejemplar del procedimiento, el resultado clínico terapéutico incluye al menos uno de prevención, tratamiento y mejora de uno o más síntomas asociados al trastorno.
- En una realización ejemplar del procedimiento, los datos de imágenes se obtienen de una imagen por resonancia magnética (IRM) y una imagen por tomografía computarizada (TC).
- En una realización ejemplar del procedimiento, los datos de imágenes incluyen modelos de superficie tridimensional de núcleos estriatales, palidales y talámicos.
- En una realización ejemplar del procedimiento, el electrodo es parte de un dispositivo de estimulación cerebral profunda (ECP).
- En una realización ejemplar del procedimiento, la tractografía de difusión se realiza sobre una región de interés que incluye la localización de electrodo.
- En una realización ejemplar del procedimiento, se utiliza una simulación por ordenador de potenciales de acción inducidos sobre los axones modelados para la identificación de activación de axones mediante el envío de la señal eléctrica.
- En una realización ejemplar, el procedimiento también incluye seleccionar, de acuerdo con la región de estimulación diana identificada, un sitio quirúrgico para la implantación de un electrodo.
- En una realización ejemplar, el procedimiento también incluye seleccionar, de acuerdo con la región de estimulación diana identificada, parámetros de estimulación para aplicar a uno o más electrodos.
- En una realización ejemplar del procedimiento, la región de estimulación diana se identifica utilizando un modelo de elementos finitos para modelar datos de distribución de tensión que representan tejido cerebral no homogéneo y anisotrópico, y al menos un modelo axonal multicompartimental para simular trayectorias de vías axonales.
- La región de estimulación diana puede incluir, pero sin limitación, el miembro anterior ventral de la cápsula interna y el estriado ventral (VC/VS) y vías axonales laterales e mediales al estriado ventral o dorsales y laterales al núcleo accumbens. Las vías axonales incluyen, pero sin limitación, aquellas que atraviesan el miembro anterior ventral de la cápsula interna y avanzan de forma lateral y medial al estriado ventral o dorsal y lateral al núcleo accumbens.
- En una realización ejemplar del procedimiento, la región de estimulación diana está localizada dentro del miembro anterior ventral de la cápsula interna y el estriado ventral en el cerebro.
- En una realización ejemplar del procedimiento, la región de estimulación diana incluye al menos una vía axonal que atraviesa de forma lateral y medial al estriado ventral o dorsal y lateral al núcleo accumbens en el cerebro.
- En consecuencia, la presente invención incluye procedimientos que identifican vías axonales específicas activadas por ECP asociadas a mejoras terapéuticas o responsables de las mismas.

Vías axonales ejemplares, particularmente en pacientes con DRT y TOC, incluyen, pero sin limitación, nueve vías axonales específicas.

5 En particular, una vía avanza a lo largo de la superficie ventromedial del estriado dorsal, desde la región dorsolateral y posterior de una región de interés (RDI) cerca de un electrodo DIBS implantado, y después continúa con proyecciones anterolaterales relativas a los contornos de la RDI.

Una segunda vía avanza a lo largo de la superficie ventromedial del estriado dorsal, desde la región dorsolateral y posterior de la RDI cercana a un electrodo de ECP implantado, y después continúa con proyecciones ventrolaterales posteriores relativas a los contornos de la RDI.

10 Una tercera vía avanza a lo largo de la superficie ventromedial del estriado dorsal, desde la región dorsolateral y posterior de la RDI cercana a un electrodo de ECP implantado, y después continúa con proyecciones ventrolaterales anteriores relativas a los contornos de la RDI.

Una cuarta vía avanza a lo largo de la superficie ventromedial del estriado dorsal, desde la región dorsolateral y posterior de la RDI cercana a un electrodo de ECP implantado, y después continúa con proyecciones ventromediales posteriores relativas a los contornos de la RDI.

15 Una quinta vía se solapa con el segmento ventrolateral posterior de la segunda vía en su avance a lo largo de la parte ventromedial del accumbens posterior. Esta vía pasa dorsalmente a lo largo de la cabeza lateral del caudado, continuando en una dirección lateral y anterior sobre el caudado central.

20 Una sexta vía avanza en una dirección anteroposterior a lo largo de la cabeza lateral del núcleo del caudado, continuando ventralmente a lo largo del núcleo accumbens posterior, después avanza de forma medial y central, y finalmente se proyecta en una dirección anterior.

Una séptima vía avanza en una dirección anteroposterior a lo largo de la cabeza lateral del núcleo del caudado, continuando ventralmente a lo largo del núcleo accumbens posterior, y después continúa medialmente a lo largo del núcleo accumbens posterior en una dirección ventral dentro de la RDI.

25 Las vías sexta y séptima se solapan en sus contornos de la RDI dorsales y segmentos anteriores antes de alcanzar el núcleo accumbens posterior.

La séptima vía sigue una trayectoria más dorsal, continuando medialmente a lo largo del núcleo accumbens posterior en una dirección ventral y solapándose con la séptima vía.

La octava vía también sigue una trayectoria más dorsal, continuando medialmente a lo largo del núcleo accumbens posterior en una dirección ventral y se solapa con la sexta vía.

30 La novena vía avanza a lo largo de la superficie ventromedial del estriado dorsal, girando lateralmente alrededor del aspecto central de la cabeza lateral del caudado antes de continuar en una dirección anterior.

De esta forma, la presente invención utiliza la activación selectiva de vías axonales diana dentro de las redes CETC para conseguir efectos terapéuticos específicos observados en pacientes con ECP.

35 En una realización ejemplar del procedimiento, la región de estimulación diana se selecciona de forma que no se solape con ninguna vía axonal, que produciría un efecto no terapéutico si se activara.

En una realización ejemplar del procedimiento, los datos de imágenes se obtienen de más de un paciente.

En una realización ejemplar del procedimiento, los datos de imágenes obtenidos de los más de un paciente se mapean en un atlas cerebral.

En una realización ejemplar del procedimiento, el atlas cerebral es un atlas cerebral con tensión de difusión.

40 En una realización ejemplar del procedimiento, las técnicas de tractografía de difusión se realizan sobre el atlas cerebral con tensión de difusión.

En consecuencia, la presente invención utiliza la combinación de datos clínicos, tractografía con tensor de difusión, y modelos informáticos de neuroestimulación específicos para cada paciente para identificar vías axonales particulares activadas por ECP y para determinar sus correlaciones con resultados clínicos específicos.

45 De este modo, la presente invención proporciona la identificación de relaciones entre la localización de electrodo de ECP específico para cada paciente, las predicciones de modelos de activación axonal, y los resultados clínicos, para mejorar así los resultados clínicos.

En realizaciones ejemplares de la presente invención, la terapia de ECP incluye terapia de ECP de VC/VS bilateral.

En una realización ejemplar de la presente invención, se coloca un electrodo de ECP cerca de una vía axonal del cerebro, y se aplica una señal de activación a la vía axonal para obtener mejora terapéutica.

En consecuencia, el procedimiento puede utilizarse para mejorar centros de estimulación para dispositivos de ECP.

5 Realizaciones ejemplares de la presente invención proporcionan procedimientos de evaluación de pacientes con depresión resistente al tratamiento (DRT) y trastorno obsesivo compulsivo (TOC) tratados con ECP en una región de estimulación diana predeterminada.

10 A continuación se describe un estudio que demuestra que los procedimientos de la presente invención son efectivos para prevenir, tratar o mejorar uno o más síntomas asociados a un trastorno neurológico o psiquiátrico. El estudio presenta un ejemplo de cómo puede utilizarse la combinación de formación de imágenes médicas, mediciones de resultados clínicos, y tecnología de dispositivos médicos para entender mejor los efectos de un tratamiento neurológico o psiquiátrico focal.

15 Siete pacientes con DRT y cinco pacientes con TOC recibieron terapia de estimulación cerebral profunda (ECP) bilateral del miembro anterior ventral de la cápsula interna/estriado ventral (VC/VS). El término "bilateral" significa que la ECP se aplica a ambos hemisferios del cerebro. Todos los pacientes se sometieron a evaluaciones psiquiátricas pre y postoperatorias. Los pacientes con DRT fueron evaluados utilizando la Escala de Depresión de Hamilton (HDRS), la Escala de Depresión Montgomery-Asberg (MADRS), y la Evaluación Global de Funcionamiento (GAF de DRT). Los pacientes con TOC fueron evaluados con la Escala Obsesivo Compulsiva de Yale-Brown (YBOCS) y la Evaluación Global de Funcionamiento (GAF de TOC).

20 Después de que los pacientes fueran evaluados, se activaron los axones del VC/VS, y los cercanos. Los axones individuales activados por la ECP en los siete pacientes con DRT y cinco pacientes con TOC fueron examinados, y se identificaron múltiples vías relacionadas de forma probabilística con los resultados clínicos terapéuticos y no terapéuticos. Los resultados sugirieron que vías específicas laterales y posteriores a la parte media (en una dirección dorsal-ventral) del estriado ventral y vías que avanzan de forma dorsal y lateral al estriado ventral están relacionadas de forma probabilística bien con resultados clínicos terapéuticos o no terapéuticos.

25 Un aspecto importante de la presente invención es el reconocimiento de que los mejores resultados terapéuticos se consiguen cuando se activaron vías axonales asociadas solamente con grupos de pacientes que responden (cada paciente se clasificó como en remisión, un paciente que responde, o un paciente que no responde). Esto es importante porque la DRT y el TOC están asociados a distintas redes neurales que incluyen regiones de solapamiento.

30 Además, los resultados clínicos se deterioraron cuando se activaron vías terapéuticas que se solapaban con vías que no respondían. De esta manera, las mejoras terapéuticas requieren una activación única y selectiva de las vías axonales asociadas a los beneficios específicos de la indicación, y la activación simultánea de vías óptimas y no óptimas puede deteriorar las mejoras clínicas, ralentizar su avance, e incluso impedir las. Más adelante se describen detalles específicos del estudio.

35 POBLACIÓN DE PACIENTES

40 La activación axonal se analizó en siete pacientes con DRT y cinco pacientes con TOC implantados bilateralmente con electrodos de ECP cuadrupolares 3391 (anteriormente, 3387-IES) (1,27 mm de diámetro, 3 mm de longitud de contacto, y 4 mm de espaciado entre contactos adyacentes, Medtronic, Minneapolis, MN). Los pacientes fueron implantados y monitorizados clínicamente. Los datos clínicos pertinentes sobre los pacientes se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1

Información del paciente				
Paciente	Género	Indicación	Edad en el momento del implante (años)	Último seguimiento (meses después del implante)
CC1	F	DRT	37	41
CC2	F	DRT	50	35
CC3	F	DRT	27	30
CC4	F	DRT	53	28
CC5	M	DRT	54	19
CC6	F	DRT	53	17
CC7	M	DRT	23	15
CC8	M	TOC	22	40
CC9	F	TOC	35	77

(continuación)

Información del paciente				
Paciente	Género	Indicación	Edad en el momento del implante (años)	Último seguimiento (meses después del implante)
CC10	M	TOC	44	53
CC11	F	TOC	60	9
CC12	M	TOC	23	63

MODELOS ANATÓMICOS DE ECP DEL VC/VS ESPECÍFICOS PARA CADA PACIENTE

Se creó un modelo de ECP computacional, que incluye componentes anatómicos y eléctricos, para cada uno de los hemisferios cerebrales incluidos en el estudio.

5 La Figura 1 muestra modelos anatómicos de ECP para el paciente CC5 en el lado izquierdo del cerebro. La Parte A muestra superficies en 3D que representan diversos núcleos (núcleo del caudado – azul claro, globo pálido – azul oscuro, núcleo accumbens - rosa, y tálamo - amarillo) presentados sobre una vista sagital de la imagen por resonancia magnética (IRM) del paciente. Las superficies de los núcleos se encontraban originalmente dentro del contexto de la IRM del paciente de acuerdo con los puntos de comisura anteriores y posteriores (no visibles).

10 La Parte B muestra superficies de núcleos traducidas, giradas y adaptadas en tamaño (9 grados de libertad) para mejorar el ajuste de la anatomía visible sobre la IRM del paciente.

La Parte C muestra un electrodo de ECP 3391 virtual incorporado en el modelo utilizando la localización de electrodo intraoperatoria estereotáxica específica para cada paciente (definida utilizando un marco estereotáxico de Leksell).

15 La Parte D es una vista sagital oblicua que muestra todos los 24 electrodos de ECP virtuales (correspondientes a los 24 hemisferios cerebrales de los doce pacientes incluidos en el estudio) mapeados sobre un marco anatómico común definido dentro del atlas cerebral con tensor de difusión, en el que los cátodos activos se muestran en rojo, los ánodos activos en azul, y los contactos inactivos en gris oscuro.

20 Cada modelo anatómico incluía datos de imágenes específicos para cada paciente, un electrodo de ECP virtual, y modelos de superficie tridimensional (3D) de núcleos estriatales, palidales y talámicos. El electrodo virtual fue creado a partir de una representación geométrica de un electrodo de ECP 3391. Las superficies de núcleos en 3D se extrajeron de un conjunto de datos TRI en alta definición que formaba parte de un atlas cerebral con tensor de difusión (TD).

Cada modelo anatómico se creó siguiendo las cuatro etapas siguientes:

25 Primero, se identificaron marcadores de referencia a partir de un armazón estereotáxico Leksell (Elekta, Estocolmo, Suecia) visible en cada conjunto de datos de tomografía computarizada (TC) preoperatoria, y se corrigieron con modelos de referencia preexistentes explícitamente definidos en el espacio estereotáxico. Esto permitió la definición de las comisuras anterior (CA) y posterior (CP) dentro de un rígido sistema de coordenadas.

30 Segundo, se corrigieron las imágenes por IRM y TC preoperatoria específicas de cada paciente. Todos los registros se realizaron utilizando un algoritmo de información mutua (Viola, 1. y col., "Importance-driven focus of attention," IEEE Trans. Vis. Comput. Graph 12 (5), 933-940 (2006) (en adelante, "Viola y col., 2006").

35 Tercero, las superficies de núcleos en 3D se corrigieron con cada IRM preoperatoria específica de cada paciente utilizando Cicerone v1.2 (Miocinovic, S. y col., "stereotactic neurophysiological recording and deep brain stimulation electrode placement software system," Acta, Neurochir. Suppl. 97 (Pt 2), 561-567 (2007) (en adelante, "Miocinovic y col., 2007"). Esto se consiguió alineando el atlas cerebral con la línea media estereotáxica, y ajustando su tamaño a lo largo de su eje anteroposterior de forma que las coordenadas del atlas de las CA y CP coincidían con las coordenadas de la IRM definidas explícitamente. Se realizaron más alineaciones y ajustes de tamaño de las superficies del atlas para ajustar los núcleos visibles sobre la IRM. Se utilizaron simples matrices 4x4 de transformaciones afines para girar, ajustar el tamaño, y traducir las superficies del atlas en espacio en 3D (9 grados de libertad) utilizando Cicerone hasta que se consiguió un corregistro satisfactorio (Lujan, J. L. y col., "Automated 3-dimensional brain atlas fitting to microelectrode recordings from deep brain stimulation surgeries," Stereotact. Funct. Neurosurg. 87 (4), 229-240 (2009)) (en adelante, "Lujan y col., 2009"). Estas superficies de núcleos cerebrales actuaron como una herramienta de transición que vinculaba el espacio anatómico del paciente con el atlas cerebral TD, y permitieron la realización de transformaciones entre los dos sistemas de coordenadas correspondientes.

45 Finalmente, como se muestra en la Parte C de la Figura 1, un electrodo de ECP virtual se sembró dentro de cada modelo anatómico utilizando coordenadas estereotáxicas intraoperatorias. La colocación correcta de cada electrodo

virtual se verificó corrigiendo exploraciones por TC pre y postoperatoria. Si el hilo conductor y los contactos del electrodo de ECP virtual no estaban debidamente centrados dentro del artefacto del electrodo hiperintenso dentro de la TC postoperatoria, se utilizaba Cicerone para traducir manualmente el electrodo de ECP virtual en espacio 3D hasta que estaba correctamente alineado. Esta corrección solamente fue necesaria en cinco hemisferios con un desplazamiento medio de 3,9 mm en la punta del electrodo.

MARCO ANATÓMICO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE VÍAS AXONALES Y ANÁLISIS DE ACTIVACIÓN AXONAL

Se definió un marco anatómico habitual en el lado izquierdo del atlas cerebral con TD y se mapeó cada electrodo de ECP virtual sobre el mismo desde el espacio estereotáxico específico de su paciente (Figura 1, Parte D). Este mapeado permitió la identificación de trayectorias axonales y el análisis de la activación axonal entre los pacientes. Se obtuvieron mapeados de electrodos individuales invirtiendo matemáticamente las matrices 4x4 de transformaciones afines utilizadas para transformar las superficies de atlas a partir de espacio de atlas con TD en el modelo anatómico específico de cada paciente.

Después, se identificaron trayectorias 3D de fibras axonales de la materia blanca que podrían activarse directamente mediante ECP en estos pacientes utilizando un algoritmo de tractografía optimizada (Wakana, S. y col., "Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy," *Radiology* 230 (1), 77-87 (2004)) (en adelante, "Wakana y col., 2004"). Se realizó una tractografía sobre una región de interés (RDI) de 60x60x60 mm (véase la Figura 8, Parte D más adelante) que abarcaba todos los sitios de estimulación terapéutica (es decir, contactos activos para todos los 24 electrodos). Este procedimiento infirió 228.960 trayectorias axonales diferentes (9.540 trayectorias para cada electrodo) que se originaban en puntos de coordenadas de semillas dentro de los vóxeles del atlas cerebral con TD. Se distribuyeron puntos de semillas dentro de 24 regiones cilíndricas, de 52,5 mm de longitud, y con 9,5 mm de radio (uno para cada electrodo virtual). Cada región de semillas se formó mediante nueve planos orientados a intervalos de 20 grados y centrados sobre el electrodo de ECP virtual. Dentro de cada plano, se distribuyeron semillas a resoluciones horizontales y verticales de 1,9 y 0,5 mm, respectivamente. Las trayectorias resultantes de estas semillas se propagaron a lo largo de la dirección del vector propio principal de cada vóxel dentro de la RDI, conservando la información direccional de vóxel a vóxel. El seguimiento de las fibras de cada semilla continuó hasta una región altamente isotrópica (anisotropía fraccional < 0,2) o se alcanzaron los contornos de la RDI. Se descartaron trayectorias axonales cortas con longitudes totales por debajo de los 10,5 mm, o que cruzaban dentro de la varilla del electrodo, antes del análisis.

MODELOS AXONALES

Se creó un modelo multicompartimental de un axón mielinizado para representar cada una de las 228.960 trayectorias axonales identificadas en el análisis tractográfico (McNeal, D. R. y col., "Análisis of a model for excitation of myelinated nerve," *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 23 (4), 329-337 (1976)) (en adelante, "McNeal y col., 1976"). Se definieron parámetros axonales para estos modelos de acuerdo con valores publicados previos para diámetros de fibra de 5,7 mm axones (McIntyre, C. C. y col., "Modeling the excitability of mammalian nerve fibers: influence of afterpotentials on the recovery cycle," *J. Neurophysiol.* 87 (2), 995-1006 (2002)) (en adelante, "McIntyre y col., 2002"). La geometría requerida para definir explícitamente la trayectoria de cada axon se determinó utilizando Matlab 7.6 (Mathworks Inc., Natick, MA).

MODELOS ELÉCTRICOS DE ECP DE VC/VS ESPECÍFICOS PARA CADA PACIENTE

La Figura 2 muestra modelos eléctricos de ECP. La Parte A muestra la localización del electrodo de ECP específico para cada paciente definido dentro del contexto del atlas cerebral con TD. Cada tensor (correspondiente a un vóxel) se representa mediante un elipsoide, cuyo eje principal indica la dirección preferida de difusividad del agua. La anisotropía fraccional se representa mediante el color del elipsoide (rojo - anisotrópico, azul - isotrópico). La inserción muestra los resultados de la tractografía optimizada (líneas negras) realizada desde puntos de semillas definidos alrededor de la localización de electrodo específica del paciente.

La Figura 2, Parte B muestra el atlas cerebral con TD utilizado para estimar tensores de conductividad utilizados en un modelo de elementos finitos en 3D del campo eléctrico de la ECP. La inserción muestra isocontornos de tensión generados mediante estimulación catódica monopolar aplicados dentro del miembro anterior ventral de la cápsula interna.

Se crearon veinticuatro modelos de elementos finitos (MEF) de campo eléctrico que caracterizaban la distribución de tensión específica de cada paciente dentro del cerebro (Figuras 2B y 3A). Cada MEF combinaba propiedades anisotrópicas del tejido cerebral, capacitancia en la interfaz electrodo-tejido, una fina capa de encapsulación alrededor del electrodo, y centros de estimulación terapéutica (Chaturvedi, A. y col., "Patient-specific models of deep brain stimulation: Influence of field model complexity on neural activation predictions," *Cerebro Stimulat.* (2010)) (en adelante, "Chaturvedi y col., 2010").

La Tabla 2 muestra los centros de estimulación utilizados para cada paciente.

Tabla 2

Centros de estimulación clínica. La configuración del electrodo indica el número de contacto (D-3) seguido de su tipo (los cátodos están indicados con un signo negativo y los ánodos con un signo positivo). Solamente se muestran contactos activos en la configuración del electrodo.

Paciente	Lado izquierdo				
	Frecuencia (Hz)	Anchura de impulso (μ s)	Amplitud (V)	Impedancia (ohms)	Configuración del electrodo
CC1	100	150	7	644	0+1-
CC2	130	150	8	1005	0+1-1+
CC3	100	90	6.5	589	1-2-3+
CC4	130	210	4	1359	0+3-
CC5	130	90	5	4.48	1-0+
CC6	130	120	5.5	9.86	1-2-3+
CC7	100	210	5	898	1-2-3+
CC8	130	210	6	1452	1-0+
CC9	100	180	8	1134	0-3+
CC10	130	180	7	789	1-3+
CC11	30	210	7	1080	0-C+
CC12	100	120	6.5	714	1-C*

Paciente	Lado derecho				
	Frecuencia (Hz)	Anchura de impulso (μ s)	Amplitud (V)	Impedancia (ohms)	Configuración del electrodo
CC1	100	150	7	840	0+1-
CC2	130	150	7	751	0-1-3+
CC3	100	150	8	557	1-2-3+
CC4	130	210	5	1120	0-3+
CC5	130	90	5	292	1-3-C+
CC6	130	50	7	568	1-2-3+
CC7	100	60	6	555	1-2-3+
CC8	130	120	4	541	0-1-
CC9	100	180	8	1000	0-1-3+
CC10	130	180	6	826	0-1-3+
CC11	30	210	8	690	0-C+
CC12	100	120	?	792	1C+

5

El tejido cerebral se modeló como un medio no homogéneo y anisotrópico utilizando el atlas cerebral con TD (Miocinovic, S. y col., "Experimental and theoretical characterization of the voltage distribution generated by deep brain stimulation", *Exp. Neurol.* 216 (1), 166-176 (2009)) (en adelante, "Miocinovic y col., 2009"). El electrodo de ECP se modeló como un elemento puramente capacitivo con una capacitancia de 6,6 μ F para reflejar el gran tamaño de contacto del electrodo (Butson, C. R. y col., "Tissue and electrode capacitance reduce neural activation volumes during deep brain stimulation", *Clin. Neurophysiol.* 116 (10), 2490-2500 (2005)) (en adelante, "Butson y col., 2005"). Se incorporó una capa de encapsulación de 0,5 mm de grosor alrededor del electrodo para representar las reacciones de transducción de la carga y una reducción de tensión del 42 % en la interfaz electrodo-tejido (Chaturvedi y col., 2010). Se utilizó la ley de Ohm para ajustar la conductividad de la capa de encapsulación (entre 0,03 y 0,26 S/m) en el modelo específico de cada paciente con el fin de igualar la impedancia clínica medida (entre 292 y 1452 Ω). Se aplicaron centros de estimulación específicos para cada paciente al modelo del campo eléctrico y se utilizó un solucionario de MEF de Fourier para solucionar la ecuación de Poisson con condiciones de contorno Dirichlet y Neumann (Miocinovic y col., 2009). La solución proporcionó el campo eléctrico dentro del tejido cerebral (Figura 2, inserción de la Parte B y Figura 3, Parte A).

20 ACTIVACIÓN AXONAL

La Figura 3 muestra el modelo de activación axonal específico de un paciente para el paciente CC5, para el lado izquierdo del cerebro. La Parte A muestra el campo eléctrico generado por centros de estimulación específicos del paciente representados por contornos isopotenciales.

La Parte B muestra potenciales extracelulares inducidos por estimulación (V_e) interpolados sobre un modelo axonal (el rojo corresponde a la mayor magnitud de V_e y el azul oscuro a la menor). Los potenciales de acción se inician en el axon en el nódulo Ranvier donde la segunda derivada espacial del potencial extracelular es más grande (trazo rojo). Una vez iniciados, los potenciales de acción se propagan en ambas direcciones a lo largo del axon (trazos azules).

La Parte C muestra que tensiones extracelulares generadas por centros de estimulación específicos de cada paciente se acoplaron a modelos de cables multicompartimentales en el VC/VS.

La Parte D muestra modelos axonales activados directamente mediante ECP. Las tensiones extracelulares se determinaron a lo largo de cada modelo axonal interpolando los campos eléctricos en 3D específicos de cada el paciente sobre cada compartimento axonal.

La Figura 4 muestra un modelo axonal multicompartimental. Se utilizó cada trayectoria axonal definida por la tractografía optimizada para crear un modelo biofísico capaz de estimular la señalización del potencial de acción. El modelo representaba explícitamente diferentes subsecciones de la microestructura axonal y la capa de mielina. Se utilizaron ecuaciones de tipo Hodgkin-Huxley, personalizadas para canales de sodio y potasio de mamíferos, para simular el potencial transmembrana.

El comportamiento axonal se estimuló en respuesta a la estimulación extracelular para todos los 228.960 modelos axonales y los 24 campos eléctricos de ECP específicos de cada paciente utilizando NEURON 7.0 (Hines, M. L. y col., "The NEURON simulation environment," *Neural computation* 9 (6), 1179-1209 (1997)) ((en adelante, "Hines y col., 1997"). La caracterización de activación axonal, definida mediante la generación de un potencial de acción propagado, requirió más de 7 millones de simulaciones por ordenador. Estas simulaciones por ordenador se realizaron en un clúster de alto rendimiento basado en Linux con 15 nodos computacionales individuales y un total de 68 núcleos ejecutando Rocks Clusters 5.3 (Universidad de California en San Diego).

CORRELACIÓN DE RESULTADOS CLÍNICOS Y ACTIVACIÓN DE VÍAS AXONALES

Siguiendo el enfoque de Malone y col. (Malone, Jr. y col., 2009) y Greenberg y col. (Greenberg, B. D. y col., "Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience," *Mol. Psychiatry* 15 (1), 64-79 (2010)) (en adelante, "Greenberg y col., 2010"), los pacientes con DRT y TOC se clasificaron en tres subgrupos para cada medición de resultado clínico (x): en remisión (subgrupo x.1), en no remisión, pero con respuesta clínica (subgrupo x.2), y pacientes con respuesta insuficiente o que no responden (subgrupo x.3).

La remisión para pacientes con DRT se definió como una puntuación final de 10 o inferior en las mediciones HDRS y MADRS (grupos 1.1 y 2.1, respectivamente; véase la Tabla 3 más adelante). Para pacientes con TOC, la remisión se definió como tener una puntuación YBOCS de 8 o inferior (grupo 5.1). No se definieron criterios de remisión para las mediciones GAF de DRT y TOC (grupos 3.1 y 4.1, respectivamente). La respuesta clínica de no remisión para las mediciones HDRS (grupo 1.2) y MADRS (grupo 2.2) se definió como un mínimo de mejora del 50 % desde el valor basal. La respuesta clínica para las mediciones GAF de DRT y TOC (grupos 3.2 y 4.2, respectivamente) se definió como una puntuación de seguimiento de al menos 71. Por el contrario, la respuesta clínica para YBOCS se definió como una mejora de al menos el 35 % (grupo 5.2). Los pacientes incapaces de alcanzar significancia para la respuesta terapéutica se clasificaron como pacientes que no responden (grupos 1.3, 2.3, 3.3, 4.3 y 5.3 para HDRS, MADRS, GAF de DRT, GAF de TOC, y YBOCS, respectivamente).

Se investigaron elementos comunes en la activación axonal entre los pacientes para identificar vías axonales asociadas a resultados clínicos terapéuticos y no terapéuticos. Se combinaron los axones activos específicos de cada paciente para cada grupo clínico, y se analizaron todos los axones dentro de cada grupo para identificar activación común entre pacientes. La probabilidad de producir el resultado clínico asociado a cada grupo (por ejemplo, remisión HDRS) mediante la estimulación de cada axon fue proporcional al número de pacientes para el que se activó el axon mediante ECP dentro de dicho grupo. Los axones activados en un 75 % o más de pacientes dentro de un grupo se consideraron asociados al correspondiente resultado clínico. Los axones comunes terapéuticos activos que se solaparon con los axones comunes activos identificados en grupos de pacientes que no responden fueron excluidos del análisis. Se identificaron vías axonales individuales utilizando un algoritmo automatizado que agrupaba axones activos con trayectorias similares.

IDENTIFICACIÓN DE VÍAS INDIVIDUALES

Se identificaron vías de fibra distintas dentro de grupos de axones comunes activados utilizando un algoritmo automatizado que agrupaba axones individuales con trayectorias similares. Los axones cuyas trayectorias cruzaron cinco esferas centradas en los contornos (A), longitudes de cuartos (B), y centro (C) de una fibra axonal seleccionada al azar como se muestra en la Figura 5, se agruparon como parte de la misma vía. En la Figura 5, cada estilo y color de línea representa una vía distinta. Las vías 1 y 2 comparten una trayectoria similar, pero tienen un contorno diferente (la Vía 2 cruza las tres primeras esferas, pero no las dos últimas). Por el contrario, las vías 1 y 3 comparten los mismos contornos, pero difieren en su trayectoria intermedia (es decir, la vía 3 no cruza las esferas en sus longitudes de cuartos y centro). La Vía 4 tiene una trayectoria totalmente diferente (es decir, no cruza

ninguna de las esferas para la vía 1).

El algoritmo funcionó de la siguiente manera:

Primero, todos los axones activos dentro de un grupo de valoración clínica (por ejemplo, remisión según HDRS, o grupo 1.1) fueron añadidos a una lista de trayectorias a analizar.

5 Segundo, una única trayectoria axonal se seleccionó al azar de la lista, y se centraron esferas con un radio de 10 mm tanto en los contornos (Figura 5, A) como en las secciones de longitud de cuarto de su trayectoria (Figura 5, B). Una quinta esfera más pequeña con un radio de 5 mm se centró a una longitud media sobre la fibra axonal (Figura 5, C).

10 Tercero, se examinaron las trayectorias de los demás axones en la lista, y se agruparon aquellas trayectorias que se intersecaron con todas las cinco esferas centradas sobre la fibra inicial. Los axones agrupados se consideraron una vía individual y se eliminaron de la lista.

Finalmente, un axon diferente se seleccionó al azar de la lista y el procedimiento se repitió hasta que todos los axones fueron asignados en una respectiva vía.

15 Aumentar el número de esferas o disminuir sus radios redujo la tolerancia para la agrupación de trayectorias axonales. El número y tamaño de las esferas utilizadas en este estudio se seleccionó después de un procedimiento de ensayo y error para alcanzar un equilibrio entre la identificación de distintas vías axonales y la redundancia de vías. Los grupos axonales que contenían ocho o menos axones activos se descartaron para eliminar vías con trayectorias poco habituales y baja probabilidad de precisión anatómica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

20 Se realizaron análisis estadísticos de resultados clínicos utilizando el análisis de varianza de un factor (ANOVA) en Origin 7.5 (OriginLab Co., Northampton, MA). El nivel de significancia se estableció en $P < 0,05$.

RESULTADOS

La Tabla 3 resume las puntuaciones basales y crónicas de los resultados clínicos de la ECP.

Tabla 3

HDRS					MADRS			
Paciente	Puntuación basal	Puntuación último seguimiento	Cambio puntuación	Grupo	Puntuación basal	Puntuación último seguimiento	Cambio puntuación [X]	Grupo
CC1	34	9	73,5	1,1	37	3	91,9	2,1
CC2	27	27	0	1,3	28	18	35,7	2,3
CC3	37	34	8,1	1,3	32	25	21,9	2,3
CC4	32	1	96,9	1,1	25	0	100	2,1
CC5	35	1	92,3	1,1	30	0	100	2,1
CC6	26	2	92,3	1,1	26	0	100	2,1
CC7	33	0	100	1,1	35	0	100	2,1
CC8	-	-	-	-	-	-	-	-
CC9	-	-	-	-	-	-	-	-
CC10	-	-	-	-	-	-	-	-
CC11	-	-	-	-	-	-	-	-
CC12	-	-	-	-	-	-	-	-

GAF					YBOCS			
Paciente	Puntuación basal	Puntuación último seguimiento	Cambio puntuación	Grupo	Puntuación basal	Puntuación último seguimiento	Cambio puntuación [X]	Grupo
CC1	45	60	25	3,3	-	-	-	-
CC2	45	55	18,2	3,3	-	-	-	-
CC3	50	51	2	3,3	-	-	-	-
CC4	45	95	52,6	3,2	-	-	-	-
CC5	45	71	36,6	3,2	-	-	-	-

(continuación)

Paciente	GAF				YBOCS			
	Puntuación basal	Puntuación último seguimiento	Cambio puntuación	Grupo	Puntuación basal	Puntuación último seguimiento	Cambio puntuación [X]	Grupo
CC6	45	95	52,6	3,2	-	-	-	-
CC7	41	95	56,8	3,2	-	-	-	-
CC8	40	65	38,5	4,3	35	21	40	5,2
CC9	30	60	50	4,3	36	21	41,7	5,2
CC10	30	65	53,8	4,3	36	21	41,7	5,2
CC11	30	45	33,3	4,3	77	28	63,6	5,2
CC12	35	75	53,3	4,2	33	11	66,7	5,2

Las mejoras de HDRS, MADRAS, y GAF de DRT medias desde el valor basal fueron $66,8 \pm 43,7$, $78,5 \pm 34,3$ y $34,8 \pm 20,7$ por ciento, respectivamente. Los valores ANOVA de un factor de las puntuaciones HDRS, MADRS, y GAF de DRT mostraron una mejora sostenida y significativa ($p=0,002$, $p=0,0001$, y $p=0,002$, respectivamente). De forma similar, las mejoras de YBOCS y GAF de TOC medias fueron $50,7 \pm 13,2$ y $45,8 \pm 9,3$ por ciento, respectivamente. ANOVA también mostró mejoras significativas desde el valor basal en las puntuaciones YBOCS y GAF de TOC ($p=0,03$, y $p=0,0005$, respectivamente). En general, las puntuaciones de valores GAF medios para todos los 12 pacientes aumentaron desde $40,1 \pm 7,1$ a $69,3 \pm 17,5$. De acuerdo con las puntuaciones HDRS individuales, cinco pacientes con DRT (CC1, CC4-CC7) se clasificaron como in remisión, y dos pacientes (CC2 y CC3) se clasificaron como pacientes que no responden. Las puntuaciones HDRS para el paciente CC2 volvieron al valor basal después de un agotamiento de la batería no detectado del generador de impulsos implantable (GI) del lado izquierdo del paciente. El Paciente CC3 presentó mejoras iniciales que no se mantuvieron con el tiempo. Ninguno de los pacientes con DRT entró en la categoría media de pacientes clínicos que responden. Las puntuaciones y mejoras porcentuales de MADRS en el seguimiento dieron lugar a una clasificación de pacientes idéntica al HDRS. Todos los cinco pacientes con TOC (CC8-CC12) se clasificaron en el grupo YBOCS de pacientes clínicos que responden. El Paciente C11 mostró una gran mejora en el último seguimiento (63,6 %), pero mantuvo un alto nivel de deficiencia (puntuación YBOCS de 28). Cuatro pacientes con DRT (CC4-CC7) y uno con TOC (CC12) mostraron puntuaciones clínicas de GAF finales de 71 o más, designándolos así como pacientes clínicos que responden para esta medición. Los Pacientes CC4- CC7 alcanzaron grandes mejoras tanto en las mediciones HDRS y MADRS (>92 %), mientras que el paciente CC12 alcanzó una gran mejora en YBOCS (>66 %).

Como se ha mencionado anteriormente, se creó un modelo computacional de ECP específico para el paciente para cada persona. La tractografía con tensor de difusión generó una población de 228.960 axones dentro del entorno de simulación de ECP. La aplicación de localización de electrodos y centros de estimulación de ECP específicos para cada paciente a estos axones permitió la predicción de generación de un potencial de acción inducido por estimulación. Todos los axones que fueron activos para los pacientes se agruparon dentro de cada clasificación de resultados clínicos. La probabilidad de evocar cada resultado clínico (asociado al grupo clínico actual) activando un axon específico fue proporcional al número de pacientes dentro del grupo para el que dicho axon era activo. Esta clasificación de pacientes (es decir, agrupación) permitió la identificación de vías asociadas a mejoras clínicas específicas comunes entre pacientes.

La Figura 6 muestra paciente, clasificación y agrupación de acuerdo con los resultados clínicos. Los pacientes fueron agrupados de acuerdo con las puntuaciones del resultado clínico y las mejoras porcentuales en su última visita de seguimiento disponible (los resultados de HDRS para pacientes con DRT se muestran solamente con fines ilustrativos). Los grupos se numeraron utilizando dos dígitos: el primer dígito indica la medición de evaluación (por ejemplo, HDRS= 1, YBOCS= 5, etc.) y el segundo dígito indica el tipo de resultado clínico (por ejemplo, remisión= 1, no remisión, pero respuesta clínica = 2, sin respuesta= 3). Los axones activados para cada paciente se indican con "X". En los datos del ejemplo, los axones 1,4, 6, y 228.960 (rectángulos continuos) estaban generalmente activos entre al menos el 75 % del grupo en remisión; los axones 3 y 5 (rectángulos discontinuos) estaban generalmente activos entre el 75 % del grupo que no responde; y el axon 2 (rectángulo de puntos) fue eliminado del análisis porque se activó simultáneamente tanto en los pacientes que responden como en los pacientes que no responden.

Los axones activos dentro de los grupos de pacientes en remisión o que responden que también eran activos en pacientes que no responden fueron excluidos. La Figura 7 muestra activación axonal terapéutica y no terapéutica. Esto permitió identificar vías exclusivamente asociadas a resultados terapéuticos (Figura 7, Parte A y Parte B) o no terapéuticos (Figura 7, Parte C). La Figura 7, Parte A muestra axones activados comunes a al menos el 75 % de los pacientes con DRT que responden. La Figura 7, Parte B muestra axones activados comunes a al menos el 75 % de los pacientes con TOC que responden. La Figura 7, Parte C muestra axones activados comunes a al menos el 75 % de los pacientes con DRT y TOC que no alcanzaron una respuesta clínica (ningún paciente con TOC fue clasificado como pacientes que no responden en la YBOCS, pero cuatro pacientes con TOC fueron clasificados como pacientes que no responden de acuerdo con sus puntuaciones de resultados GAF).

50

La Figura 8, Parte A muestra vías activas comunes entre el 75 % de los pacientes con DRT que responden. La Figura 8, Parte B muestra vías activas comunes entre pacientes que responden con TOC. La Figura 8, Parte C muestra vías activas comunes entre pacientes que no responden (ningún paciente con TOC fue clasificado como pacientes que no responden en la YBOCS, pero cuatro pacientes con TOC fueron clasificados como pacientes que no responden de acuerdo con sus puntuaciones de resultados GAF). La RDI utilizada para analizar las vías identificadas por la tractografía optimizada se muestra en la Figura 8, Parte D. Los números indican distintas vías identificadas utilizando el algoritmo descrito anteriormente, mientras que las combinaciones de letras indican la localización general de los contornos de cada vía con respecto a la RDI (D=dorsal, V=ventral, A=anterior, P=posterior, M=medial, y L=lateral).

Se identificaron nueve vías activas distintas (P1-9, los números corresponden a etiquetas de vías en la Figura 8) comunes al 75 % o más de los pacientes clínicos que responden. Estas vías atravesaron el miembro anterior ventral de la cápsula interna (VAIC) y avanzaron de forma lateral y medial al estriado ventral, o de forma dorsal y lateral al núcleo accumbens. A pesar de este solapamiento local, sus trayectorias específicas fueron diferentes. Cabe señalar que la metodología empleada en este estudio no permitió la identificación del origen, la terminación, o la dirección de transmisión de estos axones con certeza. Por el contrario, proporciona una definición teórica de las trayectorias axonales locales activadas mediante la ECP dentro de una región de interés (RDI) cercana al electrodo de ECP implantado (Figura 8, Parte D).

Las cinco primeras vías activas distintas (P1-5) fueron comunes al 75 % o más de pacientes con DRT en el grupo de remisión HDRS (Figura 8, Parte A). Tres de estas vías (P2-4) también se activaron de forma común entre pacientes en el grupo de respuesta clínica GAF de DRT. Las vías 1 a 4 avanzaron a lo largo de la superficie ventromedial del estriado dorsal, desde la región dorsolateral y posterior de la RDI. Estas continuaron con proyecciones antero-lateral (P1), ventrolateral posterior (P2), ventromedial anterior (P3), y ventromedial-posterior (P4) relativas a los contornos de la RDI. La quinta vía (P5) se solapó con el segmento ventrolateral posterior de la vía 2 en su curso a lo largo de la parte ventromedial del núcleo accumbens posterior. Esta vía pasó dorsalmente a lo largo de la cabeza lateral del caudado, continuando en una dirección lateral y anterior sobre el caudado central. Las siguientes cuatro vías activas distintas (P6-9) fueron comunes al 75 % o más de los pacientes con TOC que responden (Figura 8, Parte B). Las vías 6 a 8 fueron comunes entre el grupo de pacientes clínicos que responden YBOCS. Estas vías avanzaron en una dirección anteroposterior a lo largo de la cabeza lateral del núcleo del caudado, continuando ventralmente a lo largo del accumbens posterior. Las vías 6 y 7 se solaparon en sus contornos de la RDI dorsal y segmentos anteriores antes de alcanzar el núcleo accumbens posterior. La vía 6 avanzó de forma medial y ventral después de pasar por el núcleo accumbens posterior, proyectándose finalmente en una dirección anterior. Sin embargo, la vía 7 continuó de forma medial a lo largo del núcleo accumbens posterior en una dirección ventral dentro de la RDI. La vía 8 siguió una trayectoria más dorsal, continuando de forma medial a lo largo del núcleo accumbens posterior en una dirección ventral y solapándose con la vía 7. De forma similar, el análisis de la activación común para pacientes de que responden de GAF con TOC dio como resultado la identificación de dos vías activas. La primera vía se solapó con la vía 6, descrita anteriormente. La segunda vía (P9) avanzó a lo largo de la superficie ventromedial del estriado dorsal, circulando lateralmente alrededor del aspecto central de la cabeza lateral del caudado antes de continuar en una dirección anterior. Solamente una vía activa (P10) fue común entre el 75 % de los pacientes que no alcanzaron una significancia clínica de acuerdo con HDRS, GAF de DRT, y GAF de TOC (Figura 8C). Esta vía se solapó con la superficie ventromedial del estriado dorsal y tuvo una trayectoria similar a las vías terapéuticas en ambas poblaciones de pacientes (P1 y P9).

Una realización ejemplar de la presente invención está orientada hacia uno o más procesadores, que pueden implementarse utilizando cualquier circuito y dispositivo de procesamiento convencional o una combinación de los mismos, por ejemplo, una Unidad Central de Procesamiento (CPU) de un Ordenador Personal (PC) u otro procesador de estación de trabajo, para ejecutar un código proporcionado, por ejemplo, en un medio legible por un equipo de hardware incluyendo cualquier dispositivo de memoria convencional, para realizar cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, individualmente o en combinación. El uno o más procesadores pueden realizarse en un servidor o terminal de usuario o una combinación de los mismos. La terminal de usuario puede realizarse, por ejemplo, mediante un sobremesa, portátil, dispositivo móvil, Asistente Personal Digital (PDA), dispositivo de Internet con descodificador de televisión, teléfono móvil, teléfono inteligente, etc., o como una combinación de uno o más de los mismos. El dispositivo de memoria puede incluir cualquier circuito de memoria permanente y/o temporal convencional o una combinación de los mismos, cuya lista no exhaustiva incluye una Memoria de Acceso Aleatorio (RAM), una Memoria de Solo Lectura (ROM), Discos Compactos (CD), un Disco Versátil Digital (DVD), y una cinta magnética. Dichos dispositivos pueden utilizarse para generar regiones de estimulación diana, para obtener de la memoria una región de estimulación diana previamente almacenada, y/o para seleccionar y/o aplicar parámetros de estimulación para un hilo conductor de electrodo implantado.

Una realización ejemplar de la presente invención está orientada a uno o más medios legibles por un equipo de hardware, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente, que tenga almacenadas instrucciones ejecutables mediante un procesador para realizar uno o más de los procedimientos descritos en el presente documento.

Una realización ejemplar de la presente invención está orientada a un procedimiento, por ejemplo, de un componente o equipo de hardware, de transmitir instrucciones ejecutables mediante un procesador para realizar uno o más de los procedimientos descritos en el presente documento.

5 El objeto de la descripción anterior es ilustrativo, y no restrictivo. Los expertos en la materia pueden apreciar a partir de la descripción anterior que la presente invención puede ponerse en práctica en una variedad de formas, y que las diversas realizaciones pueden ponerse en práctica individualmente o en combinación. Por lo tanto, aunque las realizaciones de la presente invención se hayan descrito en relación con los ejemplos particulares de la misma, el verdadero ámbito de las realizaciones de la presente invención no debería limitarse porque otras modificaciones serán evidentes para el facultativo experto tras un estudio de los dibujos, la memoria descriptiva y las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de generación de una región de estimulación diana, comprendiendo el sistema:

un procesador de ordenador configurado para:

5 identificar qué elementos neurales se activaron en un número umbral predeterminado de una pluralidad de estimulaciones con electrodos realizadas en al menos un paciente, en el que la identificación está basada en (a) un respectivo modelo axonal generado para cada uno del al menos un paciente y (b) para cada una de la pluralidad de estimulaciones con electrodos, un respectivo modelo de estimulación generado de dichos axones del modelo axonal, del paciente en el que se realizó la estimulación, que fueron activados mediante la respectiva estimulación con electrodos; y
10 emitir los elementos neurales identificados como una región de estimulación diana para producir el efecto clínico.

2. El sistema de la reivindicación 1, en el que al menos uno:

15 del al menos un modelo axonal se genera utilizando tractografía con tensor de difusión; y del procesador se configura adicionalmente para obtener, para cada uno del al menos un paciente, respectivos datos de imágenes de una región anatómica del respectivo paciente, generándose el modelo axonal para el respectivo paciente de acuerdo con los respectivos datos de imágenes del paciente.

3. El sistema de la reivindicación 1, en el que el umbral es 75 %.

20 4. El sistema de la reivindicación 1, en el que toda la pluralidad de estimulaciones con electrodos está asociada al efecto clínico, y el procesador está configurado para identificar la región de estimulación diana como que produce probabilísticamente el efecto clínico basado en la asociación de la pluralidad de estimulaciones con electrodos con el efecto clínico.

5. El sistema de la reivindicación 1, en el que los elementos neurales son axones.

25 6. Un medio legible por ordenador en el que hay almacenadas instrucciones que son ejecutables mediante un procesador, instrucciones que, cuando se ejecutan por el procesador, provocan que el procesador realice un procedimiento de identificación de una región de estimulación diana asociada a un resultado clínico, para el tratamiento de un trastorno, comprendiendo el procedimiento:

30 identificar qué elementos neurales se activaron en un número umbral predeterminado de una pluralidad de estimulaciones con electrodos realizadas en al menos un paciente, en el que la identificación está basada en (a) un respectivo modelo axonal generado para cada uno del al menos un paciente y (b) para cada una de la pluralidad de estimulaciones con electrodos, un respectivo modelo de estimulación generado de dichos axones del modelo axonal, del paciente en el que se realizó la estimulación, que fueron activados mediante la respectiva estimulación con electrodos; y
emitir los elementos neurales identificados como una región de estimulación diana para producir el efecto clínico.

35 7. El medio legible por ordenador de la reivindicación 6, en el que identificar qué elementos neurales se activaron comprende:

(a) obtener datos de imágenes que representan una región del cerebro de un paciente, incluyendo los datos de imágenes una indicación de una localización de electrodo de un electrodo que ha sido introducido en la región del cerebro;
40 (b) utilizar tractografía de difusión sobre los datos de imágenes para generar un modelo neural de elementos neurales del paciente;
(c) activar el electrodo para enviar una señal eléctrica a los elementos neurales modelados del modelo neural;
(d) registrar el resultado clínico en asociación con la activación; e
(e) identificar la región de estimulación diana como una combinación de al menos un subconjunto de dichos de los elementos neurales modelados identificados como activados mediante el envío de la señal eléctrica.

45 8. El medio legible por ordenador de la reivindicación 7, en el que al menos uno de:

los datos de imágenes, al menos uno de (a) se obtiene de una imagen por resonancia magnética (IRM) y una imagen por tomografía computarizada (TC) y (b) incluye modelos de superficie tridimensional de núcleos estriatales, palidales y talámicos;
50 el electrodo es parte de un dispositivo de estimulación cerebral profunda (ECP);
la tractografía de difusión se realiza sobre una región de interés que incluye una localización de electrodo; y
la región de estimulación diana, uno de (a) está localizado dentro del miembro anterior ventral de la cápsula interna y estriado ventral en el cerebro y (b) incluye al menos una vía axonal que atraviesa de forma lateral y medial al estriado ventral o de forma dorsal y lateral al núcleo accumbens en el cerebro.

9. El medio legible por ordenador de la reivindicación 7, en el que the neural modelo es un modelo axonal y los

elementos neurales son axones.

10 El medio legible por ordenador de la reivindicación 9, en el que se utiliza una simulación por ordenador de potenciales de acción inducidos sobre los axones modelados para la identificación de activación de axones mediante el envío de la señal eléctrica.

5 11. El medio legible por ordenador de la reivindicación 7, en el que la región de estimulación diana se identifica utilizando un modelo de elementos finitos para modelar los datos de distribución de tensión que representan tejido cerebral no homogéneo y anisotrópico, y al menos un modelo axonal multicompartimental para simular trayectorias de vías axonales.

10 12. El medio legible por ordenador de la reivindicación 7, en el que la región de estimulación diana se selecciona de forma que no se solape con ninguna vía axonal, que produciría un efecto no terapéutico si se activara.

13. El medio legible por ordenador de la reivindicación 7, en el que al menos uno de:

los datos de imágenes se obtiene de más de un paciente; y
al menos uno de:

15 los datos de imágenes obtenidos del más de un paciente se mapea en un atlas cerebral;
el atlas cerebral es un atlas cerebral con tensor de difusión; y
las técnicas de difusión por tractografía se realizan sobre el atlas cerebral con tensor de difusión.

Fig. 1

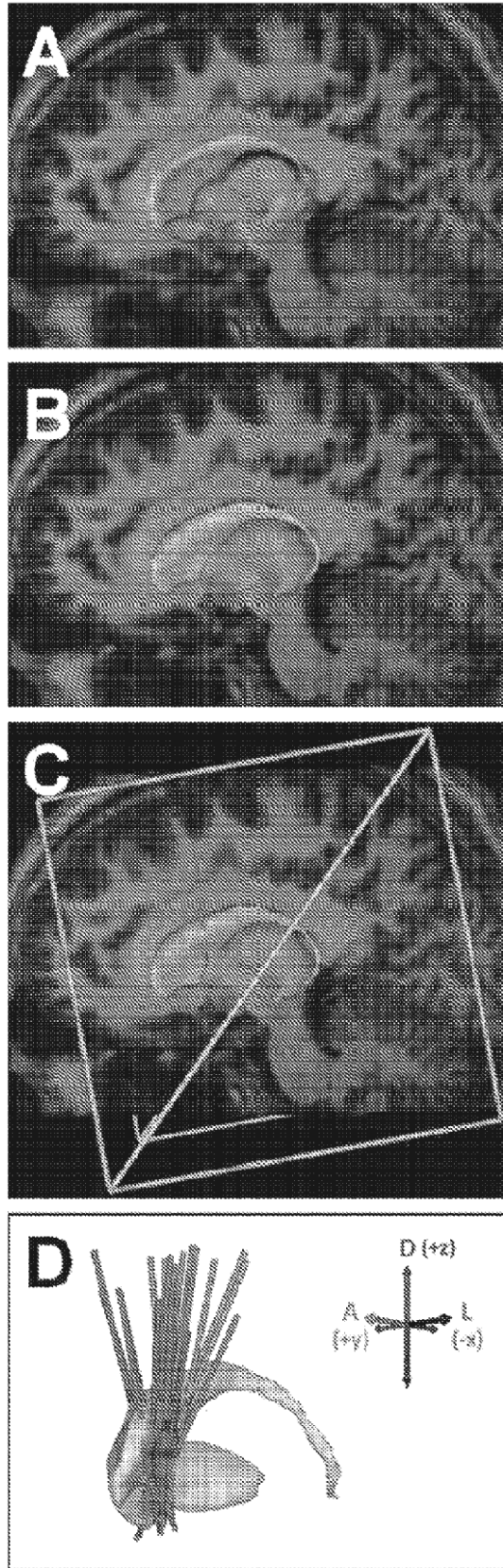
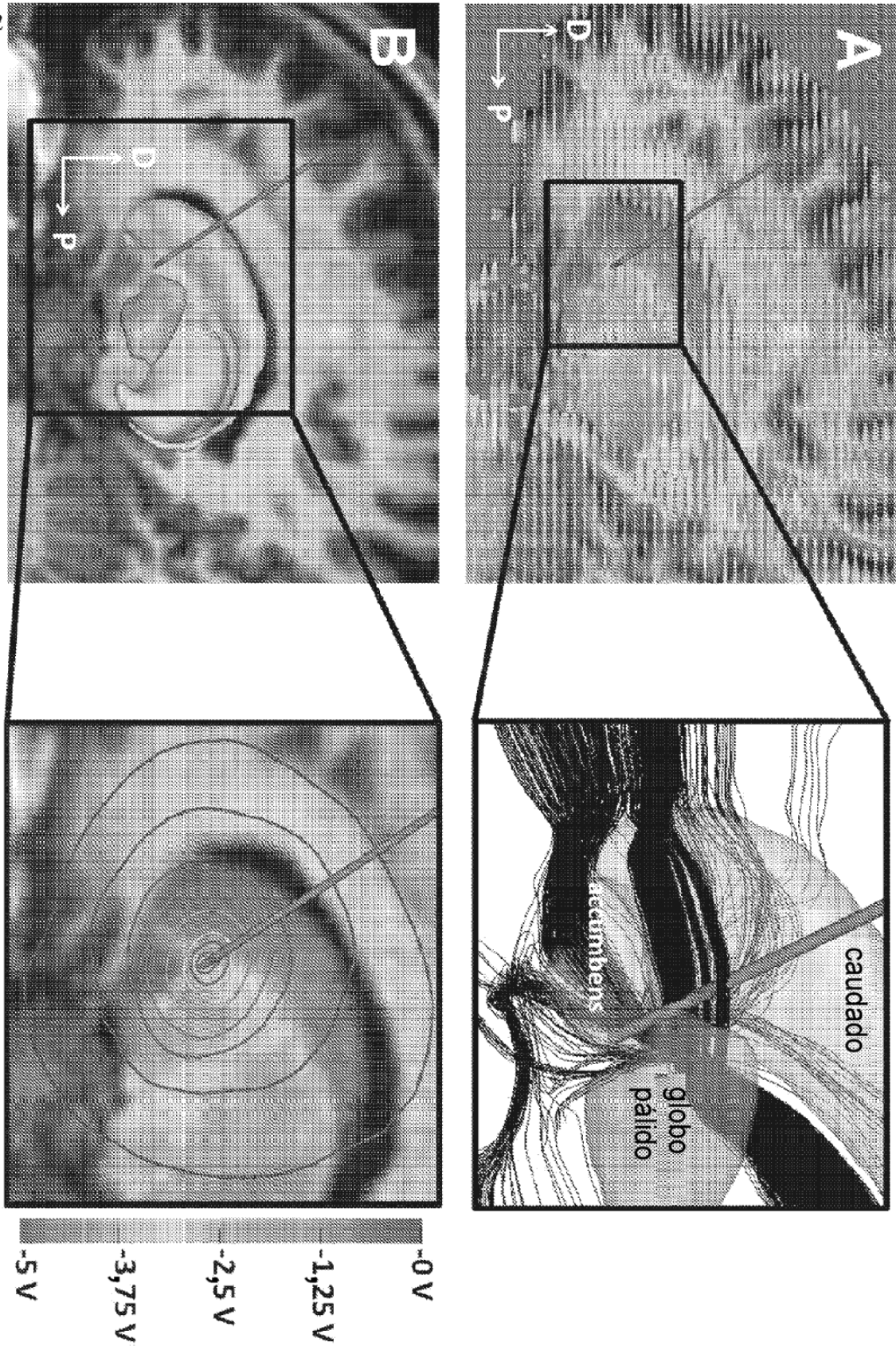
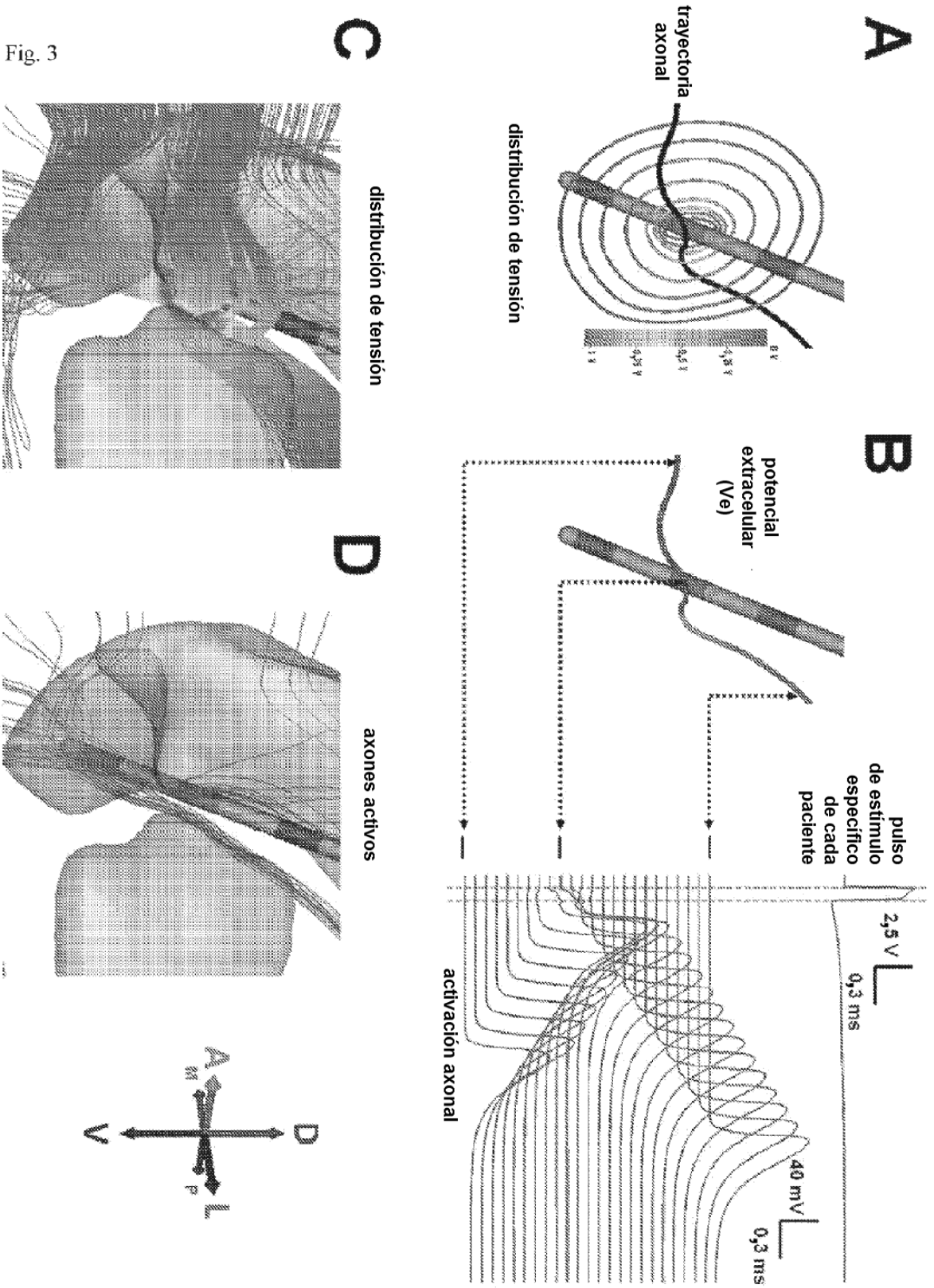


Fig. 2





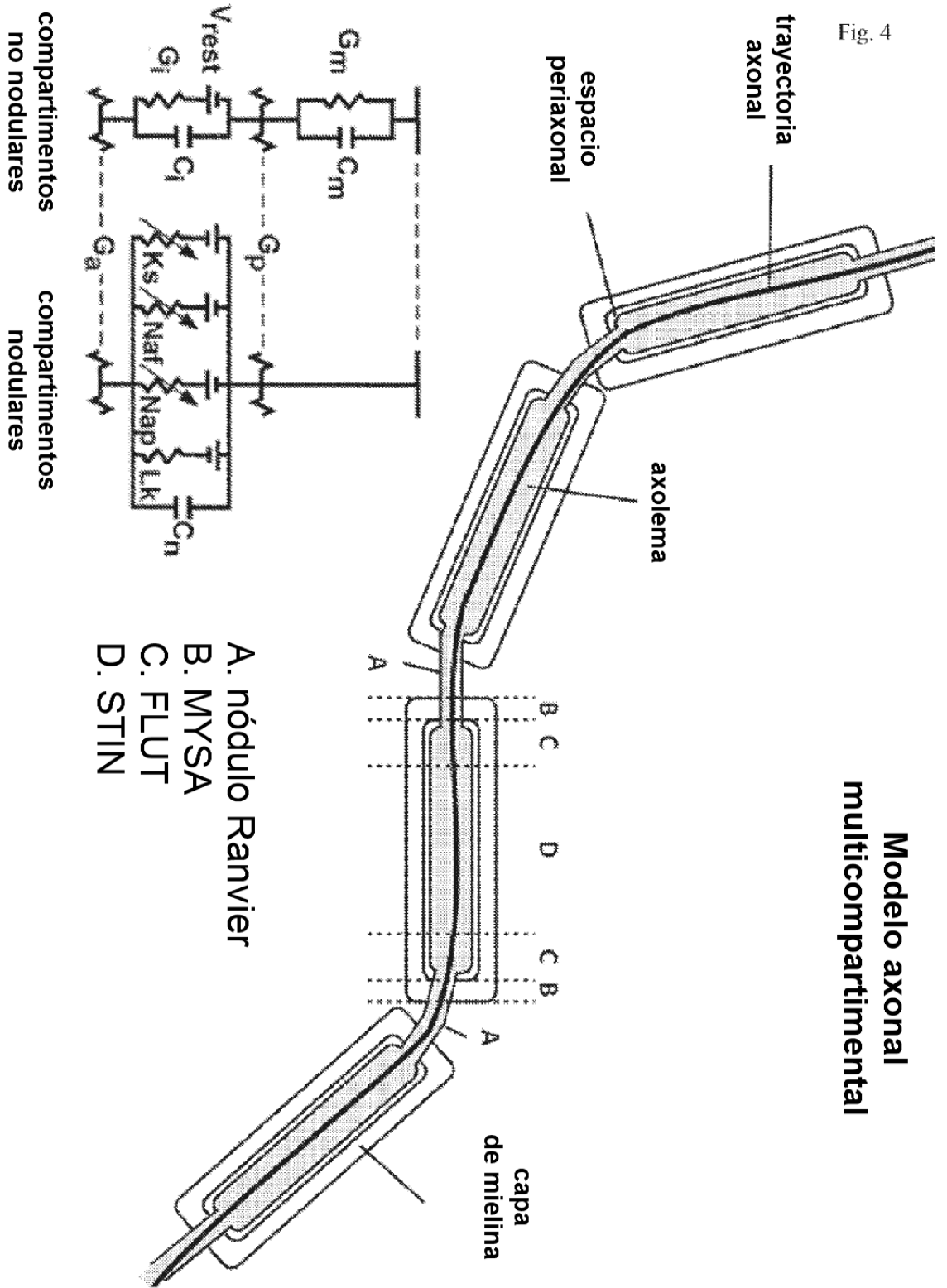
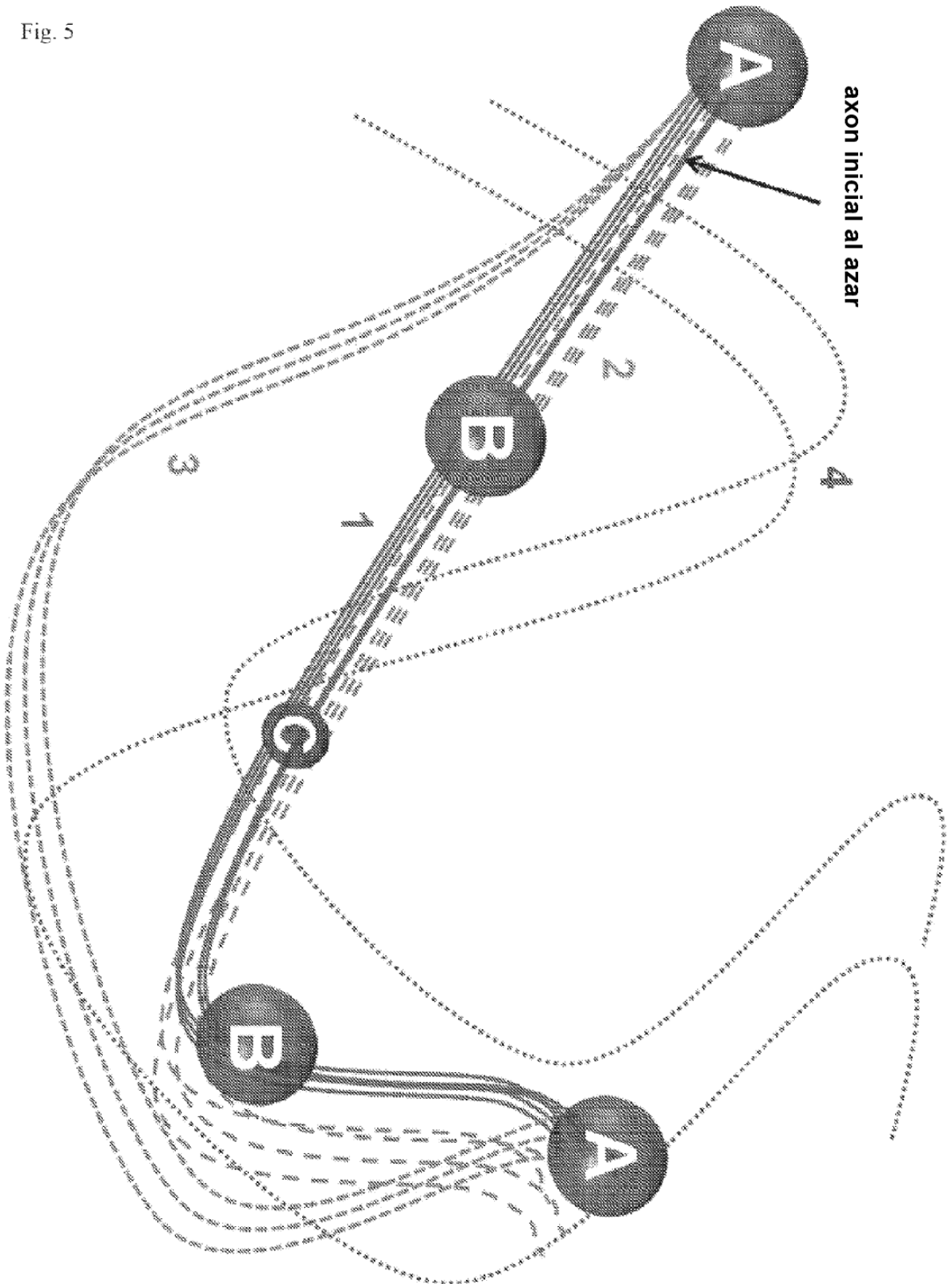
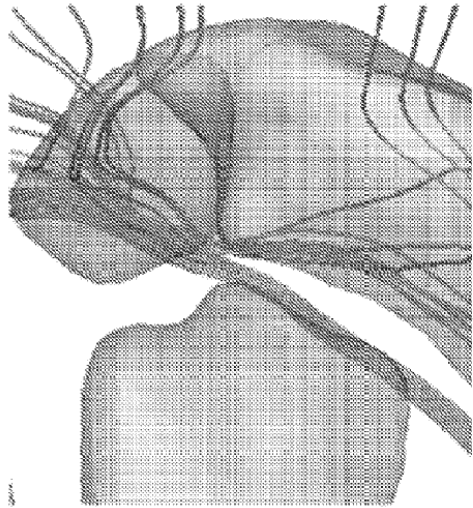


Fig. 5



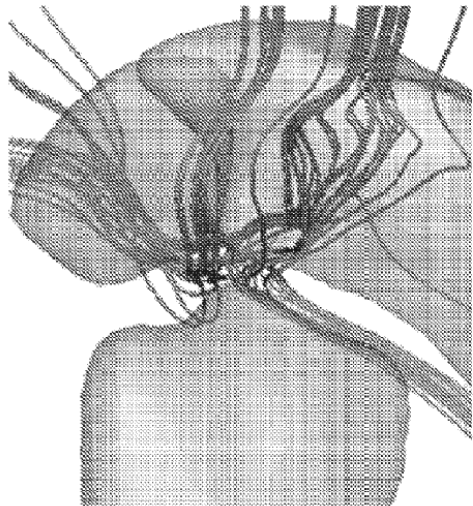
A

Pacientes con DRT que responden



B

Pacientes con TOC que responden



C

Pacientes que no responden

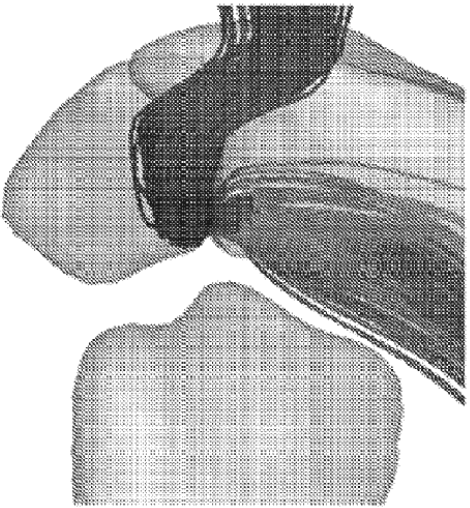
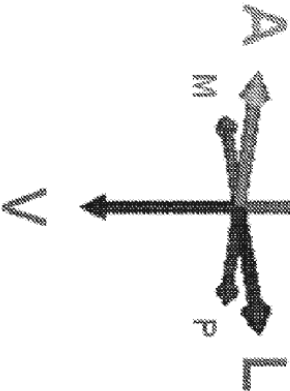


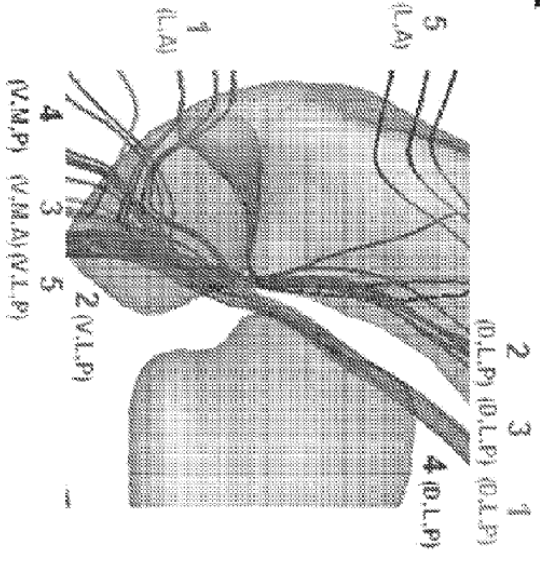
Fig. 7

D



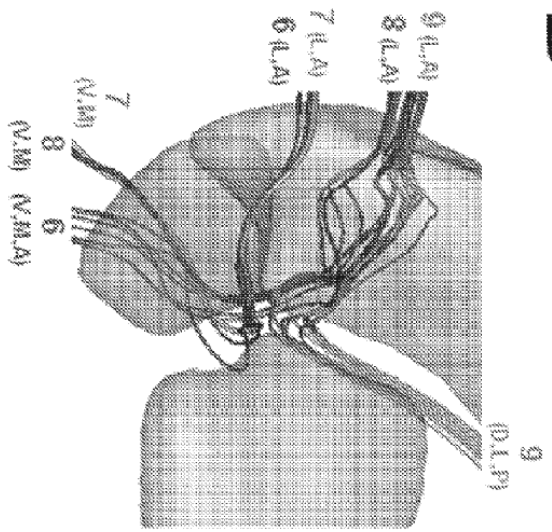
A

Pacientes con DRT que responden



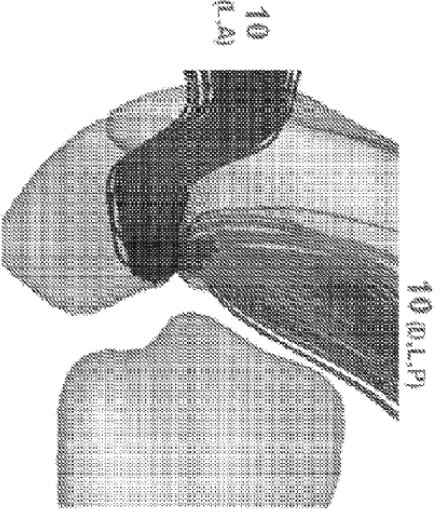
B

Pacientes con TOC que responden



C

Pacientes que no responden



D

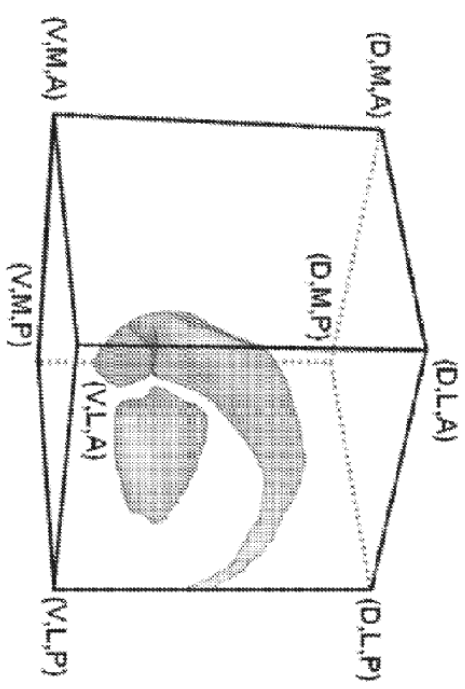


Fig. 8