

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 746**

21 Número de solicitud: 201830370

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

G06F 17/00 (2009.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

13.04.2018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

02.12.2019

71 Solicitantes:

**FUNDACION PARA LA INVESTIGACION
BIOMEDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
LA PRINCESA (100.0%)
C/ Diego de León, 62 - 1ª Planta
28006 MADRID ES**

72 Inventor/es:

**PASTOR GÓMEZ, Jesús y
VEGA ZELAYA, Lorena Carolina**

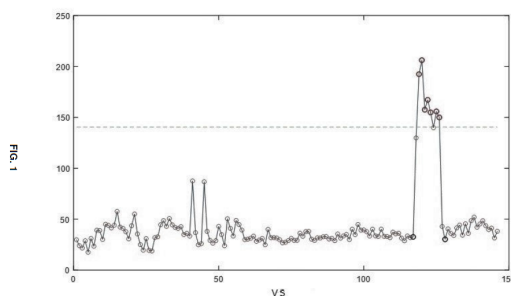
74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

54 Título: **MÉTODO Y APARATO NEUROFISIOLÓGICO DE IDENTIFICACIÓN DE LOS NÚCLEOS CEREBRALES**

57 Resumen:

Método y aparato neurofisiológico de identificación de los núcleos cerebrales que comprende una etapa de adquisición de datos, una etapa de eliminación de artefactos de alta frecuencia; una etapa de determinación de los potenciales de acción; una etapa de agrupamiento de los potenciales de acción; una etapa de análisis de las propiedades del potencial de acción promedio; y una etapa de análisis de un patrón de descarga del electrodo o los electrodos; en donde la caracterización de un núcleo cerebral profundo se ejecuta mediante el análisis del potencial de acción promedio y las propiedades del patrón de descarga del electrodo o electrodos. Gracias a la invención se identifica de forma específica y segura de diferentes núcleos cerebrales profundos, por las propiedades de excitabilidad y morfología de sus potenciales de acción (PA) mediante registro extracelular.



ES 2 733 746 A2

DESCRIPCIÓN

MÉTODO Y APARATO NEUROFISIOLÓGICO DE IDENTIFICACIÓN DE LOS NÚCLEOS CEREBRALES

5

El objeto de la invención consiste un método y aparato neurofisiológico para la identificación de forma específica y segura de diferentes núcleos cerebrales profundos, por las propiedades de excitabilidad y morfología de sus potenciales de acción (PA) mediante registro extracelular.

10

Sector de la técnica

El campo de aplicación de la presente invención es el de la estimulación cerebral profunda (ECP) para el tratamiento de enfermedades del movimiento –como, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, el temblor o la distonía-, la epilepsia, el dolor o patologías psiquiátricas como el trastorno obsesivo-compulsivo, la esquizofrenia, la agresividad, entre otras.

15

Estado de la técnica

20

La correcta identificación de los diferentes núcleos cerebrales es fundamental para asegurar la eficacia de la estimulación cerebral profunda (ECP) y minimizar los efectos secundarios. Sin embargo, los criterios de identificación anatómicos mediante resonancia magnética (RM) son insuficientes en la cirugía talámica y la utilización de pruebas funcionales (respuesta motora o estimulación eléctrica) es inespecífica, además de no poder ser utilizada en pacientes anestesiados. El registro con microelectrodos (RME) es una técnica de uso habitual, pero que tiene grandes deficiencias en la cirugía del tálamo. Sin embargo, es conocido por estudios en animales y computacionales que neuronas diferentes tienen dotaciones distintas de canales iónicos, lo que modifica sus propiedades de excitabilidad (frecuencia y patrón de descarga) y las características de sus potenciales de acción (PA). Utilizando esta hipótesis, los inventores han demostrado que los PA de diferentes núcleos talámicos tienen propiedades de duración, amplitud, excitabilidad y composición de fases distintas.

25

30

35

En este sentido, es conocida la patente US2017106193 donde se divulga un sistema para modular los parámetros de los neuro estimuladores implantables, tanto en el sistema

nervioso periférico como en la estimulación cerebral profunda. El sistema compara un potencial de acción evocado de referencia (almacenado previamente en el sistema) con el potencial de acción registrado en el momento. Los parámetros de estimulación se ajustan para conseguir que el potencial del tejido estimulado tenga las mismas características del potencial de acción de referencia. Sin embargo, esta patente se diferencia de la presente invención en que es un sistema creado particularmente para métodos de modulación de parámetros de estimulación, después de haber implantado el dispositivo, mientras que la presente invención consigue identificar diferentes núcleos cerebrales durante el procedimiento de implantación.

También es conocida la patente US2017164852 donde se divulga un sistema de comunicación que utiliza un circuito electrónico implantable para la detección de potenciales de acción, que lo manda a otra estación remota para el análisis de la morfología del potencial de acción y así poder determinar a qué neuronas pertenecen dichos potenciales de acción. Lo están haciendo para ser utilizado en investigación (ya que es un registro crónico) y en pacientes con prótesis en miembros, para saber que neuronas responden al movimiento. Sin embargo, esta patente se diferencia de la presente invención en que están identificando las características de los potenciales de acción para identificar neuronas individuales, sobre todo en la corteza y en la médula espinal, con lo que no es el mismo objetivo y, por tanto, tampoco es un método equivalente.

En la actualidad, existen dos métodos convencionales para estos análisis de núcleos cerebrales:

- a) la localización del núcleo mediante RM (anatómica o funcional) y
- b) el RME convencional.

Sin embargo, ninguno de los dos es satisfactorio. El primero porque la RM no permite la identificación de los diferentes subnúcleos que forman el tálamo y, además, existen importantes variaciones interindividuales entre pacientes con respecto a los atlas que se utilizan para la localización. El segundo método, sólo hace uso en la actualidad de las propiedades más básicas de identificación de un núcleo como son la presencia o ausencia de PA (cuya morfología, sin embargo, se ignora), la frecuencia global de descarga y la respuesta clínica o celular a determinados estímulos, como son los movimientos de miembros, la estimulación táctil o la presencia de sensaciones inducidas por estímulos eléctricos.

La necesidad de que el paciente informe de estas últimas sensaciones, precisa de

la colaboración consciente del mismo durante la cirugía. Esto es, en el mejor de los casos, una importante molestia para el mismo ya que se trata de cirugías que duran varias horas, en las que el paciente debe permanecer inmovilizado mediante un sistema de fijación por craneostato para la realización de la estereotaxia y, en algunos otros casos, impide la
5 realización de ésta en pacientes con problemas cognitivos o retraso mental.

Descripción de la invención

Es un objeto de la presente invención un método que solucione los problemas indicados
10 en el estado de la técnica. Más concretamente, es un objeto de la presente invención, proporcionar un método que identifique positivamente el núcleo en que se realiza el registro, de modo que se pueda seleccionar con certeza y seguridad dónde se va a colocar el electrodo definitivo de ECP, incluso en pacientes anestesiados. Este objeto se alcanza con el método de la reivindicación 1. En las reivindicaciones dependientes se describen
15 realizaciones particulares del método objeto de la presente invención.

Más concretamente, el método neurofisiológico de identificación de los núcleos cerebrales que comprende una etapa de adquisición de datos, donde para cada profundidad registrada por un equipo de adquisición de datos conectado con al menos un electrodo,
20 de tal forma que para los datos adquiridos por el electrodo o los electrodos se ejecuta una etapa de eliminación de artefactos de alta frecuencia; una etapa de determinación de los potenciales de acción; una etapa de agrupamiento de los potenciales de acción; una etapa de análisis de las propiedades del potencial de acción promedio; y una etapa de análisis de un patrón de descarga del electrodo o los electrodos; y que se caracteriza porque la
25 caracterización de un núcleo cerebral profundo se ejecuta mediante el análisis del potencial de acción promedio y las propiedades del patrón de descarga del electrodo o electrodos.

En un segundo aspecto de la invención se define el aparato neurofisiológico de
30 identificación de los núcleos cerebrales que comprende medios, lógicamente computarizados -implementados en un computador electrónico- para ejecutar las etapas del método objeto de la presente invención.

Las ventajas del método de la presente invención frente a los métodos conocidos son dos:

- 35 i) En primer lugar, permite una identificación positiva del núcleo en el que estamos realizando el registro, de modo que se pueda seleccionar con certeza y seguridad

dónde se va a colocar el electrodo definitivo de ECP. Como hemos indicado, esta es la condición necesaria y suficiente para que dicha estimulación sea segura, eficiente y económica.

ii) En segundo lugar, dado que las propiedades de excitabilidad neuronal son altamente constantes, el método objeto de la presente invención permitirá la identificación de los núcleos incluso en pacientes anestesiados. Este hecho hará mucho más cómoda la cirugía a los pacientes, al equipo quirúrgico y ampliará el espectro de pacientes a los que hoy no se les puede ofrecer, por su edad, por presentar problemas cognitivos o psiquiátricos o por excesiva ansiedad.

Estas dos ventajas nos permiten las siguientes acciones: i) se mejora la eficacia clínica de la ECP, ii) se disminuye la necesidad de estimulación con corrientes elevadas, por lo que serán necesarios menos recambios de las baterías implantables, iii) se disminuye la aparición de efectos secundarios, derivados de la localización inexacta del electrodo y, además, iv) esta técnica permite llevar a cabo esta cirugía en pacientes dormidos.

Por tanto, se puede decir que la presente metodología resuelve un importante problema, como es la identificación de un núcleo concreto dentro de un conjunto de más de 40 núcleos entremezclados anatómicamente. Esto supone que existe la posibilidad de mejorar la localización de un núcleo concreto donde se pretende la implantación del electrodo definitivo de ECP. Esta metodología, aunque está descrita para acciones en el tálamo, es perfectamente extensible a cualquier otro núcleo susceptible de ECP como, por ejemplo, el subtálamo, el globo pálido, y el hipotálamo, entre otros.

A lo largo de la descripción y de las reivindicaciones, la palabra «comprende» y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la invención y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración y no se pretende que restrinjan la presente invención. Además, la invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas aquí indicadas.

Breve descripción de los dibujos

A continuación, se pasa a describir de manera muy breve una serie de dibujos que ayudan a comprender mejor la invención y que se relacionan expresamente con una realización

de dicha invención, que se ilustra como un ejemplo no limitativo de ésta.

En la figura 1 se muestra una gráfica donde se ilustra la dinámica del área espectral para el intervalo de frecuencias comprendido entre 1000-2000 Hz.

5

En la figura 2 se muestra un gráfico de dispersión que muestra la agrupación de una serie de potenciales de acción (PA) en distintos clústeres en función de la distancia, en donde únicamente se muestran tres ejes.

10 En la figura 3 se muestran dos gráficas con los tipos de PA más comunes. Arriba: puntas (PA) negativas. Abajo: puntas (PA) positivas. Cada línea discontinua es un PA generado por la misma célula (por eso se selecciona en el mismo clúster). La línea gruesa continua representa el promedio de todas las líneas discontinuas.

15 En la figura 4 se muestran dos gráficas con ejemplos de primera fase positiva (arriba) y negativa (abajo) para dos potenciales de acción N. Se indican los tiempos característicos que van a definir cada una de las fases y las amplitudes de éstas.

20 En la figura 5 muestran dos gráficas con la determinación de las fases del periodo de repolarización del potencial de acción promedio (arriba). Los puntos corresponden a los tiempos en los que se observa un cambio de tendencia para la primera derivada (abajo). Las líneas verticales discontinuas muestran la correspondencia entre los puntos característicos en ambas funciones.

25 En la figura 6 muestra tres gráficas que recogen la información gráfica sobre el patrón de descarga. Arriba: tiempos de descarga de los PA de las diferentes unidades determinadas. Cada punto representa un PA y cada unidad está representada a un nivel vertical diferente. Centro: gráfico que muestra el patrón global de descarga para todo el registro, sin distinguir por unidades. Cada PA está representado por una línea vertical. Abajo: gráfico que muestra
30 la evolución de la frecuencia en periodos de 0.5 s.

En la figura 7 muestra la función de densidad de probabilidad (fdp) del intervalo entre potenciales de acción consecutivos.

35 En la figura 8 muestra el espacio de configuración tridimensional que muestra la posición que ocupan cuatro electrodos en función de las propiedades físicas de descarga del

registro global, representándose en función de la tasa de pausas (TP), el índice de pausas (IP) y el índice de ráfagas modificado (IRM).

Explicación de un modo detallado de realización de la invención

5

El método objeto de la presente invención comprende una primera etapa de adquisición de datos, donde en una realización particular los registros son exportados en formato ASCII desde el equipo de adquisición, aunque, de forma evidente, pueden ser utilizados otros formatos, como EDF+. Para cada profundidad registrada, el archivo contiene la información de entre uno y cinco electrodos. La frecuencia de muestreo (freq) es variable para cada equipo. Los datos son agrupados, por lo tanto, en una matriz ($M_k \in M(\mathbb{R})_{(freq \times t) \times k}$) que tiene k electrodos y freq x t puntos muestreados, siendo t el tiempo de registro medido en segundos. En adelante, $M(\mathbb{R})_{p \times q}$ representa el conjunto de matrices reales de p-filas y q-columnas. Para cada uno de los electrodos, se llevan a cabo las siguientes etapas:

15

1) Eliminación de artefactos de alta frecuencia

En esta primera etapa, y para cada uno de los electrodos, se determinan ventanas de medida consecutivas y no solapadas de 2^{13} puntos (8192, que equivale a 341,3 ms) para cada una de las cuales se determina su espectro de potencia utilizando la transformación rápida de Fourier (FFT). Se determina el área debajo de la curva del espectro entre 1000-2000 Hz. En aquellas regiones en que el área sea 3,5 veces mayor a la desviación estándar (DE) se considera que hay contaminación de ruido no neural de alta frecuencia y, por tanto, se eliminan. En la figura 1 se muestra la dinámica del área espectral para el intervalo de frecuencias de 1000-2000 Hz. El umbral, que es variable, está definido por la línea de puntos. Se observa una región (1a) cuya potencia supera el umbral y que se corresponde con un artefacto de alta frecuencia.

20

25

2) Determinación de los potenciales de acción (PA)

30

Se define un voltaje umbral para la identificación de picos positivos y negativos. Este umbral -en una realización particular no limitativa, $\pm 2,5$ veces la desviación estándar- identifica todos aquellos picos. Sin embargo, no todos los picos de voltaje van a corresponder a un potencial de acción.

35

Un potencial de acción se define por dos condiciones: (i) la presencia de dos picos de

voltaje de polaridad opuesta, V_{max} y V_{min} ($V_{max}/V_{min} < 0$) separados por un tiempo característico (Δt). Dependiendo de la polaridad del potencial de acción, estos voltajes pueden ser positivos (P, cuando van hacia abajo) o negativos (N, cuando van hacia arriba); y (ii) una separación definida entre ambos, es decir, que $\Delta_{min} \leq \Delta t \leq \Delta_{max}$, siendo el intervalo

5 mínimo Δ_{min} y máximo el máximo Δ_{max} .

Para cada PA bien definido, se determina el tiempo donde aparece su pico máximo medido en términos absolutos ($|V_{max}|$), que es t_{PA} . De este modo, para N potenciales, se obtiene un vector v_{tiempo}

10
$$v_{tiempo} = \{t_{PA1}, t_{PA2}, \dots, t_{PAN}\}$$

Sobre cada tiempo t_{PA} se toma un periodo de 0,75 ms anterior (18 puntos) y 1,75 posterior (60 puntos). Con la frecuencia de muestreo utilizada, esto supone 79 puntos (añadiendo el tiempo t_{PA}) de modo que el periodo analizado para cada PA es de 3,2917 ms. Con el equipo

15 que implementa el método objeto de la presente invención $freq = 24$ kHz, por lo que el periodo de muestreo será $T = 41.7$ μ s. Este es el mínimo error cometido al medir tiempos.

Estos datos de voltaje ($V_{ij}; i = 1, 2, \dots, N; j = 1, 2, \dots, 79$) para cada i electrodo se agrupan en una matriz que contiene cada PA ($M_{PA} \in M(\mathbb{R})_{79 \times N}$) en forma de columna, siendo las filas

20 los tiempos muestreados (j)

$$M_{PA} = \begin{bmatrix} V_{1,1} & \dots & V_{N,1} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ V_{1,79} & \dots & V_{N,79} \end{bmatrix}$$

Sin embargo, con objeto de mejorar la precisión de la dimensión temporal, antes de la clusterización -i.e. agrupamiento de potenciales de acción PA- se realiza una interpolación sobre cada uno de los PA. De este modo, el número de puntos por cada PA se incrementa

25 hasta 313, lo que supone que el nuevo periodo de muestreo será $T = 10,4$ μ s, mejorando la precisión en la medida de tiempos en cuatro veces. Por lo tanto, la matriz previa, se convierte en otra matriz $M_{PA} \in M(\mathbb{R})_{313 \times N}$.

3) Agrupamiento de Potenciales de Acción (PA)

30

Para cada potencial de acción se realizan las siguientes medidas:

3.1.- Amplitud máxima (V_{max})

3.2.- Cómputo de la primera derivada ($\frac{\Delta V}{\Delta t}$), cuya expresión es para una aproximación

discreta

$$\frac{\Delta V}{\Delta t} = \frac{V(n + \Delta) - V(n)}{\Delta t}$$

Siendo Δt el intervalo de muestreo (es decir $\Delta t = freq^{-1}$). Sobre esta nueva función hallamos los valores extremos, dV_{max} y dV_{min} .

- 5 3.3.- Determinación de la duración de las fases positiva y negativa. Aunque en ocasiones hay una fase precoz a la fase máxima, esta pequeña fase no se ha tenido en cuenta para la clusterización. Estas duraciones de han llamado $durF1$ y $durF2$.

10 Por lo tanto, cada PA está caracterizado por un conjunto de descriptores que forman un vector de dimensión 1×6 .

$$PA = (V_{max}, V_{min}, durF1, durF2, dV_{max}, dV_{min})$$

Este conjunto de descriptores se va a utilizar para agrupar los potenciales según sus características comunes. Para ello, utilizamos el método de la distancia de Minkowsky

15
$$d_{ij}^{(r)} = \left(\sum_{k=1}^p (x_{ik} - x_{jk})^r \right)^{1/r}$$

Esto permite agrupar aquellas células que tengan menor distancia entre ellas, formando grupos o *clústeres*. En la figura 2 se muestra un gráfico de dispersión que muestra la agrupación de una serie de potenciales de acción en distintos clústeres en función de la distancia, en donde únicamente se muestran tres ejes.

20

4) *Análisis de las propiedades del potencial de acción promedio*

Cada clúster o grupo forma un conjunto de características similares, por lo que se promedian todos los PA para encontrar el potencial de acción promedio (PAp). Sobre este
25 potencial promedio se determinan una serie de tiempos característicos, fases y amplitudes. Pero hay que tener en cuenta que los PA pueden ser de dos tipos fundamentales: *positivas*, cuando su valor extremo está hacia abajo y *negativas*, cuando su valor extremo está hacia arriba. Esta terminología de *positivos* y *negativos* es habitual en el campo de la neurofisiología y en cualquier registro extracelular. En la figura 3 se muestran dos ejemplos
30 de ambos tipos. Arriba: puntas (PA) negativas. Abajo: puntas (PA) positivas. Cada línea discontinua es un PA generado por la misma célula (por eso se selecciona en el mismo clúster). La línea gruesa continua representa el promedio de todas las líneas discontinuas: el PAp y las líneas discontinuas representan los valores ± 2.5 DE.

Otro aspecto importante, es que cada tipo de célula (P o N) formada por las dos fases principales, puede tener en su parte inicial otro componente que puede ser positivo o negativo. Este componente es significativamente menor que los otros dos y no aparece en todos los casos. En la figura 4 se muestran dos ejemplos (con un PAp negativo) de primer
5 componente positivo y negativo y los tiempos característicos que se van a determinar en cada caso.

La determinación de estos tiempos característicos se lleva a cabo de manera automática. Para ello se utilizan los primeros 20 puntos del PAp (lo que supone 0,208 ms). Sobre ellos
10 se calcula su media y SEM, para definir los umbrales $u_i = \bar{V} \pm 3.5SEM$; $i = 1, 2$, siendo $i = inferior$ y $2 = superior$. Estos umbrales se van a utilizar para definir de forma automática los tiempos significativos del utilizando las siguientes subetapas:

4.1.- Definición de t1: el punto dónde la función PAp(t) corta u_1 (umbral inferior) si la primera fase es positiva o u_2 (umbral superior) si esta primera fase es
15 negativa. Si no existe la primera fase, $t_1 = t_3$.

4.2.- Definición de t2: el punto donde máximo tal que $t_1 < t_2 < t_3$.

4.3.- Definición de t3: es el punto donde comienza la fase que tiene la mayor amplitud (define a las puntas P o N). Si la primera fase es positiva, t3 es el punto
20 dónde PAp(t) corta al valor cero. Si la primera fase es negativa, t3 es el punto dónde la primera derivada tiene un valor de mínimo local.

4.4.- Definición de t4: corresponde al punto de mayor amplitud.

4.5.- Definición de t5: es el punto dónde PAp(t) corta al valor cero.

4.6.- Definición de t6: es el punto extremo de voltaje opuesto al de t4.
25 Corresponde al voltaje más negativo para PAp negativas y al más positivo para las positivas.

4.7.- Definición de t7: es el punto dónde PAp(t) vuelve otra vez al valor cero. Operativamente se determina cuando cruza u_1 (para puntas N) o u_2 (para puntas P).
30

Estos tiempos y voltajes característicos nos permiten determinar, para cada PAp, los siguientes parámetros:

$$PAp = \{V_1, dur_1, V_2, dur_2, V_3, dur_3\}$$

Siendo V_i los valores máximos del potencial para las fases $i = 1, 2, 3$. Lo mismo ocurre para
35 las duraciones. Puede ocurrir que V_1 y dur_1 no existan.

Finalmente, se determinan las fases de la repolarización del componente principal del PAp.

Para ello se determinan el número de fases que forman la fase negativa de la primera derivada entre los puntos t4 y t6, como se observa, por ejemplo, en la figura 5.

5

5) Propiedades del patrón de descarga

La caracterización de un núcleo profundo no va a ser caracterizado por las propiedades del PAp, sino también por las propiedades del patrón de descarga. Para ello se hacen diferentes medidas:

10

5.1.- Frecuencia de descarga (F , que puede realizarse para cada una de las unidades) y para el patrón completo. La estructura temporal (es decir, dónde aparecen los potenciales de acción correspondientes a una misma unidad) está codificada en los vectores $v_{tiempo,j}; j = 1, 2, \dots, 5$. Se define así:

15

$$F = \frac{N_{potenciales_acción}}{tiempo_registro}$$

Además del valor global de frecuencia, es muy importante conocer como varía esta frecuencia a lo largo de todo el registro. Por ello, se divide el tiempo global de registro en ventanas no superpuestas de 0,5-1 s y se computa la frecuencia para dicho intervalo utilizando la fórmula superior, pero aplicada únicamente a cada ventana.

20

Estos análisis se muestran tanto numéricamente, como en forma gráfica, tal y como es habitual en la práctica clínica, tal y como se representa en la figura 6.

5.2.- Histograma de intervalo entre puntas consecutivas. Se determinan todos los intervalos entre dos PA consecutivos y se calcula la frecuencia absoluta de los intervalos en periodos de 10 ms (bin). Este histograma se puede mostrar como una función de densidad de probabilidad (fdp), dividiendo el recuento de cada bin de intervalo por la suma total de k intervalos

25

$$fdp = \frac{N_{bin,j}}{\sum_{j=1}^k N_{bin,j}}$$

30

En la figura 7 se muestra la función de densidad de probabilidad del intervalo entre potenciales de acción consecutivos.

5.3.- Propiedades físicas del patrón de descarga. Se utilizan las siguientes

variables:

5.3.1.- Índice de brote modificado (modified Burst Index, mBI). Se define como el número de intervalos entre potenciales de < 10 ms, dividido por el número de intervalos entre potenciales de > 10 ms. Da una idea del número de brotes de descargas con respecto a las descargas individuales.

$$mBI = \frac{N_{<10\ ms}}{N_{>10\ ms}}$$

5.3.2.- Índice de pausa (Pause Index, PI). Se define como el número de intervalos entre potenciales de > 50 ms dividido por el número de intervalos entre potenciales < 50 ms.

$$PI = \frac{IIS_{>50\ ms}}{IIS_{<50\ ms}}$$

5.3.3.- Razón de pausa (Pause Ratio, PR). Se define como la duración total de pausas (intervalos entre potenciales > 50 ms) dividida por la duración total de no pausas (intervalos entre potenciales < 50 ms). La información que proporciona es totalmente diferente al índice de pausa.

$$PR = \frac{\sum_{i=1}^N IIS_{<50\ ms}^i}{\sum_{j=1}^M IIS_{>50\ ms}^j}$$

Finalmente, con objeto de conseguir una caracterización única de cada electrodo registrado, se utilizan estos índices para construir un vector tridimensional (v_{nucleo}), de modo que

$$v_{nucleo} = \{mBI, PI, PR\}$$

Como se puede ver en la figura 8 estos valores son capaces de aislar bien los diferentes registros (que corresponden a núcleos subtalámicos distintos, en general).

REIVINDICACIONES

- 1.- Un método neurofisiológico de identificación de los núcleos cerebrales que comprende una etapa de adquisición de datos, donde para cada profundidad registrada por un equipo
5 de adquisición de datos conectado con al menos un electrodo, de tal forma que para los datos adquiridos por el electrodo o los electrodos se ejecuta una etapa de eliminación de artefactos de alta frecuencia; una etapa de determinación de los potenciales de acción; una etapa de agrupamiento de los potenciales de acción; una etapa de análisis de las propiedades del potencial de acción promedio; y una etapa de análisis de un patrón de
10 descarga del electrodo o los electrodos; **caracterizado** porque la caracterización de un núcleo cerebral profundo se ejecuta mediante el análisis del potencial de acción promedio y las propiedades del patrón de descarga del electrodo o electrodos.

- 2.- El método de la reivindicación 1 donde en la etapa de adquisición de datos, la frecuencia
15 de muestreo es variable, de tal forma que los datos son agrupados en una matriz que tiene k electrodos y $freq \times t$ puntos muestreados, siendo t el tiempo de registro medido en segundos.

- 3.- El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 donde en la etapa
20 de eliminación de artefactos de alta frecuencia se determinan una pluralidad de ventanas consecutivas y no solapadas, para cada una de las cuales se determina su espectro de potencia y se determina el área debajo de la curva de dicho espectro; y donde en aquellas regiones en que el área sea, al menos 3,5 veces mayor que la desviación estándar se considera que hay contaminación de ruido no neural de alta frecuencia y se eliminan dichos
25 datos en el análisis de las etapas subsiguientes.

- 4.- El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde en la etapa de determinación de los potenciales de acción que se determinan por: (i) la presencia de dos picos de voltaje de polaridad opuesta separados por un tiempo característico; y (ii) una
30 separación definida entre ambos.

- 5.- El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde en la etapa de agrupamiento de los potenciales de acción, para cada potencial de acción determinado en la etapa de determinación de potenciales de acción se realizan las siguientes medidas:
35 la amplitud máxima;

el cómputo de la primera derivada ($\frac{\Delta V}{\Delta t}$), cuya expresión es para una aproximación discreta

$$\frac{\Delta V}{\Delta t} = \frac{V(n + \Delta) - V(n)}{\Delta t}$$

siendo Δt el intervalo de muestreo y donde se hallan los valores extremos, dV_{max} y dV_{min} ;

y la determinación de la duración de las fases positiva y negativa $durF1$ y $durF2$;
y donde cada potencial de acción está caracterizado por un conjunto de descriptores que forman un vector de dimensión 1×6

$$PA = (V_{max}, V_{min}, durF1, durF2, dV_{max}, dV_{min})$$

de tal forma que este conjunto de descriptores se usa para agrupar los potenciales de acción según sus características comunes de tal forma que se agrupan aquellas células que tengan menor distancia entre ellas, formando grupos o *clústeres*.

6.- El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde en la etapa de análisis de las propiedades del potencial de acción promedio (PAp), para cada grupo o clúster de potenciales de acción se calcula el potencial de acción promedio mediante la determinación de una pluralidad de tiempos característicos, fases y amplitudes, de acuerdo con las siguientes etapas:

una etapa de definición de t_1 , que es el punto en donde:

la función PAp(t) corta un umbral inferior u_1 si la primera fase es positiva o un umbral superior u_2 si esta primera fase es negativa;

y donde si no existe la primera fase, $t_1=t_3$;

una etapa de definición de t_2 que es el punto donde máximo tal que $t_1 < t_2 < t_3$;

una etapa de definición de t_3 que es el punto donde comienza la fase que tiene la mayor amplitud (define a las puntas P o N), en donde:

si la primera fase es positiva, t_3 es el punto dónde PAp(t) corta al valor cero;

si la primera fase es negativa, t_3 es el punto dónde la primera derivada tiene un valor de mínimo local;

una etapa de definición de t_4 que se corresponde al punto de mayor amplitud;

una etapa de definición de t_5 que es el punto dónde PAp(t) corta al valor cero;

una etapa de definición de t_6 que es el punto extremo de voltaje opuesto al de t_4 y se corresponde al voltaje más negativo para PAp negativas y al más positivo para las positivas;

una etapa de definición de t_7 que es el punto dónde PAp(t) vuelve otra vez al valor

cero y que operativamente se determina cuando cruza u_1 o u_2 (para puntas P;

y donde estos tiempos y voltajes característicos determinan para cada PAp, los siguientes parámetros:

5

$$PAp = \{V_1, dur_1, V_2, dur_2, V_3, dur_3\}$$

siendo V_i los valores máximos del potencial para las fases $i = 1, 2, 3$; y siendo dur_i los valores de duración para las fases $i = 1, 2, 3$;

y donde, además, se determinan las fases de la repolarización del componente principal del PAp determinando el número de fases que forman la fase negativa de la primera derivada entre los puntos t_4 y t_6 .

10

7.- El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde el patrón de descarga de los electrodos se determina mediante las siguientes medidas:

medida de la frecuencia de descarga;

15

determinar todos los intervalos entre dos potenciales de acción consecutivos y calcular la frecuencia absoluta, estableciéndose una función de densidad de probabilidad;

calcular para cada patrón de descarga:

20

un índice de brote modificado que se define como el número de intervalos entre potenciales de < 10 ms, dividido por el número de intervalos entre potenciales de > 10 ms;

un índice de pausa que se define como el número de intervalos entre potenciales de > 50 ms dividido por el número de intervalos entre potenciales < 50 ms.

25

una razón de pausa que se define como como la duración total de pausas con intervalos entre potenciales > 50 ms, dividida por la duración total de no pausas con intervalos entre potenciales < 50 ms.

8.- Un aparato neurofisiológico de identificación de los núcleos cerebrales que comprende al menos un electrodo y medios para ejecutar el método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

30

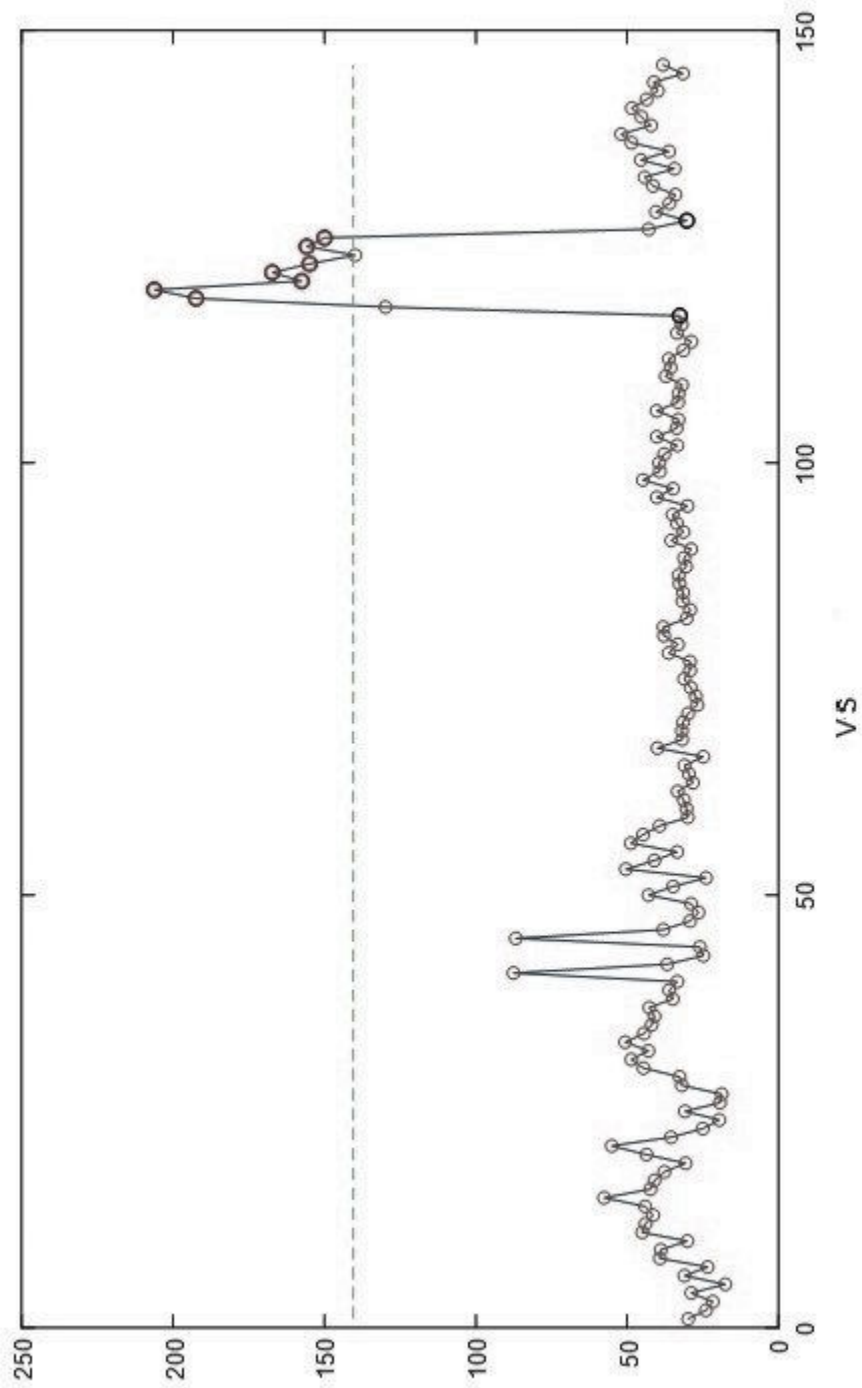


FIG. 1

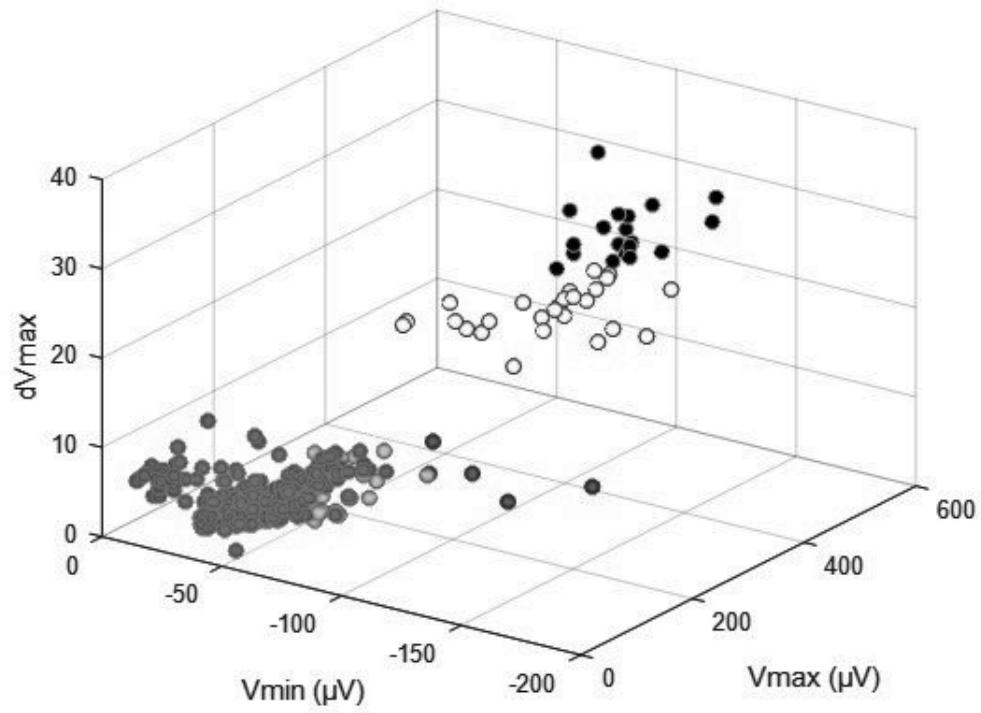


FIG. 2

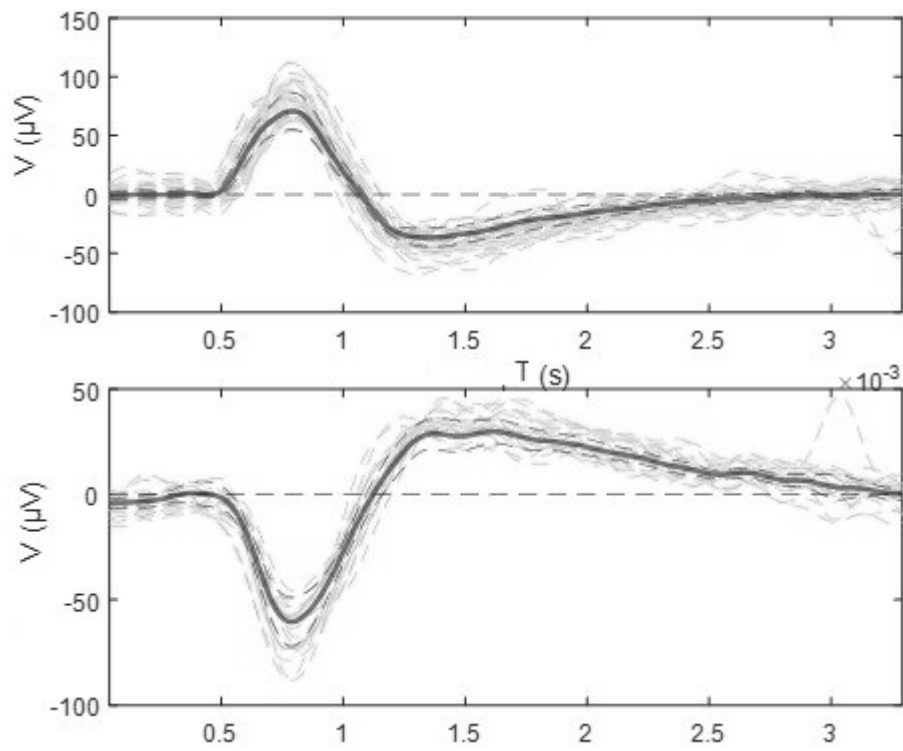


FIG. 3

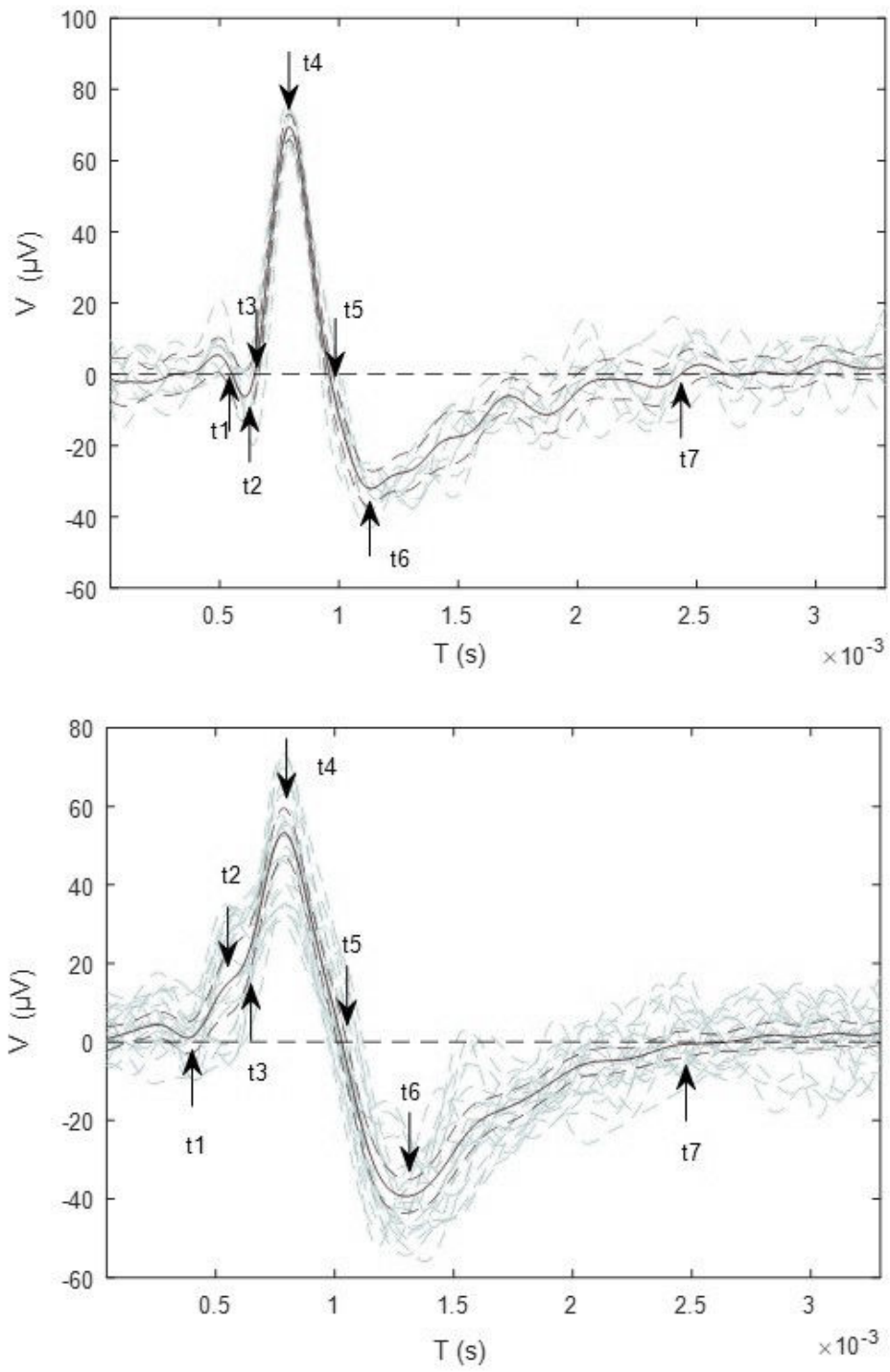


FIG. 4

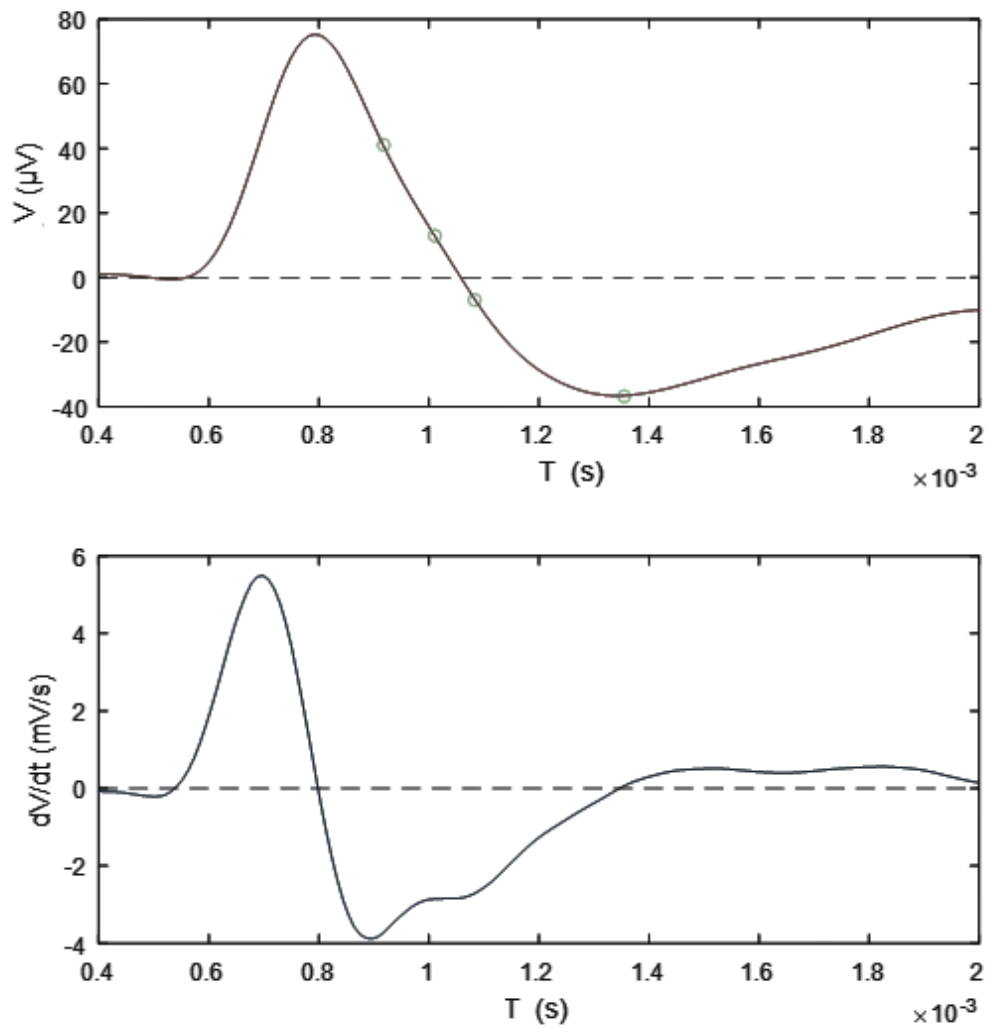


FIG. 5

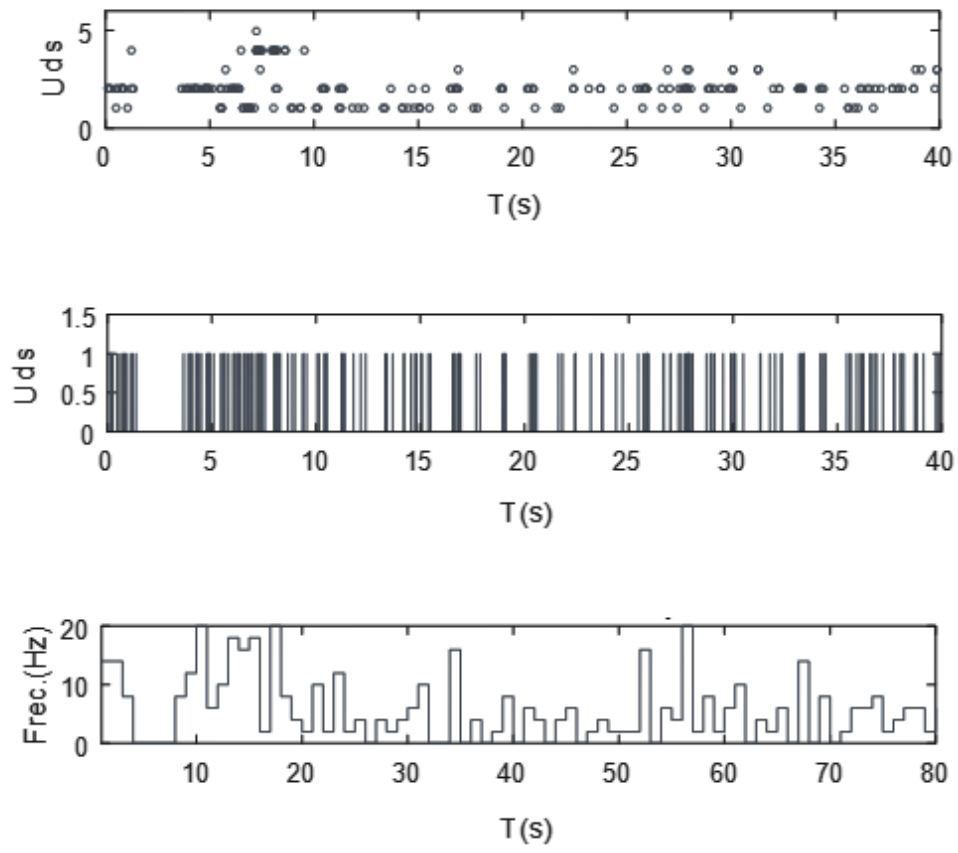


FIG. 6

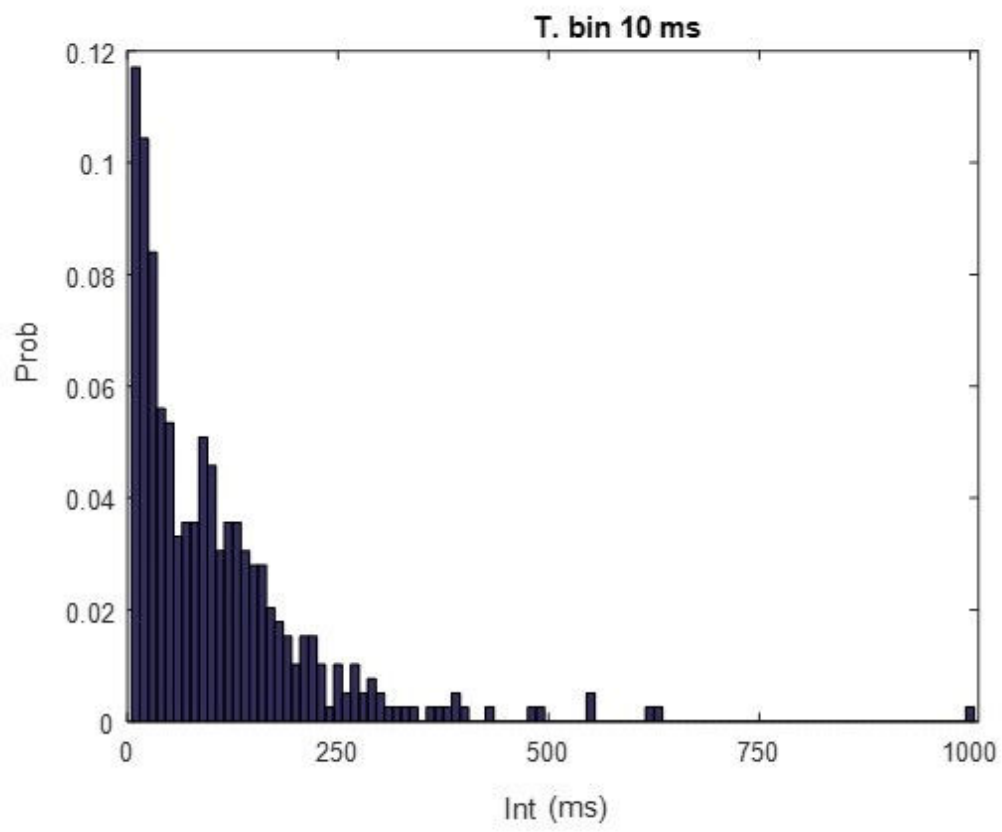


FIG. 7

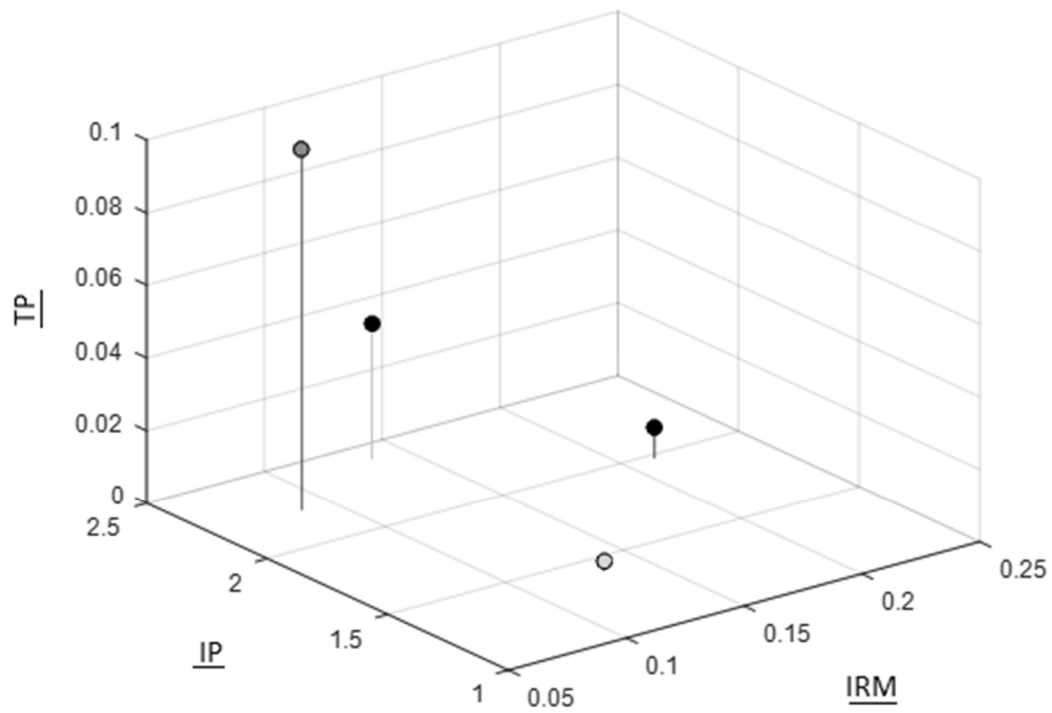


FIG. 8