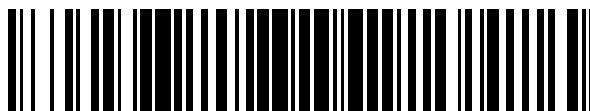


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 608**

51 Int. Cl.:

**A61N 2/02** (2006.01)

**A61N 2/00** (2006.01)

**A61B 8/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2004 E 11003541 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2357021**

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

30 Prioridad:

**17.11.2003 US 714741**

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

**23.03.2018**

73 Titular/es:

**NEURONETICS, INC. (100.0%)  
3222 Phoenixville Pike  
Malvern, PA 19355, US**

72 Inventor/es:

**RIEHL, MARK EDWARD**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 660 608 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 los niveles de estimulación para estimulación magnética transcraneal

## 5 Campo de la invención

La presente divulgación se refiere al campo de la estimulación cerebral eléctrica para el tratamiento de diversas enfermedades. En particular, la invención se refiere a un método y aparato para determinar los niveles de señal de estimulación para aplicar estimulación cerebral eléctrica a un paciente como se define en las reivindicaciones.

10

## Antecedentes de la invención

Los métodos actuales para determinar la posición umbral motora (MT) y los niveles de estimulación para los estudios de estimulación magnética transcraneal (TMS) se basan en la observación visual y la interpretación de la contracción inducida del pulgar (es decir, el músculo aductor corto del pulgar, *abductor pollicis brevis*) o por electromiografía (EMG), que implica la observación y la interpretación de las formas de onda de respuesta eléctrica. En particular, un método habitual es estimular la corteza motora, observar la contracción del pulgar u observar cuando la señal de EMG deseada excede un valor umbral (es decir, potencial evocado motor, MEP) a medida que se ajusta manualmente el nivel de estimulación. Ambas técnicas requieren tiempo y son altamente dependientes de las habilidades y de entrenamiento del practicante. Se desea una técnica más automatizada que no sea tan dependiente del operador y requiera tanto tiempo. Tal técnica debería proporcionar de forma ideal una respuesta sencilla al operador o se puede usar para cerrar el bucle para automatizar el proceso de determinación de posición umbral motora.

15

20

25

30

Sería ventajoso determinar de forma más directa los niveles deseados para estimular áreas no motoras del cerebro (por ejemplo, corteza prefrontal); sin embargo, tales técnicas no se han desarrollado aún. La medición directa de potencial evocado para áreas no motoras usando técnicas de EMG se ha propuesto por Sarah Lisanby, M.D. Desafortunadamente, la medición directa de potencial evocado no es sencilla dado que las neuronas que se estimulan directamente no son fácilmente accesibles con técnicas no invasivas. Se puede usar formación de imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI) o tomografía por emisión de positrones para observar los niveles de estimulación neuronal, pero estos métodos son caros, requerirían que se llevaran a cabo procedimientos de TMS en una instalación con este equipo, y son logísticamente impracticables para la terapia de TMS clínica de rutina. Los métodos indirectos tales como observación e interpretación de señales de electroencefalograma (EEG) pueden ser posibles y se describen en términos generales en el presente documento.

35

40

45

También se han propuesto numerosos algoritmos de búsqueda para determinar el nivel de estimulación óptimo y someterlo a ensayo clínicamente. Por ejemplo, un procedimiento que se usa a menudo en investigación de TMS estima el umbral motor con una intensidad de estímulo donde se observan 5 éxitos en 10 estímulos. Otro enfoque estima la media aritmética de un umbral superior (la menor intensidad de estímulo con 10 éxitos en 10 pruebas) y un umbral inferior (la mayor intensidad de estímulo sin ningún éxito en 10 pruebas). El Profesor Friedemann Awiszus (Magdeburgo, Alemania) describe otra estrategia de investigación para la estimación del umbral denominada el algoritmo PEST (*parameter estimation by sequential testing*, estimación de parámetros mediante ensayo secuencial) en una publicación titulada "TMS and Threshold Hunting". El algoritmo PEST usa búsqueda adaptativa del umbral para estimar continuamente el umbral a lo largo de la secuencia de estímulos donde la intensidad del estímulo que se usa para el siguiente estímulo se calcula a partir de la información obtenida del estímulo previo.

50

55

El diagrama de bloques de la Figura 1 muestra el procedimiento de determinación del nivel de umbral motor habitual usado en la actualidad. En este caso, el operador 10 opera un estimulador 20 de TMS que proporciona pulsos a un imán 30 de estimulación para la aplicación de señales de TMS a un paciente 40. El operador 10 recibe respuesta visual directa del paciente 40 o del dispositivo de visualización de EMG (no se muestra). El nivel de estimulación y/o la posición se ajustan a continuación manualmente por el operador 10 y el proceso se repite hasta que se obtiene un nivel donde la mitad de los pulsos de estimulación dan como resultado un movimiento detectado válido del pulgar. Este enfoque se puede aumentar empleando un algoritmo 50 de búsqueda fuera de línea, tal como el algoritmo PEST, para ayudar en la selección de valores de estimulación basándose en las respuestas previas. El uso del algoritmo PEST se refleja mediante el diagrama de la técnica anterior de la Figura 2.

60

65

Se conoce la monitorización del movimiento del paciente para detectar evidencias de actividad de convulsiones. Por ejemplo, Gliner desvela en el documento de Publicación de Patente de Estados Unidos n.º US 2003/0074032 A1 un sistema de estimulación neuronal que usa una unidad de detección para detectar evidencias de convulsiones u otra actividad neuronal colateral en respuesta a una estimulación neuronal aplicada. La unidad de detección puede ser un dispositivo de monitorización de EEG, un monitor de flujo sanguíneo cerebral (CBF), un dispositivo de análisis de oxigenación de tejido neuronal, o un dispositivo de electromiografía. En una realización, el dispositivo de monitorización también puede comprender un conjunto de detectores de movimiento, galgas extensométricas, y/o acelerómetros configurados para detectar o monitorizar uno o más tipos de movimientos del paciente que pueden ser indicativos de actividad de convulsiones. Sin embargo, Gliner no sugiere la forma en que tal sistema se puede usar para detectar posiciones y niveles de umbral motor y no sugiere la correlación del movimiento inducido en el

- paciente con un pulso de estimulación para descubrir la posición del umbral motor. Por el contrario, el sistema de Gliner detiene la aplicación de estimulación neuronal cuando se detecta una convulsión potencial u otra actividad neuronal colateral. Además, Gliner se centra en la detección/prevenición de convulsiones que es un fin muy diferente e implica unas características de señal de detección muy diferentes que las que se proponen de acuerdo con la presente invención. En la presente solicitud, el inventor se interesa en detectar y observar niveles "normales" de estimulación nerviosa, incluso aunque la estimulación se induzca con un campo magnético. Las convulsiones son un fenómeno diferente que se producen por lo general para niveles mucho mayores de estimulación magnética (por ejemplo, >2 veces el nivel MT).
- 5 Ninguna de las técnicas de la técnica anterior conocidas por el inventor sugieren la forma de detectar directamente el movimiento físico inducido y la forma de correlacionar el movimiento inducido detectado con los niveles de estimulación de TMS con el fin de determinar los niveles de estimulación de tratamiento de TMS o el umbral motor. Las técnicas de la técnica anterior no describen métodos de determinación separada de la profundidad cortical y los niveles de excitabilidad neuronal con el fin de establecer los niveles de estimulación de TMS. La técnica anterior
- 10 15 tampoco enseña técnicas de determinación de los niveles de estimulación de TMS mediante observación y análisis de señales indirectas tales como EEG y sus derivadas. La presente invención busca abordar estas necesidades en la técnica.
- Awiszus F *et al.* (Exp Brain Res. Noviembre de 1999; 129(2):317-24. PubMed PMID: 1059190) describen un método, usando un intervalo corto, de paradigma de TMS de pulso emparejado en un músculo de la mano de un paciente, de determinación de las condiciones de estímulo que conducen a inhibición intracortical y las condiciones que producen una facilitación de la onda I intracortical. Se usaron electrodos para registrar la actividad de EMG superficial del músculo ADN.
- 20 Bohning DE *et al.* (Biol Psychiatry. Febrero de 1999 15; 45(4):385-94. PubMed PMID: 10071706) describen un estudio de TMS/fMRI combinado de TMS dependiente de intensidad con respecto a la corteza motora. Se llevaron a cabo ensayos t emparejados entre imágenes durante TMS y justo después de TMS para generar mapas t que varían a través de pares de condiciones.
- 25 Sommer M *et al.* (Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. Octubre de 2002; 252(5):250-2. PubMed PMID: 12451468) describen un método de determinación de la influencia de ECT en la excitabilidad del tracto corticoespinal por ensayo del umbral motor, una curva de entrada/salida de MEP, y la excitabilidad intracortical usando TMS antes y después de tratamiento de ECT.
- 30 Sumario de la invención
- 35 La presente invención aborda las necesidades mencionadas anteriormente en la técnica proporcionando medios para detectar el movimiento inducido u otra actividad en el paciente y para correlacionar tal movimiento o actividad con un pulso de estimulación de TMS de un modo tal que se determine el nivel de estimulación apropiado con el que
- 40 45 tratar al paciente, es decir, por lo general el nivel de umbral motor (MT). Por ejemplo, la presente invención puede usar un filtro adaptativo o correlador que se puede entrenar mediante la confirmación del operador de una estimulación válida y medios para proporcionar retroalimentación visual o audible directa al operador de que se ha producido una estimulación válida.
- 50 En una primera realización de la invención, se usan detectores de movimiento para detectar movimientos específicos del paciente y se proporcionan emisiones de detección de movimiento través de una ruta de retroalimentación en el estimulador de TMS. La ruta de retroalimentación incluye un detector de estimulación de movimiento válida que correlaciona el movimiento detectado en el pulso de estimulación de TMS usando, por ejemplo, un correlador o un filtro adaptativo. Es importante diferenciar el movimiento iniciado por el paciente del movimiento inducido por la estimulación; por lo tanto, la correlación con la señal de estimulación y el aislamiento del movimiento del grupo muscular específico son necesarios para especificar cuándo se ha producido una estimulación de TMS verdadera. En la implementación más sencilla, el operador del equipo de estimulación de TMS observa la emisión del detector de movimiento válido e introduce si se ha producido una estimulación con éxito (o no) en un algoritmo tal como PEST que ayuda a calcular el siguiente nivel de estimulación a ensayar. Se intenta una serie de valores de estimulación hasta que converjan en el valor de MT que a continuación se usa para establecer el nivel de estimulación de tratamiento. En otra variación de la invención, la señal de detección de movimiento válida se puede proporcionar directamente al algoritmo sin intervención del usuario.
- 55 60 En una segunda realización de la invención, los detectores de movimiento se reemplazan con dispositivos de medición directos de potencial evocado motor (MEP) que miden la tensión neurológica inducida y correlacionan el cambio neurológico medido en el estímulo de TMS. Se usa un sistema de EMG para detectar una forma de onda que se correlaciona con un estímulo válido. Como en la primera realización, se usa un bucle de retroalimentación (con o sin operador) para buscar la convergencia con el valor umbral motor.
- 65 En una tercera realización de la invención, se detecta una señal distinta de la causada por el movimiento físico y que también tiene una fuerte correlación con la estimulación focal específica de áreas diana de la corteza motora. Por

ejemplo, se pueden detectar los cambios de la asimetría izquierda/derecha en un subconjunto reducido de señales de EEG obtenidas a partir de electrodos colocados en la frente del paciente (o en otro lugar), o respuestas autónomas rápidas, tales como conductividad de la piel, modulación de la respiración, respuestas reflejas, y similares. En otra variación de la invención, las señales indirectas se pueden correlacionar con la estimulación de áreas no motoras del cerebro tales como la corteza prefrontal.

En una cuarta realización de la invención, el nivel de estimulación apropiado para estudios de TMS se determina usando técnicas distintas de métodos de umbral motor de la corteza motora. Existen dos parámetros que afectan al establecimiento adecuado de niveles de estimulación de TMS: profundidad cortical y 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. Se puede usar una sonda de ultrasonidos localizada para determinar la profundidad del tejido cortical en el sitio del tratamiento. Alternativamente, se puede usar una sonda localizada y diseñada específicamente para detectar cambios de impedancia o rellenar diferencias de factor cuando la sonda se sitúa en el cuero cabelludo en un sitio de tratamiento determinado. Tal sonda se puede construir usando una bobina ajustada y un circuito de detección que son sensibles a las diferencias de carga encontradas cuando se coloca un tejido biológico diferente en su proximidad. La sonda se puede calibrar por observación de la impedancia o el factor Q (es decir, frecuencia x inductancia / resistencia) en una ubicación donde se conoce la profundidad cortical a partir de otros métodos tales como métodos de umbral motor de ultrasonidos o convencionales. La linealidad y la sensibilidad se pueden terminar llevando a cabo estas observaciones en una diversidad de profundidades de tejido, ubicaciones y sujetos. Una variación alternativa de esta sonda es transmitir un pulso de radiofrecuencia (RF) a través de esta bobina ajustada a la cabeza del paciente en el sitio de estimulación propuesto y observar la energía absorbida en comparación a la de una profundidad cortical conocida. Estos métodos se basan en diferencias de carga entre el fluido cerebroespinal y el tejido cortical y por lo tanto requieren un alto grado de sensibilidad y una calibración apropiada. Una vez se determina la profundidad cortical, la excitabilidad neuronal se puede estimar mediante una diversidad de medidas neurológicas y/o psicológicas convencionales, que incluyen, pero no se limitan a, análisis de señales de EEG (o un subconjunto de las mismas), medición de los tiempos de respuesta autónomos, y profundidad de medidas de conciencia (por ejemplo, índice biespectral o BIS™ de Aspect Medical, Inc.).

#### Breve descripción de las figuras

Las características y las ventajas de la invención mencionadas anteriormente serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada junto con las figuras, en las que:

la Figura 1 ilustra un procedimiento de determinación del nivel de umbral motor convencional.

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

La Figura 3 ilustra una realización de la invención que usa un detector de movimiento para detectar el movimiento del paciente para la correlación con el pulso de estimulación de TMS.

La Figura 4 ilustra una realización adicional en la que se retira el operador del bucle de retroalimentación de la realización de la Figura 3.

#### Descripción detallada de realizaciones ilustrativas

A continuación se describirá una descripción detallada de realizaciones de la presente invención a modo de ejemplo por referencia a las Figuras 3 y 4. Aunque esta descripción proporciona ejemplos detallados de posibles implementaciones de la presente invención, se ha de observar que estos detalles se pretende que sean a modo de ejemplo y no delimiten en modo alguno el alcance de la invención.

Antes de TMS, se determina la posición del umbral motor (MT) del paciente y se determina la posición de estimulación por referencia a la posición de MT. La densidad de flujo magnético, B, producida por la bobina de terapia de TMS se ajusta con la bobina situada en la posición de MT con el fin de determinar el nivel de estimulación de MT. Este nivel es variable de paciente a paciente o a lo largo del tiempo para un paciente dado. Por lo tanto, este procedimiento no se puede repetir. De ese modo, un proceso sencillo y repetible para facilitar el establecimiento del nivel de estimulación de MT es ventajoso en el procedimiento de TMS clínico. El nivel de estimulación de terapia de TMS se establece como un porcentaje relativo de este valor de MT, de modo que es importante una determinación precisa del nivel de MT para una terapia de TMS sistemática y segura.

#### Métodos de detección de movimiento

La posición del umbral motor para la terapia de TMS es la posición de la bobina sobre la corteza motora en la que el estímulo aplicado causa movimiento físico o contracción del músculo aductor corto del pulgar (es decir, el pulgar) en la mano contralateral. Los métodos de detección convencionales usan las observaciones del operador y/o la medición de formas de onda de respuesta eléctrica (es decir, EMG). Una primera realización de la presente invención mostrada en la Figura 3 mejora tales técnicas mediante la provisión de un detector de movimiento que incluye los sensores 60 que detectan el movimiento del paciente (a diferencia de basarse en las observaciones del operador). Los sensores 60 proporcionan emisiones de detección de movimiento en una ruta de retroalimentación en

el estimulador 20 de TMS a través del procesador 70 de señal, el detector 80 de estimulación de movimiento válida y el algoritmo 50 de búsqueda, como se muestra en la Figura 3.

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

- 1) Sensores físicos de movimiento (por ejemplo, LVDT, galga extensométrica, potenciómetro lineal, codificador digital);
- 2) Sensores ópticos de movimiento (por ejemplo, dispositivos de medición de distancia basados en láser);
- 3) Sensores ultrasónicos de movimiento (por ejemplo, dispositivos de retraso de reflexión); y
- 4) Sensores de RF de movimiento (por ejemplo, interferómetros).

Cualquiera de estos tipos de sensores se puede usar para producir una señal que se procesa mediante el procesador 70 de señal para eliminar el ruido y similar a través de técnicas tales como detección de cuadratura, filtrado y promediado de señal. La señal resultante se alimenta al detector 80 de "estimulación de movimiento válida" que incluye, por ejemplo, un correlador o un filtro adaptativo que también da la programación del pulso de estimulación del estimulador 20 de TMS para determinar si el movimiento detectado es un movimiento inducido por TMS válida o el resultado de un movimiento accidental iniciado por el paciente. La detección de los estímulos válidos se puede informar a continuación directamente al operador (señal visual, señal audible, o mensaje en pantalla) como en las realizaciones de la técnica anterior de las Figuras 1 y 2 (véase la línea discontinua 85). Alternativamente, como se muestra en la Figura 3, la señal se puede proporcionar a un procesador 50 que opera un algoritmo de búsqueda tal como PEST para determinar el siguiente nivel de estimulación a intentar o para indicar convergencia. La emisión de este algoritmo se puede proporcionar 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 se retira del bucle de retroalimentación. En esta realización, el estimulador 20 de TMS de la Figura 3 se proporciona con suficiente inteligencia y potencia de procesamiento para que pueda incorporar el detector 80 de estimulación motora válida y el procesador 50 de algoritmo de búsqueda. El estimulador mejorado de TMS se identifica como el elemento 20' en la Figura 4. Como se muestra, el estimulador 20' de TMS mejorado también puede incluir la electrónica 90 de energía de TMS para proporcionar la señal de estimulación al imán 30 de estimulación así como un controlador central 100 de estimulador que es sensible al algoritmo 50 de búsqueda para generar señales de control que busquen convergencia para descubrir el valor umbral motor. Otra variación del método de sensor de movimiento propuesto aquí es el uso de más de un sensor 60 en más de una ubicación de un modo tal que el movimiento se pueda reducir a un grupo muscular particular que se mueve 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 la mano en su conjunto. La determinación apropiada del umbral motor de TMS requiere el aislamiento de músculos específicos de un modo tal que el establecimiento del nivel sea repetitivo de sesión en sesión.

#### Métodos de detección de potencial evocado y EMG

Otros aspectos propuestos de la invención incluyen el reemplazo de los sensores 60 de detección de movimiento de las Figuras 3 y 4 por dispositivos de medición directos de potencial evocado motor (MEP) que miden una tensión neurológica inducida y correlacionan la tensión neurológica medida con el estímulo de TMS. Esto se puede realizar mediante el uso de un sistema de EMG que detecta una forma de onda y el uso de un algoritmo de procesamiento de señal o detector de umbral sencillo para determinar un estímulo válido. Esta técnica se ha usado ampliamente por numerosos investigadores, pero requiere un usuario sofisticado y un equipo que evite problemas con la interpretación de la señal. El uso de este método para detectar una señal válida y usarla en un esquema de control de bucle cerrado se ha propuesto por parte de los desarrolladores de PEST. Sin embargo, los detalles específicos para hacer práctica tal implementación no se han comunicado en la técnica anterior conocida. El presente inventor ha reconocido que una implementación con éxito requiere permitir tiempos de carga y/o descarga de condensadores después de que se haya establecido la estimulación diana por parte del controlador. Se requiere un retraso o, alternativamente, que se ignoren las respuestas tempranas. A causa del alto grado de artefactos de las señales de EMG que requiere una interacción significativa del operador para configurar el equipo correctamente y para detectar con éxito un estímulo válido a partir de una forma de onda altamente variada y compleja, MEP y EMG no se usan en realizaciones preferentes de la invención.

La realización de MEP de la invención reconoce además una variación del enfoque de EMG que incluye el establecimiento del nivel de estimulación de TMS sin usar la corteza motora. En su lugar, se sitúa la bobina de TMS asociada al imán 30 de estimulación y se ajusta el nivel de estimulación mediante medición indirecta del potencial evocado o el cambio correspondiente en las formas de onda de EEG cuando se estimula la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC). La última forma sería el enfoque ideal para TMS dado que evita por completo el procedimiento de un umbral motor de corteza motora. Hasta la fecha, no se han realizado estudios en profundidad que correlacionen las formas de onda de EEG con los niveles de estimulación de DLPFC. Sin embargo, la bibliografía reconoce cambios en las formas de onda de EEG y las medidas cuantitativas de EEG correspondientes a afecciones neurológicas, tales como depresión mayor.

Métodos de detección que no son de movimiento

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

- a) Cambios de asimetría izquierda/derecha en un subconjunto reducido de cables de EEG colocados preferentemente 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 tal realización, los sensores 60 de las Figuras 3 y 4 se reemplazarían por dispositivos de detección de EEG y/o por detectores de respuesta autónoma rápida que miden la conductividad de la piel, la modulación de la respiración, respuestas reflejas, y similares. Estas son las señales usadas por lo general en un polígrafo. La conductividad de la piel se mide con una pareja de electrodos en contacto con la piel y conectada a un ohmímetro calibrado. La respiración se puede medir con un fuelle expandible situado alrededor del pecho del sujeto. El fuelle está unido a un sensor de presión o (raras veces) a un medidor de flujo para detectar una señal de respiración. Esta señal se procesa electrónicamente para determinar la periodicidad de la frecuencia respiratoria. La frecuencia respiratoria se puede calcular como una media acumulada que se puede correlacionar en el tiempo con una estimulación cortical. Las respuestas reflejas se podrían medir con sensores de movimiento similares a los que se han descrito anteriormente.

Métodos de corteza no motora

Potencialmente, existen otros métodos radicalmente diferentes para la determinación del nivel de estimulación apropiado para estudios de TMS distintos de los métodos de umbral motor de la corteza motora. Estos métodos se basan en la determinación de dos parámetros: la profundidad cortical y la excitabilidad neuronal. Aquí se describen varios medios para determinar la profundidad. Uno de tales medios es usar una sonda de ultrasonidos localizada (o transductores de transmisión y recepción separados en ángulo) para determinar la profundidad del tejido cortical en el sitio de tratamiento. A continuación esta medición se puede correlacionar con los métodos de corteza motora que se han discutido anteriormente para someter a ensayo la precisión y repetitividad del método. Por ejemplo, el umbral motor se puede determinar para un paciente particular usando la detección visual de la contracción del pulgar. La profundidad cortical se puede llevar a cabo continuación en el mismo sitio usando una técnica de ultrasonidos (u otra). Se puede calcular un índice de excitabilidad neuronal, NE, como:  $NE = MT / \text{Profundidad}$ . A continuación se puede determinar la profundidad en el sitio de tratamiento y se puede calcular el valor de MT como  $MT = NE \times \text{Profundidad}$ . Esto puede ser más preciso que suponer que MT es el mismo para los sitios de MT y de terapia, como se hace en la mayoría de los estudios en la actualidad. Alternativamente, se puede desarrollar una NE usando otros medios tales como EMG, o herramientas de evaluación cognitiva. Una vez se ha calibrado esta técnica frente a un método de MT convencional, se puede medir la profundidad y multiplicar por NE para obtener MT.

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, alternativamente, la absorción de energía de RF) varía con la profundidad cortical. Este enfoque puede requerir la transmisión de señales de RF de baja energía y determinar los niveles de atenuación o reflexiones de la superficie cortical, o simplemente realizar una medición muy precisa de la carga de la bobina. Además, este enfoque se puede aplicar a múltiples sitios para determinar una línea base o variaciones del área de la corteza motora en el área de la terapia de TMS. Por ejemplo, la profundidad se puede combinar de nuevo con un NE como se ha descrito anteriormente para determinar MT.

Alternativamente, se puede usar una sonda localizada y diseñada específicamente para detectar cambios de impedancia o rellenar las diferencias de factor cuando la sonda se sitúa en el cuero cabelludo en el sitio de tratamiento deseado. Tal sonda se puede construir usando una bobina ajustada y un circuito de detección que sean sensibles a las diferencias de carga encontradas cuando se sitúa un tejido biológico diferente en su proximidad. La sonda se puede calibrar mediante la observación de la impedancia o el factor Q (es decir, frecuencia x inductancia / resistencia) en la ubicación donde se conoce la profundidad cortical a partir de otros métodos tales como métodos de umbral motor de ultrasonidos o convencionales. La linealidad y la sensibilidad se deben determinar llevando a cabo estas observaciones para una diversidad de profundidades de tejido, ubicaciones y sujetos. Una variación alternativa de esta sonda es transmitir un pulso de radiofrecuencia (RF) a través de este circuito ajustado a la cabeza del paciente en el sitio de estimulación propuesto y observar la energía absorbida en comparación con la de una profundidad cortical conocida. Estos métodos se basan en diferencias de carga entre el fluido cerebroespinal y el tejido cortical y por lo tanto requieren un alto grado de sensibilidad y una calibración apropiada. Una vez se determina la profundidad cortical, la excitabilidad neuronal se puede estimar mediante una diversidad de medidas neurológicas y/o psicológicas convencionales, que incluyen, pero no se limitan a, análisis de señales de EEG (o un subconjunto de las mismas), medición de los tiempos de respuesta autónomos, y profundidad de medidas de conciencia (por ejemplo, índice biespectral o BIS™ de Aspect Medical, Inc.).

5 Se ha de entender que las realizaciones ilustrativas anteriores se han proporcionado únicamente con fines de explicación y no se pueden considerar en modo alguno como limitantes de la invención. Las palabras que se usan en el presente documento son palabras de descripción e ilustración, en lugar de palabras de limitación. Además, las ventajas y los objetivos que se describen en el presente documento pueden no realizar todas y cada una de las realizaciones que practica la presente invención. Además, aunque se ha descrito la invención en el presente documento por referencia a estructuras, materiales y/o realizaciones particulares, no se pretende que la invención esté limitada a las particulares desveladas en el presente documento. En su lugar, la invención se extiende a todas las estructuras, métodos y usos funcionalmente equivalentes, tal como están dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Los expertos en la materia, teniendo el beneficio de las enseñanzas de la presente memoria descriptiva, pueden efectuar numerosas modificaciones en la misma y se pueden realizar cambios sin apartarse del alcance de las reivindicaciones anexas.

10

**REIVINDICACIONES**

1. Sistema para determinar el nivel de umbral motor de un paciente para estimulación de la corteza motora del paciente para uso en estimulación magnética transcraneal del paciente, que comprende:

- un imán (30) de estimulación que genera campos de estimulación magnética transcraneal (TMS) para aplicación al paciente;
- un estimulador (20) de estimulación magnética transcraneal (TMS) adaptado para emitir señales de estimulación para hacer que dicho imán (30) de estimulación genere campos de TMS; y
- un dispositivo (60) de detección adaptado para detectar un cambio en las condiciones del paciente indicativo de un umbral motor durante la aplicación de los campos de TMS y adaptado para emitir señales detectadas;

caracterizado por que el sistema comprende además un detector (80) adaptado para ser sensible a dichas señales de estimulación y dichas señales detectadas, y para determinar, por correlación de dichas señales detectadas con dichas señales de estimulación y generación de ese modo de una señal de correlación si se induce un cambio detectado en las condiciones del paciente indicativo de umbral motor mediante la aplicación del campo de TMS generado en respuesta a dichas señales de estimulación,

adaptándose además el detector (80) para emitir la señal de correlación que es indicativa de correlación del cambio detectado y la señal de estimulación.

2. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un dispositivo de señalización adaptado para señalar a un operador del estimulador (20) de TMS si correlacionan el cambio detectado y la señal de estimulación emitida por el estimulador (20) de TMS.

3. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un algoritmo de búsqueda sensible a una emisión de correlación de dicho detector (80), adaptado dicho algoritmo de búsqueda para determinar la siguiente señal de estimulación que se aplica a dicho imán (30) de estimulación por dicho estimulador (20) de TMS de un modo tal que cause la convergencia de dichos campos de TMS con un nivel umbral motor;

que comprende además opcionalmente un controlador de estimulador sensible a una emisión de dicho algoritmo de búsqueda para generar una señal de control de estimulador para aplicación a dicho estimulador (20) de TMS de un modo tal que haga que dicho estimulador (20) de TMS genere, sin intervención del operador, la siguiente señal de estimulación que se aplica a dicho imán (30) de estimulación;

en el que opcionalmente dicho estimulador (20) de TMS incluye dicho detector, dicho algoritmo de búsqueda y dicho controlador de estimulador.

4. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el dispositivo (60) de detección comprende un detector de movimiento adaptado para detectar el movimiento del paciente o un grupo muscular específico del paciente inducido por aplicación de un campo de TMS;

en el que opcionalmente el detector de movimiento incluye al menos uno de sensores físicos de movimiento, sensores ópticos de movimiento, sensores ultrasónicos de movimiento, y sensores de radiofrecuencia de movimiento.

5. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el dispositivo (60) de detección comprende dispositivos de medición directa de potencial evocado motor (MEP) adaptados para medir tensión neurológica inducida en el paciente como resultado de la aplicación de un campo de TMS al paciente;

en el que opcionalmente:

- (a) los dispositivos de medición de MEP comprenden un sistema de electromiografía adaptado para medir tensión neurológica inducida en el paciente y dicho detector comprende un sistema de procesamiento de señal adaptado para correlacionar una tensión neurológica inducida con una señal de estimulación de dicho estimulador (20) de TMS; o
- (b) el campo de TMS se aplica a la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) del paciente y los dispositivos de medición de MEP miden un potencial evocado resultante causado por la estimulación de la DLPFC.

6. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el dispositivo (60) de detección comprende cables de EEG situados en la frente del paciente de un modo tal que midan los cambios de asimetría izquierda/derecha en un subconjunto de los cables de EEG.

7. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el dispositivo (60) de detección comprende un detector de respuesta autónoma adaptado para detectar respuestas autónomas correlacionadas con la estimulación de la corteza motora;

en el que opcionalmente dicho detector de respuesta autónoma comprende al menos uno de un detector de conductividad de la piel, un detector de modulación de la respiración, y un detector de respuesta refleja.



- 5 8. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho detector (80) comprende al menos uno de un correlador y un filtro adaptativo adaptado para correlacionar las señales detectadas con las señales de estimulación, y para determinar si el cambio detectado en las condiciones del paciente indicativo de umbral motor está inducido por aplicación del campo de TMS generado en respuesta a las señales de estimulación emitidas por el estimulador de TMS.
- 10 9. Método de determinación, antes de terapia de estimulación magnética transcraneal, de un umbral motor de un paciente de la corteza motora del paciente para uso en estimulación magnética transcraneal del paciente, que comprende las etapas de:
- 15 generar señales de estimulación usando un estimulador (20) de estimulación magnética transcraneal (TMS);  
generar campos de TMS en respuesta a dichas señales de estimulación para aplicación al paciente usando un imán (30) de estimulación;  
detectar un cambio en las condiciones del paciente indicativo de umbral motor durante la aplicación de los campos de TMS usando un dispositivo (60) de detección y emitir las señales detectadas de dicho dispositivo (60) de detección;  
caracterizado por que el método comprende además las etapas de:
- 20 determinar usando un detector (80) si el cambio detectado está inducido por la aplicación del campo de TMS generado en respuesta a dichas señales de estimulación emitidas por el estimulador (20) de TMS por correlación de dichas señales detectadas con dichas señales de estimulación y generación de ese modo de una señal de correlación; y  
emitir desde dicho detector (80) la señal de correlación que es indicativa de la correlación del cambio detectado y las señales de estimulación emitidas por el estimulador (20) de TMS.
- 25 10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende además la etapa de señalar a un operador del equipo de estimulación de TMS si correlacionan el cambio detectado y la señal de estimulación emitida por el estimulador de TMS.
- 30 11. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende además la etapa de determinar la siguiente señal de estimulación usando un algoritmo de búsqueda de un modo tal que cause la convergencia de dichos campos de TMS con un nivel de umbral motor;  
que comprende además opcionalmente la etapa de generar una señal de control de estimulador para aplicación a dicho estimulador de TMS de un modo tal que haga que dicho estimulador (20) de TMS genere, sin intervención del operador, la siguiente señal de estimulación.
- 35 12. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la etapa de detección comprende:
- 40 (a) una etapa de retraso después de un cambio en el nivel de estimulación que permite que un condensador de estimulación se cargue y/o descargue para conseguir un nivel de estimulación seleccionado; o  
(b) una etapa de detectar el movimiento del paciente inducido por aplicación de un campo de TMS, que comprende opcionalmente la etapa adicional de medir el movimiento del paciente en múltiples sitios de tratamiento para aislar los grupos musculares para los que se induce el movimiento por aplicación de dicho campo de TMS.
- 45 13. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la etapa de detección comprende la etapa de medición de la tensión neurológica inducida en el paciente como resultado de la aplicación de un campo de TMS al paciente; en el que opcionalmente la etapa de medición comprende la etapa de medición de la tensión neurológica inducida en el paciente usando un sistema de electromiografía y dicha etapa de determinación comprende la etapa de correlación de una tensión neurológica inducida medida con una señal de estimulación, y
- 50 en el que opcionalmente la etapa de generación de campos de TMS comprende la etapa de aplicación de los campos de TMS a la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) del paciente y dicha etapa de medición comprende la etapa de medición de un potencial evocado resultante causado por la estimulación de la DLPFC.
- 55 14. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la etapa de detección comprende:
- (a) las etapas de ubicación de cables de EEG en la frente del paciente y medición de los cambios de asimetría izquierda/derecha en un subconjunto de los cables de EEG; o  
(b) la etapa de detección de respuestas autónomas del paciente y dicha etapa de determinación comprende la
- 60 etapa de correlación de respuestas autónomas con la estimulación de la corteza motora.
- 65 15. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicha etapa de determinación comprende las etapas de uso de al menos uno de un correlador y un filtro adaptativo para correlacionar las señales detectadas con las señales de estimulación, y para determinar si el cambio detectado en las condiciones del paciente indicativo de umbral motor está inducido por la aplicación del campo de TMS generado en respuesta a las señales de estimulación emitidas por el estimulador (20) de TMS.

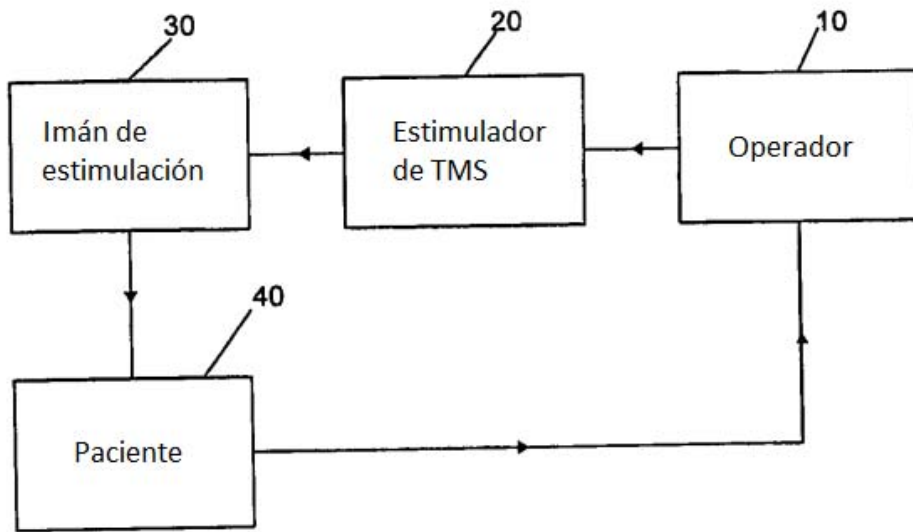


Figura 1 TÉCNICA ANTERIOR

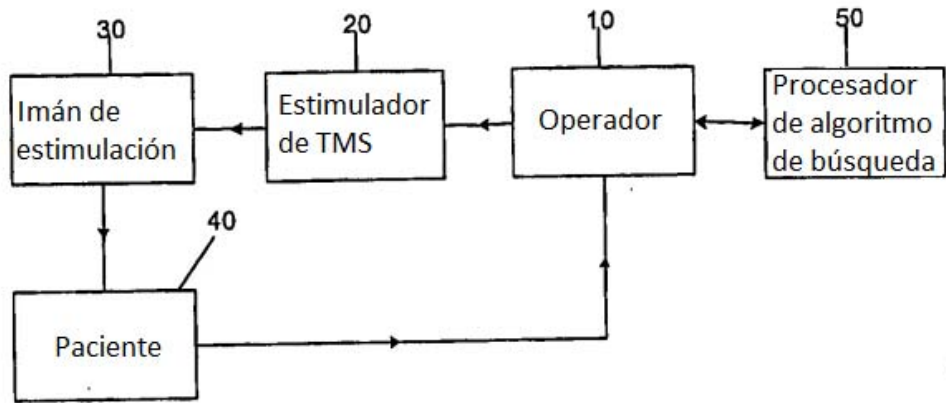


Figura 2 TÉCNICA ANTERIOR

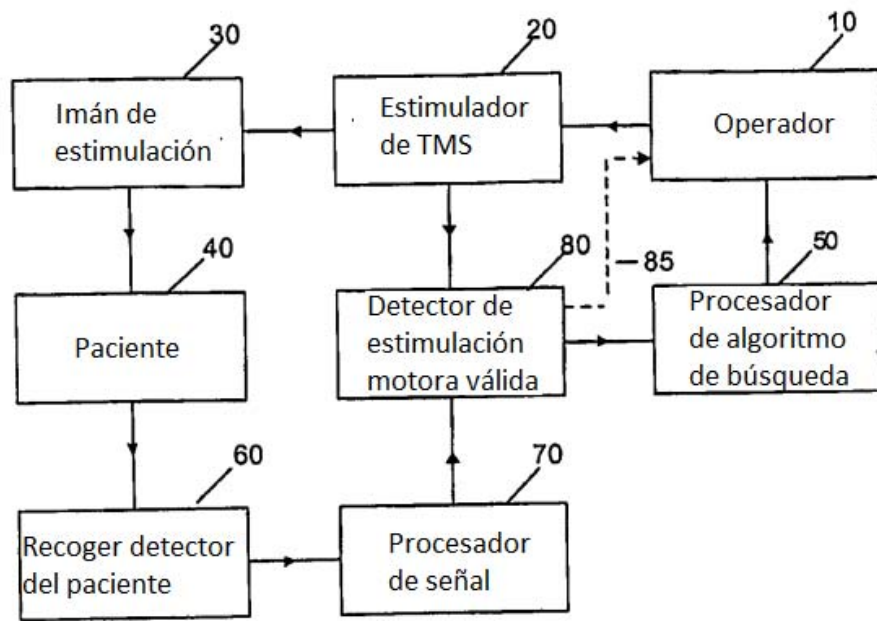


Figura 3

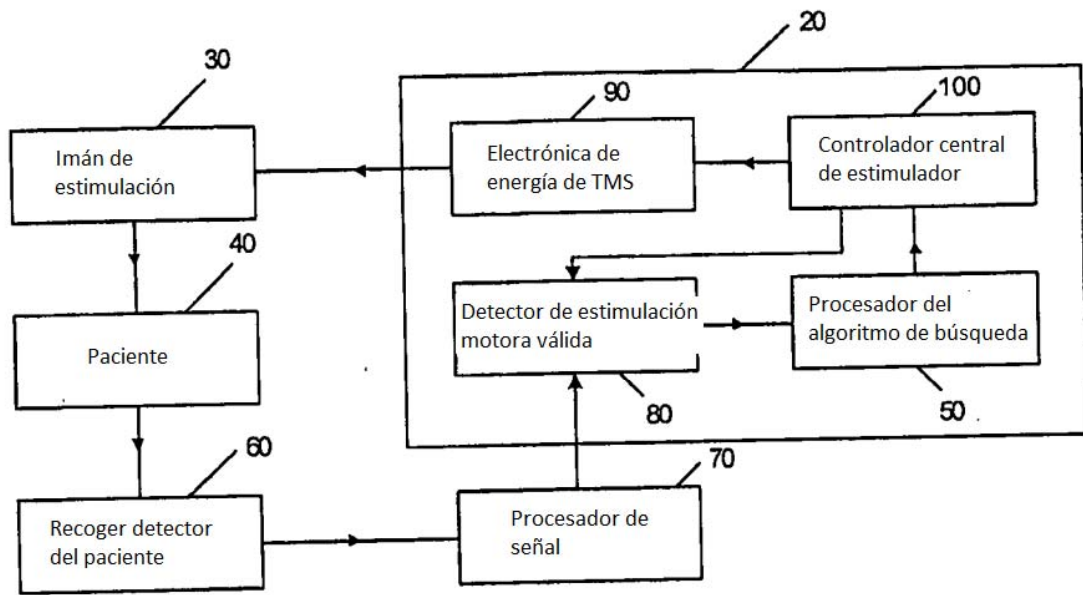


Figura 4