

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 121**

51 Int. Cl.:

A61B 5/0488 (2006.01)
A61B 5/04 (2006.01)
A61B 5/11 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)
G09B 5/02 (2006.01)
G09B 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2014 PCT/US2014/065703**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2016 WO16076886**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2014 E 14812340 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3217870**

54 Título: **Sistema para rehabilitación motora de una extremidad con parálisis parcial en pacientes que han sufrido un derrame cerebral**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.08.2020

73 Titular/es:
**FUNDACIÓN TECNALIA RESEARCH & INNOVATION (33.3%)
Parque Científico y Tecnológico de San Sebastian
20009 San Sebastian (Guipuzkoa) , ES;
THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (33.3%) y
EBERHARD KARLS UNIVERSITÄT TÜBINGEN (33.3%)**

72 Inventor/es:
**RAMOS MURGUIALDAY, ANDER;
BIRBAUMER, NIELS y
CARMENA RAMON, JOSE MIGUEL**

74 Agente/Representante:
CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 781 121 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

Sistema para rehabilitación motora de una extremidad con parálisis parcial en pacientes que han sufrido un derrame cerebral

5

CAMPO TÉCNICO

La invención se refiere al campo del entrenamiento motor y/o la rehabilitación, especialmente para pacientes crónicos a causa de un derrame cerebral.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA

El accidente cerebrovascular causado por un derrame cerebral, una lesión del cerebro o una parálisis del cerebro es una de las principales causas de discapacidad motora a largo plazo en todo el mundo y en más del 85% de estos casos se producen unos déficits funcionales en el control motor. La incidencia de un primer derrame cerebral en Europa es de en torno a 1,1 millones y la prevalencia es de en torno a 6 millones.

15

De todos los supervivientes de derrames cerebrales que no mostraron ningún movimiento activo de la extremidad superior en el momento de su admisión en el hospital, el 14% mostró una recuperación completa, el 30% una recuperación parcial y el 56% una recuperación escasa o nula, y la gran mayoría conservó la función sensorial.

20

Evaluaciones del nivel de actividad y funcional estándares y comúnmente utilizadas en derrames cerebrales como la de Fugl-Meyer y otras pruebas conocidas, a pesar de su comprobada fiabilidad, validez y capacidad de respuesta, son altamente subjetivas y dependen directamente del terapeuta y a veces del paciente (auto calificación).

25

El movimiento es producido por un patrón de actividad muscular normalmente distribuido entre diferentes músculos. La disfunción en un músculo implicado en un movimiento motor produce imprecisión. La sobreactividad de los músculos antagonistas podría incluso llevar a la parálisis total de la extremidad afectada.

30

La espasticidad, o la continua sobre contracción de los músculos, es una desventaja que un paciente que ha sufrido un derrame cerebral necesita superar con el fin de producir el movimiento deseado y podría ser una de las principales causas de un deterioro continuo además del daño completo del tracto cortico espinal. En el brazo paralizado, los músculos extensores están paralizados en su mayoría después de un derrame cerebral y los flexores se ven más afectados por la espasticidad. Por lo tanto, los pacientes son incapaces de abrir la mano y alcanzar hacia adelante para agarrar algo.

35

El cese de la actividad en los músculos extensores después de un derrame cerebral se acepta comúnmente en pacientes paralizados. Si hay señales residuales de EMG (electromiografía) presentes, éstas son en su mayoría extremadamente pequeñas, parcialmente involuntarias y resultan en movimientos inexactos. Esta disfunción conduce a una reducción del uso de los músculos (desuso aprendido) y a la atrofia muscular.

40

Con el fin de superar la ausencia de un control apropiado de los músculos con parálisis parcial en los pacientes que han sufrido un derrame cerebral, se han propuesto nuevas terapias de rehabilitación basadas en señales neurales y dispositivos robóticos.

45

En los últimos años, se ha desarrollado un número creciente de sistemas de interfaz entre cerebro y máquina (BMI: brain machine interface). Estos sistemas registran, decodifican y, en última instancia, traducen alguna señal neurofisiológica medible en una acción o comportamiento efector. Unos monos y unos humanos fueron entrenados, utilizando unos implantes de micro electrodos en diversas áreas corticales, para controlar brazos robóticos para alcanzar y agarrar durante su alimentación.

50

Es interesante que se haya propuesto que la combinación de robótica y tecnología de asistencia al control cerebral de una extremidad superior podría contribuir a mejorar la neuro rehabilitación.

55

Una limitación del uso de señales de control originadas en el cerebro ha sido hasta ahora que el rendimiento de la decodificación usando señales del cerebro no invasivas como el electroencefalograma (EEG: electroencephalogram), el magneto encefalograma (MEG: magnetoencephalogram), o la espectroscopia funcional de infrarrojo cercano (fNIRS: functional near-infrared spectroscopy) es limitado.

60

El hecho es que actualmente no existe una estrategia disponible de rehabilitación aceptada y eficaz que tenga como objetivo reducir las discapacidades focales en los pacientes crónicos a causa de un derrame cerebral y no hay movimientos residuales de la mano porque los movimientos residuales son necesarios para producir una señal de control (fuerza o/y movimiento).

65

El documento US 2009/221928 divulga un sistema robótico de rehabilitación de una extremidad en el que las neuro señales del cerebro y las señales de EMG actúan como un disparador o iniciador de movimientos predefinidos del actuador de cuerpo. No obstante, el enfoque basado en disparadores que se divulga es

sustancialmente diferente de la decodificación continua de neuro señales del cerebro de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un sistema para rehabilitación motora de una extremidad con parálisis parcial de un paciente que vincula un movimiento asistido de la extremidad con parálisis parcial por medio de un actuador de cuerpo con la actividad cortical generada durante este movimiento, con el fin de promover vías neurales funcionales a través de un proceso basado en neuro plasticidad.

10 Por medio del sistema de la presente invención, y después de diversas sesiones de entrenamiento, se generan circuitos neurales que inducen la recuperación motora en un cierto grupo de pacientes que han sufrido un derrame cerebral. Es decir, se establecen nuevas conexiones neuronales entre el cerebro y los músculos paralizados del paciente dentro del sistema nervioso central y periférico, eludiendo las lesiones y permitiendo así una rehabilitación motora funcional.

15 El sistema para rehabilitación motora de una extremidad con parálisis parcial de un paciente comprende:
 - una primera pluralidad de sensores acoplables a posiciones preestablecidas de una cabeza del paciente para registrar neuro señales del cerebro del paciente;
 - un actuador de cuerpo acoplable a, al menos, una extremidad con parálisis parcial del paciente;
 20 - una interfaz entre cerebro y máquina híbrida para decodificar las neuro señales del cerebro en movimientos del actuador de cuerpo;

Según una primera forma de realización, el sistema comprende además:
 - una segunda pluralidad de sensores que son sensores de EMG acoplables a la extremidad con parálisis parcial del paciente, para registrar la actividad de EMG de la extremidad con parálisis parcial del paciente;
 - medios para proporcionar al paciente instrucciones relativas a una serie de ejercicios y/o tareas a realizar con la extremidad con parálisis parcial;
 y en el que, al realizar una serie de sesiones de entrenamiento, comprendiendo cada sesión al menos un conjunto de dichas instrucciones, la interfaz entre cerebro y máquina híbrida está configurada para
 30 establecer una transición entre el control de los movimientos del actuador de cuerpo en base a las neuro señales del cerebro decodificadas con un tiempo transcurrido inferior a 1 segundo entre el registro y la decodificación de las neuro señales del cerebro, y siempre que se haya registrado un nivel significativo de actividad de EMG decodificable, controlar los movimientos del actuador de cuerpo, por medio de un control híbrido que es un control cerrado de EMG cerebral (EMG-gated brain control) que incluye modular las neuro
 35 señales del cerebro decodificadas con un factor de ponderación variable que es una función de la actividad de EMG decodificada de la extremidad con parálisis parcial.

En el sistema de la presente invención, el actuador de cuerpo puede ser un dispositivo basado en estimulación eléctrica funcional (FES: functional electrical stimulation) o un exoesqueleto robótico.

40 En algunos ejemplos, la primera pluralidad de sensores para registrar las neuro señales del cerebro son cualquiera o una combinación de los siguientes elementos: una matriz de micro electrodos intra corticales, una pluralidad de micro o nano electrodos inalámbricos de electro cortico grafía (ECoG: Electrocorticography), una pluralidad de sensores de electroencefalografía (EEG: Electroencephalography)
 45 o cualquier sistema de imágenes del cerebro basado en imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI: functional magnetic resonance imaging) o espectroscopia de infrarrojo cercano funcional (fNIRS: functional near infrared).

En algunos ejemplos, la primera pluralidad de sensores es preferiblemente acoplable en la corteza motora o en áreas corticales perilesionales.

50 En algunos ejemplos, los medios para proporcionar al paciente instrucciones relativas a una serie de ejercicios y/o tareas a realizar con la extremidad con parálisis parcial comprenden preferiblemente cualquier dispositivo (o dispositivos) que incluya una pantalla o display y cualquier tipo de altavoz o auricular que presente al paciente señales visuales y auditivas con instrucciones y/u órdenes imperativas para ejecutar una tarea. El dispositivo puede presentar objetos al paciente de manera aleatoria pero controlada, de tal manera que el sistema conoce en todo momento la tarea que se le presenta al paciente y, por lo tanto, cuál
 55 tiene que ser la postura final de la extremidad, y es capaz de estimar la trayectoria, que se puede utilizar para ajustar la interfaz entre cerebro y máquina al comienzo de cada sesión.

60 En algunos ejemplos, el hecho de haber registrado un nivel significativo de actividad de EMG decodificable de la extremidad con parálisis parcial es indicativo de que se está generando un nuevo circuito neural operativo o de que se está reforzando una conexión cortico muscular existente que está funcionando mal por medio de haber excitado el sistema nervioso central y periférico del paciente.

65 Se considera preferiblemente que se ha registrado un nivel significativo de actividad de EMG decodificable cuando se ha registrado un nivel preestablecido de actividad de EMG decodificable de la extremidad con

ES 2 781 121 T3

parálisis parcial o un nivel preestablecido de precisión de EMG decodificable entre el reposo y la actividad de la extremidad con parálisis parcial.

5 El nivel significativo de actividad de EMG decodificable se determina preferiblemente comparando la actividad de EMG decodificada de la extremidad con parálisis parcial con una primera actividad de EMG de referencia. Esta primera actividad de EMG de referencia puede ser la actividad de EMG durante el reposo de la extremidad con parálisis parcial o la actividad de EMG de una extremidad sana.

10 Preferiblemente, el factor de ponderación, utilizado para modular las neuro señales del cerebro decodificadas, es una función de una diferencia entre la actividad de EMG decodificada de la extremidad con parálisis parcial y un segundo modelo de actividad de referencia.

15 El segundo modelo de actividad de referencia es preferiblemente la actividad de EMG decodificada de una extremidad sana del paciente, registrada antes de la sesión de entrenamiento o recuperada de una base de datos.

20 El segundo modelo de actividad de referencia también puede ser la trayectoria decodificada a partir de la actividad del cerebro solamente, siendo el factor de ponderación una diferencia entre esta trayectoria y la trayectoria calculada a partir de la actividad de EMG decodificada durante el mismo exacto movimiento.

25 La eficacia del sistema se basa en un protocolo de entrenamiento que se basa en la plasticidad neural o de Hebbian y el aprendizaje instrumental, y un algoritmo de traducción del cerebro incluido en la interfaz entre cerebro y máquina híbrida (BMI híbrida, que combina neuro señales del cerebro y señales de EMG), que establece una transición entre el control del cerebro y un control cerrado de EMG cerebral del actuador de cuerpo.

La relevancia de la actividad de EMG se incrementa gradualmente, pasando con ello del control del cerebro al control del músculo o músculos.

30 El sistema para rehabilitación motora de una extremidad discapacitada o con parálisis parcial se basa en un enlace totalmente único entre las neuro señales del paciente y los movimientos de los músculos de la extremidad afectada por la parálisis parcial, y la modulación y reorganización de procesos neuronales utilizando un actuador de enlace entre cerebro y cuerpo que permite un aprendizaje instrumental por medio del movimiento asistido del brazo con parálisis parcial. Esta modulación y reorganización se consigue mediante la interfaz entre cerebro y máquina híbrida que induce y controla la reorganización de procesos del cerebro de forma adaptativa mediante una estimulación natural (visual, háptica y propioceptiva) de regiones del cerebro relacionadas con la discapacidad.

40 Un segundo aspecto de la divulgación, no cubierto por la invención, se refiere a un procedimiento para rehabilitación motora de una extremidad con parálisis parcial de un paciente que ha sufrido un derrame cerebral, que comprende las etapas de:

45 - colocar una primera pluralidad de sensores en posiciones preestablecidas de una cabeza del paciente para registrar neuro señales del cerebro del paciente;
- acoplar un actuador de cuerpo a, al menos, una extremidad con parálisis parcial del paciente;
- conectar una interfaz entre cerebro y máquina híbrida a la primera pluralidad de sensores y al actuador de cuerpo y decodificar neuro señales en forma de movimientos del actuador de cuerpo;

50 que comprende además las etapas de:
- colocar una segunda pluralidad de sensores que son sensores de EMG para registrar una actividad de EMG de la extremidad con parálisis parcial del paciente y conectar esta segunda pluralidad de sensores de EMG a la interfaz entre cerebro y máquina híbrida;
- proporcionar al paciente unas instrucciones relativas a una serie de ejercicios y/o tareas a realizar con la extremidad con parálisis parcial;
- llevar a cabo una serie de sesiones de entrenamiento, comprendiendo cada sesión al menos un conjunto de dichas instrucciones, y

55 cuando se ha registrado un nivel significativo de actividad de EMG decodificable, la interfaz entre cerebro y máquina híbrida conmuta entre controlar los movimientos del actuador de cuerpo en base a las neuro señales del cerebro decodificadas con un tiempo transcurrido inferior a 1 segundo entre el registro y la decodificación de las neuro señales del cerebro, y un control híbrido de los movimientos del actuador de cuerpo, siendo el control híbrido un control cerrado de EMG cerebral que incluye modular las neuro señales del cerebro decodificadas con un factor de ponderación variable que es una función de la actividad de EMG decodificada de la extremidad con parálisis parcial.

65 En algunos ejemplos, cada sesión de entrenamiento se divide en diversas fases que definen preferiblemente la realización del ejercicio y/o la tarea, pasando de movimientos simples a más complejos, o siguiendo un enfoque proximal a distal.

El tiempo transcurrido entre el registro de las neuro señales y su decodificación por la BMI en forma de movimientos del actuador de cuerpo es inferior a 1 s; preferiblemente es del orden de 20 – 100 ms.

- 5 El procedimiento de rehabilitación motora de algunos ejemplos propone un proceso de rehabilitación multi fase en función de los niveles de inervación cortical de los músculos afectados:
- 1) El control del cerebro se utiliza cuando no hay control muscular. Si hay actividad muscular, se utiliza un control híbrido basado en la actividad muscular y del cerebro para enlazar la actividad del cerebro debida a la intención de producir un movimiento y ese mismo movimiento que promueve la correcta generación de actividad de EMG. Esto aumenta y mejora las conexiones cortico musculares residuales existentes;
- 10 2) después de algunas sesiones de rehabilitación con el sistema de la invención, se inducen nuevos circuitos neuronales (a través de un aprendizaje instrumental) que eluden la parálisis parcial y permiten que las señales del cerebro procedentes de áreas corticales lleguen a los músculos paralizados, induciendo una actividad de EMG detectable;
- 15 3) en una fase final de la rehabilitación, las señales del cerebro procedentes de áreas corticales llegan a los músculos paralizados de manera más eficiente, induciendo una actividad de EMG controlable y utilizando el nuevo circuito neural generado que cierra el bucle entre el cerebro y el movimiento de la extremidad y genera una rehabilitación motora funcional.
- 20 Después de esta fase final de rehabilitación, cuando se ha alcanzado una meseta o un nivel máximo de mejora en el paciente (una vez que se han creado esos nuevos circuitos neuronales que eluden la parálisis parcial y permiten que las señales del cerebro lleguen a los músculos paralizados), todos los componentes del sistema de la invención pueden ser retirados definitivamente del paciente; o si se han implantado micro electrodos intra corticales o inalámbricos en la cabeza del paciente, los electrodos no son retirados (ya que su retirada podría producir daños en el tejido neural que los rodea) pero el resto de los componentes sí que son retirados, y el paciente es capaz, no obstante, de mover la extremidad con parálisis parcial por sí mismo como si estuviera utilizando el sistema de la invención.

A partir de la siguiente descripción detallada serán evidentes otras ventajas y características de la invención, que serán remarcadas en particular en las reivindicaciones adjuntas. La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas 1 – 9.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

35 Para completar la descripción y con el fin de proporcionar una mejor comprensión de la invención, se proporciona un conjunto de dibujos. Dichos dibujos forman parte integrante de la descripción e ilustran una forma de realización de la invención, que no se tiene que interpretar como una restricción del alcance de la invención, sino sólo como un ejemplo de cómo puede llevarse a cabo la invención. Los dibujos comprenden las siguientes figuras:

40 La figura 1 muestra una forma de realización preferida de un sistema para rehabilitación motora de una extremidad según la invención.

La figura 2 muestra de forma esquemática los movimientos equivalentes realizados tanto por el brazo sano como por el con parálisis parcial desde una posición de inicio equivalente (que se muestra por medio de una línea continua) hasta una posición de destino equivalente (que se muestra por medio de una línea de puntos).

La figura 3 muestra de forma esquemática cómo funciona la BMI híbrida.

DESCRIPCIÓN DE UNA FORMA DE REALIZACIÓN PREFERIDA

50 La siguiente descripción no se tiene que tomar en un sentido limitativo, sino que se proporciona sólo con el propósito de describir los principios generales de la invención. Las siguientes formas de realización de la invención se describirán a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos mencionados anteriormente que muestran elementos y resultados según la invención. La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas 1 – 9.

60 Según se muestra en la figura 1, el sistema comprende una interfaz entre cerebro y máquina BMI híbrida 200 – que no se representa en la figura 1 – que está conectada a una matriz de micro electrodos intra corticales 10 instalados en la cabeza 101 de un paciente 100. La interfaz entre máquina y cerebro BMI híbrida también está conectada a un actuador de cuerpo que en el ejemplo mostrado consiste en un exoesqueleto robótico 30 (un exoesqueleto ArmAssist de Tecnalia) y un dispositivo basado en FES 40 que está colocado en el antebrazo 102 y en la parte superior del brazo 103 del paciente 100.

65 También es posible utilizar como actuador de cuerpo cualquier dispositivo, que puede ser implantado en el cuerpo, que sea capaz de mover una parte del cuerpo controlando una estimulación de la médula espinal o una estimulación profunda del cerebro.

La BMI híbrida también está conectada a una pluralidad de sensores de EMG 20, que en el ejemplo que se muestra en la figura 1 son electrodos de superficie, acoplados a la parte superior del brazo y el antebrazo de los pacientes, recibiendo con ello señales de EMG procedentes del brazo con parálisis parcial.

5 Como se indica, en el sistema que se muestra en la figura 1 los sensores para el registro de neuro señales del cerebro utilizados son micro electrodos intra corticales 10. Pero también es posible registrar las neuro señales del cerebro por medio de señales dependientes del nivel de oxigenación de la sangre (BOLD: blood oxygenation level-dependent), utilizando espectroscopia funcional de infrarrojo cercano (fNIRS: functional near-infrared spectroscopy) e imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI: functional magnetic resonance imaging), y magneto encefalograma (MEG: magnetoencephalogram), electroencefalograma (EEG: electroencephalogram), electrodos de cerebro profundo, ultrasonido, y/o cualquier técnica de neuroimagen o la combinación de cualquiera de las mismas.

15 El sistema se utilizará en una serie de sesiones de entrenamiento, comprendiendo cada sesión un conjunto de instrucciones relativas a una serie de ejercicios y/o tareas que se llevarán a cabo con la extremidad con parálisis parcial.

20 Según se muestra en la Figura 2, las neuro señales del cerebro detectadas por los micro electrodos intra corticales 10 cuando el paciente se intenta mover para realizar una de las tareas específicas de la sesión de entrenamiento (por ejemplo, moverse de una posición de inicio a una posición de destino y luego agarrar) son proporcionadas al decodificador de movimientos (decodificador de señales del cerebro) de la BMI, que decodifica dichas neuro señales en forma de un conjunto de características o parámetros cinemáticos que definen el control del actuador de cuerpo deseado.

25 Por ejemplo, la BMI híbrida produce como resultado unas velocidades angulares / aceleraciones de cada una de las articulaciones del actuador del cuerpo: extensión del hombro Φ , extensión del codo α , pronación / supinación β y apertura/cierre de la mano γ .

30 Cualquier tipo de decodificación, tal como la adaptación de decodificador en bucle cerrado (CLDA: closed-loop decoder adaptation), la regresión lineal o cualquier tipo de técnica de aprendizaje automático se puede utilizar para traducir la actividad del cerebro del paciente registrada por los micro electrodos intra corticales 10 en dichas características o parámetros cinemáticos que definen el movimiento de la extremidad paralizada del paciente.

35 Es importante que el tiempo transcurrido entre el procesamiento de las neuro señales del cerebro y el correspondiente envío del conjunto de características o parámetros cinemáticos al actuador del cuerpo sea del orden de 20 – 100 ms, y en cualquier caso inferior a 1 s, para que el paciente interprete los movimientos impuestos por el exoesqueleto robótico 30 como si fueran propios.

40 Al mismo tiempo el paciente intenta inducir los movimientos indicados en la tarea, evocando con ello algunas neuro señales de EMG de la extremidad – si es que las hay –. En el caso de pacientes severos, estas neuro señales de EMG de la extremidad con parálisis parcial son casi insignificantes y durante las primeras sesiones la BMI híbrida del sistema sólo utiliza las neuro señales del cerebro del paciente decodificadas para controlar el exoesqueleto robótico 30 y/o la FES 40. En el caso de los pacientes menos graves con conexiones cortico musculares mínimamente activas, ya existe una actividad de EMG residual decodificable en sus extremidades afectadas. En estos pacientes, la FES 40 ayuda a fortalecer el músculo y mejora la detección de EMG.

45 50 En cualquier caso, después de algunas sesiones de rehabilitación con el sistema de la invención, se alcanza un nivel predefinido de actividad de EMG decodificable del brazo con parálisis parcial o un nivel preestablecido de precisión EMG decodificable entre el reposo y la actividad de la extremidad con parálisis parcial. La actividad de EMG se decodifica usando, por ejemplo, una característica de dominio de tiempo como una longitud de forma de onda.

55 Este nivel predefinido es el nivel mínimo de actividad de EMG de la extremidad con parálisis parcial, de modo que no sólo se proporciona ruido al decodificador de movimiento de la BMI cuando se añaden dichas señales de EMG.

60 Con el fin de saber si se ha alcanzado este nivel predefinido de actividad de EMG, se compara la actividad de EMG decodificada con una primera actividad de EMG de referencia.

65 Esta primera actividad de EMG de referencia puede ser la actividad de EMG decodificada del brazo con parálisis parcial en reposo, según se ha registrado anteriormente. O también puede ser una actividad de EMG decodificada del brazo sano que proporciona información sobre el nivel de activación EMG en cada electrodo registrado en la parte superior de los diferentes músculos, y la relevancia de esta actividad para la ejecución de cada movimiento.

De este modo, se compara la actividad de EMG decodificada con esta primera actividad de EMG de referencia del brazo con parálisis parcial en reposo o del brazo sano, y se analiza si esta actividad de EMG está teniendo lugar bajo control del paciente o si es el resultado de reflejos, espasmos de espasticidad, etc. Este análisis se puede realizar por medios estadísticos tales como pruebas T de Student o con clasificadores tales como redes neuronales (NN: neural networks) o con máquinas de vectores de soporte (SVM: support vector machines).

De hecho, la consecución de este nivel de actividad de EMG o precisión de la decodificación de EMG de la extremidad con parálisis parcial es indicativo de que se está generando un nuevo circuito neural – en el caso de pacientes severos – o el refuerzo de conexiones cortico musculares mínimamente activas existentes – en el caso de pacientes menos severos –, habiendo excitado suficiente y correctamente el sistema nervioso central del paciente.

De este modo, cuando se alcanza el nivel predefinido de actividad de EMG decodificable en la extremidad con parálisis parcial o el nivel preestablecido de precisión EMG decodificable entre el reposo y la actividad de la extremidad con parálisis parcial (por ejemplo, el 65%), la BMI híbrida conmuta a un control híbrido y comienza a utilizar tanto las neuro señales del cerebro decodificadas como también las neuro señales de EMG decodificadas de la extremidad para controlar el exoesqueleto robótico 30 y/o la FES 40. Este análisis de la actividad de EMG registrada en la extremidad con parálisis parcial durante cada sesión de entrenamiento se lleva a cabo, normalmente fuera de línea, para probar que hay una actividad de EMG significativa durante el movimiento, es decir, que hay una contracción muscular consistente y significativa durante el movimiento y que esto es diferente a la actividad de EMG en reposo. En este caso se ha elegido el 65% ya que se considera el nivel mínimo de control aceptable del actuador de cuerpo.

Es decir, la BMI híbrida comienza a usar un control cerrado de EMG cerebral de los movimientos del exoesqueleto robótico 30 y/o la FES 40. Este control cerrado de EMG cerebral incluye modular el conjunto de características o parámetros cinemáticos (como salida del decodificador de neuro señales del cerebro) según un factor de ponderación variable, siendo el factor de ponderación una función de la actividad de EMG decodificada de la extremidad con parálisis parcial.

Esta actividad de EMG decodificada de la extremidad con parálisis parcial es cuantificada, por ejemplo, utilizando unos niveles de co-contracción, datos de EMG transformados en características de dominio de frecuencia o tiempo o relación de músculos antagonistas, etc. Y es comparada (por ejemplo, usando regresiones lineales) con un segundo modelo de actividad de referencia. Este segundo modelo de actividad de referencia puede ser la actividad de EMG de la extremidad con parálisis parcial que se ha registrado previamente fuera de línea. El segundo modelo de actividad de referencia también puede ser, por ejemplo, la actividad de EMG durante esos movimientos exactamente equivalentes pero realizados con el brazo sano.

La actividad de EMG sana, o la actividad de EMG del brazo sano, se puede registrar primero realizando activamente los movimientos de rehabilitación usando el actuador del cuerpo. Esta actividad de EMG sana se puede usar para calcular, por ejemplo, una relación de par de músculos antagonistas. O también se puede utilizar para decodificar el movimiento (decodificación discreta) o las trayectorias de los movimientos (decodificación continua) utilizando cualquier algoritmo de decodificación, tal como redes neuronales artificiales, máquinas de vectores de soporte, regresiones lineales...).

Para calcular el factor de ponderación se utiliza la diferencia de actividad de EMG (medida por la relación de par de músculos antagonistas o la decodificación de la trayectoria) del brazo con parálisis parcial en cada electrodo durante un movimiento controlado por la BMI, en comparación con la obtenida en el electrodo equivalente en la extremidad sana durante el movimiento equivalente (es decir, equivalente a la trayectoria decodificada a partir de sólo la actividad del cerebro: tomada como una verdad fundamental de la intención de movimiento). El factor de ponderación modula la salida correspondiente (es decir, un parámetro cinemático para controlar el actuador de cuerpo, por ejemplo Φ , α , β y γ) en el decodificador de movimiento de la BMI, que se ha calculado previamente utilizando sólo la actividad del cerebro.

El factor de ponderación calculado es normalizado (por ejemplo, entre 0,5 y 1,5; 0,5 cuando no hay correspondencia entre los brazos sano y con parálisis parcial y 1,5 cuando hay una correspondencia perfecta entre ellos) para cada parámetro cinemático específico, y luego multiplica el correspondiente parámetro de la señal de control que se ha obtenido utilizando sólo la actividad del cerebro. Por ejemplo, si se detecta una actividad de EMG significativa en el par de músculos antagonistas (por ejemplo, tríceps y bíceps), se pondera la correspondiente velocidad angular del movimiento producido por esos músculos – extensión del codo α en el caso del par de antagonistas tríceps/bíceps) –.

Otra opción podría ser sumar los vectores de control cinemático de salidas resultantes de tanto sólo el cerebro como de sólo el músculo (por ejemplo, las velocidades de cada motor en el actuador de cuerpo) y utilizar esta suma como vector de salida del decodificador ponderado final.

- De esta manera, cada señal de control del actuador de cuerpo que se ha calculado previamente sólo con señales del cerebro, es modulada con la actividad muscular de la extremidad con parálisis parcial que ha sido registrada por los sensores de EMG, evitando con ello que el control del cerebro sea tan simple que los pacientes no necesiten usar los músculos para activar el actuador de cuerpo y lo puedan controlar simplemente pensando en ese movimiento, o aprendiendo a regular la activación de sus neuronas sin la implicación de una conexión cortico muscular en el proceso: el paciente necesita hacer alguna contracción muscular para operar el actuador de cuerpo.
- En cualquier caso, el control de la actividad del cerebro durante la intención de producir un movimiento específico es la verdad fundamental de la intención del paciente, es decir, las neuro señales del cerebro prevalecen con respecto a la actividad de EMG decodificada; sin embargo, una actividad de EMG mínima, residual y errática condiciona el funcionamiento del decodificador de la BMI híbrida.
- Con la modificación del factor de ponderación variable, el nivel de actividad de EMG de la extremidad con parálisis parcial aumenta gradualmente para reflejar la relevancia aumentada del input de EMG en relación con la actividad muscular en la BMI híbrida. Sin embargo, este cambio podría no ser lineal, ya que el objetivo final es tener un control supervisado de los actuadores de cuerpo, el cual necesita una actividad muscular como requisito para su activación y una actividad cortical para supervisar que la contracción muscular no se debe a movimientos compensatorios sino a una actividad muscular sinérgica correcta.
- Según se ha indicado anteriormente, la actividad del cerebro decodificada se utiliza siempre como una "verdad fundamental" de la intención motora del paciente y como un control de la activación muscular adecuada durante el control de decodificación del cerebro ponderado según EMG: por ejemplo, una activación adecuada de patrones de actividad muscular (sinergias musculares) y no una activación de un solo músculo que podría conducir a una decodificación sesgada de movimientos erráticos. Si se proporciona una retroalimentación de este movimiento errático como un movimiento adecuado, el sistema falla en la inducción de la actividad muscular apropiada, y por lo tanto es necesaria una supervisión del cerebro.
- De hecho, la conexión artificial contingente entre las señales del cerebro y actuadores de cuerpo estimula las vías aferentes implicadas en una tarea visuomotora que puentea el vacío entre las señales del cerebro debidas a la intención de moverse y ese mismo movimiento. La retroalimentación que percibe el paciente a partir de la modulación de su actividad del cerebro mientras intenta moverse produce la generación de nuevos circuitos neuronales, ya sea a través de brotes axonales o restaurando (rewiring) conexiones neuronales existentes debido a una plasticidad causada por un aprendizaje instrumental y de Hebbian. Estos nuevos circuitos neuronales conectan áreas corticales supra espinales que son responsables de la generación de movimiento volitivo con los músculos que son los responsables de ese mismo movimiento, generando una recuperación motora.
- La figura 3 muestra de forma esquemática un ejemplo de cómo las actividades del cerebro y musculares que se han registrado son fusionadas en la BMI híbrida 200.
- En este ejemplo, las neuro señales del cerebro procedentes de los micro electrodos intra corticales 10 cuando el paciente intenta hacer la tarea o el ejercicio son proporcionadas (flecha 201) a la BMI híbrida y son decodificadas como un vector de velocidad "V" de cada articulación del exoesqueleto robótico 30, que tiene tantos términos como grados de libertad (motores) del exoesqueleto robótico 30, $V = (V_1, V_2, \dots, V_n)$.
- Si no hay una actividad de EMG significativa según se ha registrado en la sesión de entrenamiento anterior, la salida de la BMI híbrida es el vector de velocidad V según se ha indicado anteriormente.
- Sin embargo, si alguno de los electrodos 20 (e1 en la parte superior del brazo, e2 en el antebrazo) presenta una actividad de EMG significativa en la sesión anterior, esta actividad de EMG de la extremidad con parálisis parcial es comparada con la actividad de EMG obtenida del brazo sano realizando el mismo movimiento (reflejado – mirrored) y se utiliza como factor de ponderación "w" para el vector de velocidad "V".
- Esto se puede hacer comparando la actividad de EMG (relación de actividad entre pares de músculos antagonistas, o cada actividad de electrodos) durante ese movimiento en los brazos sano y con parálisis parcial y generando un factor de ponderación w que tenga en cuenta no sólo una diferencia normalizada en la actividad de EMG entre los brazos con parálisis parcial y sano, sino también la influencia de esa actividad muscular (es decir, de electrodo) en el movimiento general realizado por el actuador de cuerpo (es decir, la influencia en cada motor del actuador de cuerpo).
- Este vector de factor de ponderación w puede multiplicar el vector de velocidad V obtenido por el decodificador de movimiento de la BMI utilizando sólo la actividad del cerebro para obtener un nuevo vector de velocidad ponderado V_w , en el que $V_w = V * w$.

Otra opción podría ser decodificar la trayectoria con cualquiera EMG disponible (es decir, procedente de un electrodo, de algunos electrodos o de todos ellos) y sumar, proyectar o combinar el vector de factor de ponderación resultante con el vector de velocidad V que se ha obtenido utilizando sólo la actividad del cerebro, siendo el vector de velocidad ponderado $V_w = V + w$.

El nuevo vector de velocidad ponderado V_w es enviado (flecha 210) para controlar el exoesqueleto robótico 30. Antes de hacer esto, se realiza un control de seguridad 211 para evitar velocidades no deseadas (singularidades del exoesqueleto, posturas peligrosas para los pacientes, control de velocidad,...) utilizando información de sensor (flecha 212) proporcionada por los actuadores de cuerpo.

El paciente controla su propio movimiento de extremidad superior a través de sólo el cerebro o de la actividad del cerebro y la muscular que se ha producido intentando realizar ese movimiento exacto. Haciendo esto, el paciente recibe una retroalimentación visual y propioceptiva (flechas 220 y 230, respectivamente) de manera contingente y concurrente a su actividad del cerebro promoviendo la plasticidad del cerebro.

En el siguiente ejemplo, el sistema de la invención se utiliza para una rehabilitación de extremidad superior.

Una vez que el sistema está correctamente instalado en el paciente, recibe instrucciones (por medio de una pantalla con altavoces) para que intente mover su extremidad con parálisis parcial como si estuviera sana realizando una tarea en diversas fases, produciendo una actividad de EMG (si está presente) en los músculos afectados por la parálisis parcial sin producir movimientos compensatorios. Las diferentes fases para completar la tarea aumentan en dificultad o complejidad, preferiblemente en un enfoque de proximal a distal que implica, al final, múltiples movimientos de articulación coordinados simultáneos. Es decir, la primera etapa de entrenamiento incluye unos movimientos que involucran a músculos más proximales, tales como el deltoides y el tríceps; posteriormente, se entrenan los músculos proximales y distales, tales como el deltoides, el tríceps, el bíceps y los extensores y flexores de la mano.

Las tareas o ejercicios que tiene que realizar el paciente en este ejemplo son los siguientes:

1) Primera tarea, Tarea 1: el primer movimiento consiste en movimientos 2D en un plano horizontal. El paciente utiliza el actuador de cuerpo, por ejemplo, un Arm-assist o Kinarm. La BMI híbrida produce un conjunto de características o parámetros cinemáticos, tales como la velocidad de punto final o velocidades de articulaciones, para alcanzar diferentes objetivos en el espacio y se utilizan para controlar cada actuador de cuerpo. Esta Tarea 1 tiene seis niveles diferentes:

- nivel 1.1: el paciente comienza cada prueba desde un punto de inicio, se acerca al objetivo y vuelve a la posición inicial;
- nivel 1.2: el paciente comienza cada prueba desde un punto de inicio, se acerca al objetivo y vuelve a la posición inicial, necesitando permanecer dentro de un área circular predefinida en torno al objetivo durante un tiempo específico, por ejemplo, igual a 300 ms;
- nivel 1.3: el paciente comienza cada prueba desde un punto de inicio, se acerca al objetivo y vuelve a la posición inicial, y tiene que alcanzar el objetivo utilizando unos perfiles de velocidad específicos siguiendo una estimulación rítmica, por ejemplo, utilizando un metrónomo cuyo volumen y tono aumenta gradualmente como un tono de estímulo, determinando el cuarto estímulo el tiempo para alcanzar el objetivo;
- nivel 1.4: los objetivos cambian en el espacio 2D, pero no hay necesidad de volver a la posición inicial;
- nivel 1.5: los objetivos cambian en el espacio 2D, sin necesidad de volver a la posición inicial, sino que tiene que permanecer dentro de un área circular predefinida en torno al objetivo durante un tiempo específico, por ejemplo, igual a 300 ms;
- nivel 1.6: los objetivos cambian en el espacio 2D sin necesidad de volver a la posición inicial, pero el paciente tiene que alcanzar el objetivo utilizando unos perfiles de velocidad específicos siguiendo una estimulación rítmica, por ejemplo, por medio de un metrónomo cuyo volumen y tono aumentan gradualmente como un tono de estímulo, determinando el cuarto estímulo el tiempo para alcanzar el objetivo.

La transición de un nivel al siguiente dentro de la misma tarea se produce cuando se alcanza un rendimiento aceptable en el nivel anterior, por ejemplo, igual a un 75% de precisión de decodificación de EMG (en este caso se ha elegido un 75% como representativo del nivel de rendimiento aceptable). Cada sesión comprende 300 pruebas que están divididas en 10 bloques de 30 pruebas.

2) Segunda tarea, Tarea 2: después de alcanzar el nivel preestablecido de rendimiento satisfactorio (por ejemplo, un 75% de precisión de decodificación de EMG en todos los niveles) en la tarea anterior, Tarea 1, se le pide al paciente que realice los mismos niveles que en la Tarea 1 con una subtarea adicional de pronación / supinación. Es decir, la Tarea 2 es la misma que la Tarea 1, pero además, cuando se alcanza el objetivo, el paciente tiene que hacer un movimiento activo de orientación de la mano. Esta subtarea de orientación de la mano en la Tarea 2 se divide en tres niveles:

- nivel 2.1: después de alcanzar el objetivo en cualquier nivel de la Tarea 1, el paciente tiene que realizar un movimiento de orientación de la mano, tal como un movimiento de pronación y supinación, para completar de forma satisfactoria el nivel;

5 - nivel 2.1: tras alcanzar el objetivo en cualquier nivel de la Tarea 1, el paciente tiene que realizar el movimiento de supinación / pronación de la mano, por ejemplo, siguiendo de forma aleatoria señales imperativas tales como "girar la mano hacia la izquierda/derecha" presentadas como movimientos de pronación o supinación respectivamente, y tiene que mantener la mano abierta o cerrada (definida de forma aleatoria por una pista imperativa) durante un período de tiempo predefinido, por ejemplo, igual a 300 ms;

10 - nivel 2.3: después de alcanzar el objetivo en cualquier nivel de la Tarea 1, el paciente tiene que orientar su mano y tiene que llegar a la posición/ángulo final de supinación o pronación utilizando unos perfiles de velocidad específicos que siguen una estimulación rítmica, por ejemplo, por medio de un metrónomo cuyo volumen y tono se incrementa gradualmente como un tono de estímulo, determinando el cuarto estímulo el momento en que se tiene que alcanzar la posición completa de pronación/supinación.

15 La BMI híbrida produce como salida un conjunto de características cinemáticas, tales como la velocidad de punto final o las velocidades de las articulaciones, para alcanzar diferentes objetivos en el espacio y orientar la mano. El control de los actuadores corporales de la parte superior del brazo y del antebrazo se activa de forma simultánea permitiendo el alcance y la orientación de la mano de forma simultánea. Una vez más, la transición de un nivel a otro se produce cuando se alcanza un rendimiento preestablecido, por ejemplo, igual a un 75%, en el nivel anterior. Cada sesión comprende 300 pruebas que están divididas en 10 bloques de 30 pruebas.

20 3) Tercera tarea, Tarea 3: después de alcanzar el nivel preestablecido de rendimiento satisfactorio (por ejemplo, un 75% de precisión en todos los niveles) en la Tarea 2, se pide a los pacientes que realicen los mismos niveles que en la Tarea 2 con una subtarea de agarre adicional. Es decir, la Tarea 3 es la misma que la Tarea 2, pero además, cuando se alcanza el objetivo y se orienta la mano, el paciente tiene que hacer un movimiento de agarre activo. Esta subtarea de agarre en la Tarea 3 se divide en tres niveles:

25 - nivel 3.1: después de alcanzar el objetivo y de haber orientado la mano en cualquier nivel de la Tarea 2, el paciente tiene que realizar un movimiento de agarre, tal como abrir y cerrar la mano para completar de forma satisfactoria el nivel;

30 - nivel 3.2: después de alcanzar el objetivo y de haber orientado la mano en cualquier nivel de la Tarea 2, el paciente tiene que abrir y cerrar la mano, y además, la mano se tiene que mantener abierta o cerrada (definida de forma aleatoria por una señal imperativa) durante un período de tiempo predefinido, por ejemplo, igual a 300 ms;

35 - nivel 3.3: después de alcanzar el objetivo y de haber orientado la mano en cualquier nivel de la Tarea 2, el paciente tiene que abrir y cerrar la mano, y además, la posición final de apertura o cierre se tiene que alcanzar utilizando unos perfiles de velocidad específicos que siguen una estimulación rítmica, por ejemplo, utilizando un metrónomo cuyo volumen y tono se incrementa gradualmente como un tono de estímulo, determinando el cuarto estímulo el tiempo para alcanzar la posición completa de apertura/cierre.

40 La BMI híbrida produce como salida un conjunto de características cinemáticas, tales como la velocidad de punto final o las velocidades de las articulaciones, para alcanzar diferentes objetivos en el espacio, orientar la mano y controlar el actuador de agarre. El control de los actuadores de la parte superior del brazo y del antebrazo se activan de forma simultánea permitiendo alcanzar, orientar la mano y abrir/cerrar la mano de forma simultánea. La transición de un nivel a otro se producirá cuando se alcance un rendimiento preestablecido, por ejemplo, superior a un 75% en el nivel anterior. Cada sesión comprende 300 pruebas que están divididas en 10 bloques de 30 pruebas.

45 4) Cuarta tarea, Tarea 4: después de alcanzar el nivel preestablecido de rendimiento satisfactorio (por encima del 75 % de precisión en todos los niveles) en la Tarea 3, se pide al paciente que realice: alcanzar, orientar la mano y abrir/cerrar la mano, y adicionalmente, o manipular diferentes objetos, tal como girar la manilla de una puerta, comer sopa, verter agua en una taza, etc.

50 Esta cuarta tarea es especialmente importante desde el punto de vista del comportamiento y del aprendizaje instrumental.

55 También es importante que después de cada sesión de rehabilitación con el sistema para rehabilitación de la invención, se realice al menos una sesión en la que el paciente intente llevar a cabo los movimientos de esa sesión, pero en la que se la BMI híbrida esté apagada parcialmente: se registran las actividades del cerebro y de las extremidades, pero no se envían señales al actuador del cuerpo.

60 En el contexto de la presente divulgación, el término "aproximadamente" y los términos de su familia (tal como "aproximado", etc.) se deben entender como indicadores de valores muy cercanos a los que acompañan al mencionado término. Es decir, se debería aceptar una desviación dentro de unos límites razonables con respecto a un valor exacto, porque un experto en la materia entenderá que dicha desviación

ES 2 781 121 T3

con respecto a los valores indicados es inevitable debido a imprecisiones de medición, etc. Lo mismo se aplica a los términos "acerca de" y "entorno a" y "sustancialmente". La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas 1 – 9.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sistema para rehabilitación motora de una extremidad con parálisis parcial (102, 103) de un paciente (100) que comprende:
- una primera pluralidad de sensores (10) acoplables a unas posiciones preestablecidas de una cabeza (101) del paciente (100) para registrar las neuro señales del cerebro del paciente (100);
 - un actuador de cuerpo (30, 40) acoplable a, al menos, una extremidad con parálisis parcial (102, 103) del paciente (100);
 - 10 - una interfaz entre cerebro y máquina híbrida (200) para decodificar neuro señales del cerebro en forma de movimientos del actuador de cuerpo (30,40);
- caracterizado por el hecho de que** el sistema comprende además:
- una segunda pluralidad de sensores (20) que son sensores de EMG acoplables a la extremidad con parálisis parcial (102, 103) del paciente, para registrar una actividad de EMG de la extremidad con parálisis
 - 15 parcial del paciente;
 - medios para proporcionar al paciente (100) unas instrucciones relativas a una serie de ejercicios y/o tareas a llevar a cabo con la extremidad con parálisis parcial (102, 103);
 - y **por el hecho de que** al llevar a cabo una serie de sesiones de entrenamiento, comprendiendo cada sesión al menos un conjunto de dichas instrucciones, la interfaz entre cerebro y máquina híbrida (200) está
 - 20 configurada para conmutar entre controlar los movimientos del actuador de cuerpo (30, 40) en base a las neuro señales del cerebro decodificadas con un tiempo transcurrido menor que 1 segundo entre el registro y la decodificación de las neuro señales del cerebro, y
 - un control híbrido de los movimientos del actuador de cuerpo (30, 40), cuando se ha registrado un nivel significativo de actividad de EMG decodificable, siendo el control híbrido un control cerrado de EMG cerebral
 - 25 que incluye modular las neuro señales del cerebro decodificadas con un factor de ponderación variable que es una función de la actividad de EMG decodificada de la extremidad con parálisis parcial.
- 30 2. Sistema según la reivindicación 1, en el que la interfaz entre cerebro y máquina híbrida está configurada para determinar que se ha registrado un nivel significativo de actividad de EMG decodificable cuando se ha registrado un nivel preestablecido de actividad de EMG decodificable de la extremidad con parálisis parcial (102, 103) o un nivel preestablecido de precisión EMG decodificable entre el reposo y la actividad de la extremidad con parálisis parcial (102, 103).
- 35 3. Sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2, en el que la interfaz entre cerebro y máquina híbrida está configurada para determinar el nivel significativo de actividad de EMG decodificable comparando la actividad de EMG decodificada de la extremidad con parálisis parcial con una primera actividad de EMG de referencia.
- 40 4. Sistema según la reivindicación 2, en el que la primera actividad de EMG de referencia es la actividad de EMG durante el reposo de la extremidad con parálisis parcial o la actividad de EMG de una extremidad sana.
- 45 5. Sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 4, en el que el factor de ponderación es una función de la diferencia de la actividad de EMG decodificada de la extremidad con parálisis parcial (102, 103) y un segundo modelo de actividad de referencia.
- 50 6. Sistema según la reivindicación 5, en el que el segundo modelo de actividad de referencia es la actividad de EMG decodificada de una extremidad sana (102, 103) del paciente, que se ha registrado antes de la sesión de entrenamiento o se ha recuperado de una base de datos.
- 55 7. Sistema según la reivindicación 5, en el que el segundo modelo de actividad de referencia es la trayectoria según se ha decodificado a partir de sólo neuro señales del cerebro, y el factor de ponderación es una diferencia entre esta trayectoria y la trayectoria calculada a partir de la actividad de EMG decodificada durante el mismo exacto movimiento.
- 60 8. Sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7, en el que el actuador del cuerpo comprende una FES y/o un exoesqueleto robótico.
9. Sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 8, en el que cada sesión de entrenamiento se divide en diversas fases que definen la realización del ejercicio y/o tarea siguiendo unos movimientos de simples a más complejos.

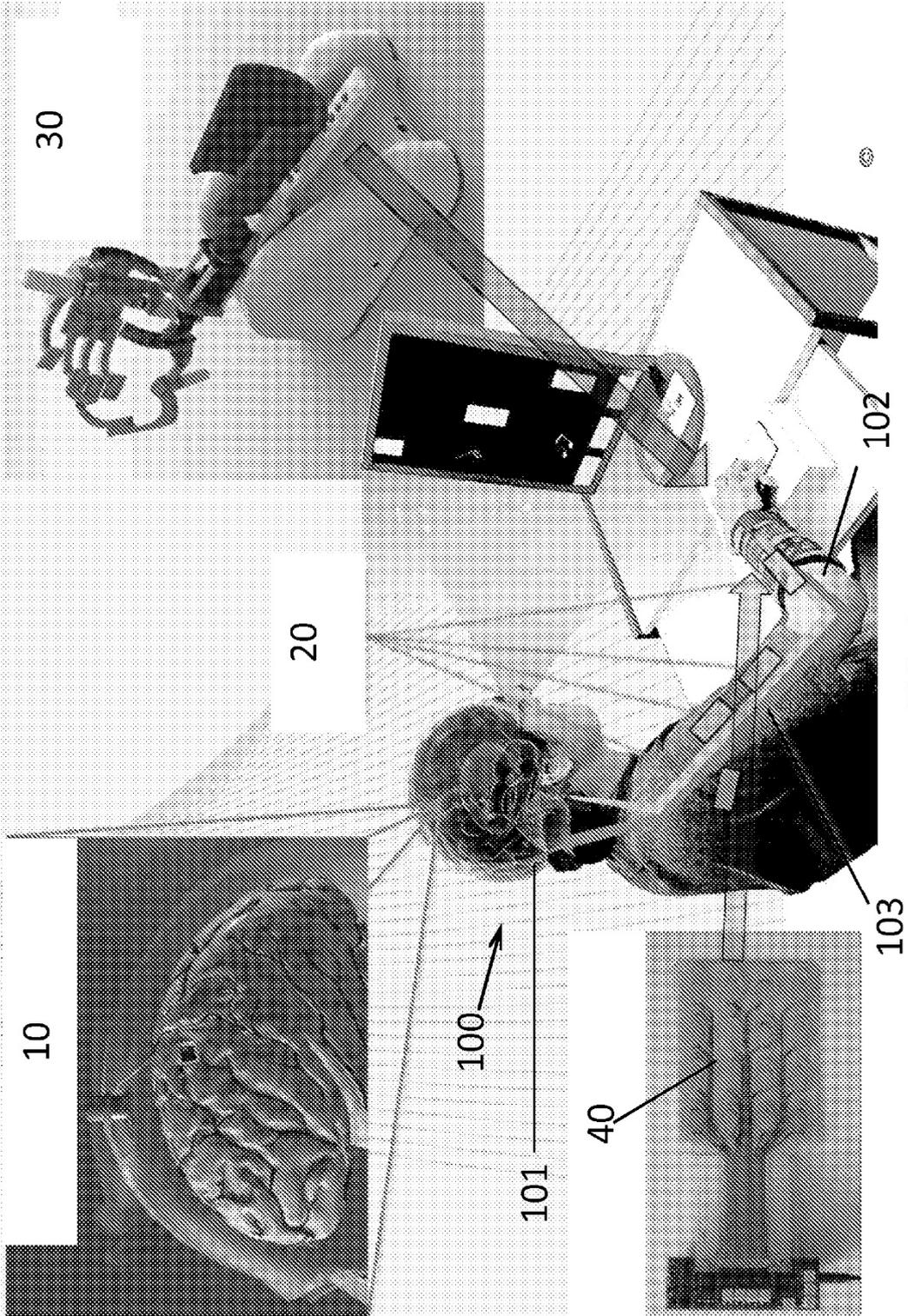


FIG. 1

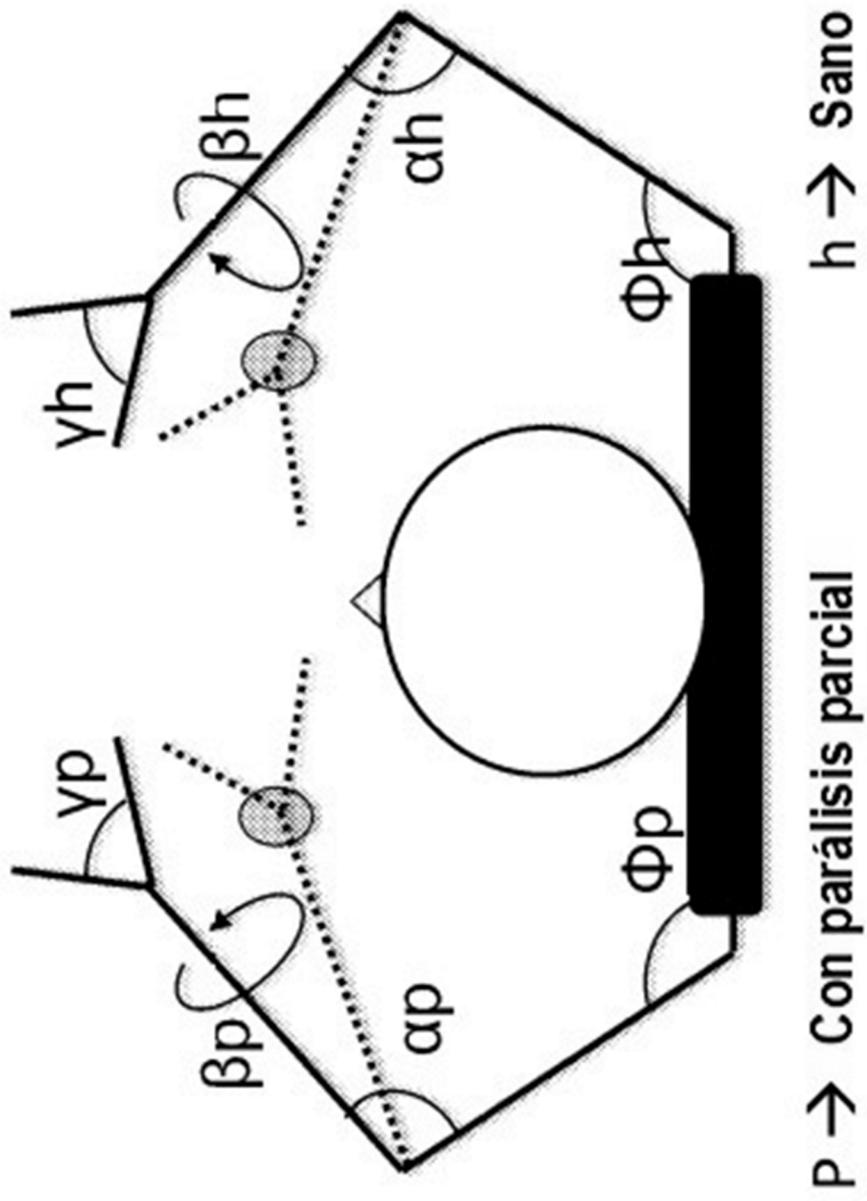


FIG. 2

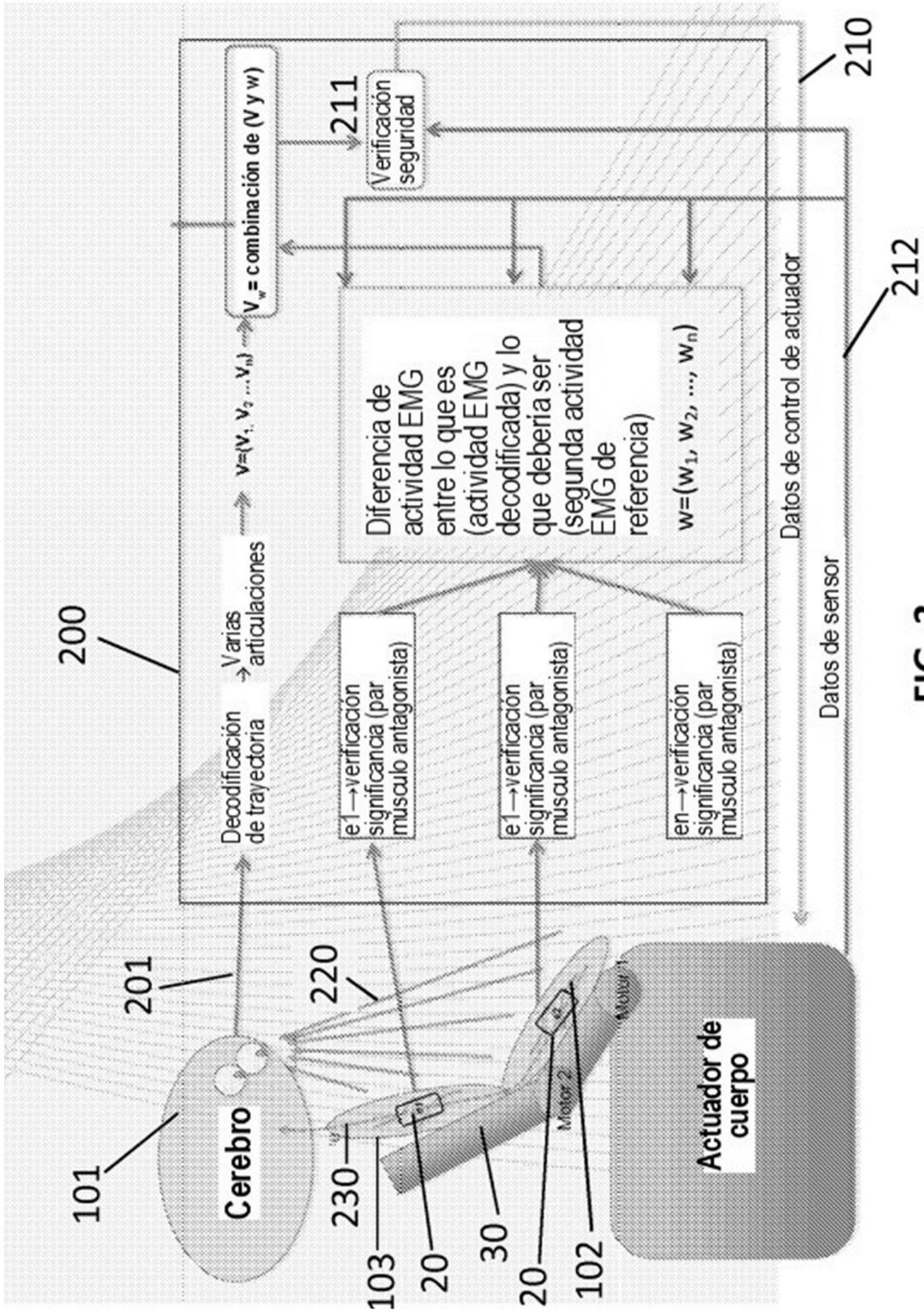


FIG. 3