

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102011901938493A1

Publication Date

20121021

Applicant

AB MEDICA S.P.A.

Title

SISTEMA DI ACQUISIZIONE E MONITORAGGIO DI SEGNALI BIOELETTRICI
PROVENIENTI DAL CERVELLO E DI STIMOLAZIONE INTRACRANICA.

SISTEMA DI ACQUISIZIONE E MONITORAGGIO DI
SEGNALI BIOELETTRICI PROVENIENTI DAL CERVELLO E DI
STIMOLAZIONE INTRACRANICA

La presente invenzione riguarda un sistema di acquisizione e monitoraggio di segnali bioelettrici provenienti dal cervello di un paziente, ovvero segnali biologici ed elettrofisiologici, in particolare segnali neurali, più in particolare segnali elettroencefalografici e/o elettrocorticografici, che consente in modo affidabile, versatile, semplice, economico, e sicuro per il paziente di monitorare tali segnali per lunghi periodi di tempo, anche dell'ordine di settimane e mesi, ed in qualsiasi ambiente si trovi il paziente stesso, in particolare in pazienti affetti da patologie legate alle neuroscienze in cui è utile il monitoraggio dell'attività elettrica della corteccia oppure di nuclei cerebrali profondi come il talamo, il sub talamo, il pallido, lo striato, l'amigdala oppure l'ippocampo. In particolare, il sistema secondo l'invenzione si basa su un dispositivo impiantabile, provvisto di elettrodi subdurali o intraparenchimali utilizzati per il monitoraggio invasivo, che è in grado di trasmettere, in modalità senza fili (wireless), le informazioni acquisite dalla corteccia cerebrale oppure da nuclei intraparenchimali ad apparati esterni di ricezione e registrazione del segnale elettrico cerebrale di origine corticale (i.e. un segnale elettrocorticografico) o profonda, e anche di stimolare regioni cerebrali opportunamente selezionate, di localizzare, riconoscere e predire l'esordio di una crisi epilettica (mediante parametri non lineari) e di stimolare in maniera automatica le aree cerebrali interessate da un fenomeno ictale in modo tale da abortire la crisi. Tra le possibili indicazioni cliniche per un monitoraggio invasivo realizzato tramite applicazione del sistema secondo l'invenzione rientrano, a titolo esemplificativo ma non limitativo, l'epilessia farmaco-resistente (per la quale il sistema consente una localizzazione estremamente accurata del focolaio principale e di eventuali focolai secondari epilettici), il morbo di Parkinson

ed altri disturbi del movimento, la depressione maggiore farmaco-resistente ed altri disturbi psichiatrici come il disturbo ossessivo-compulsivo, il dolore cronico.

Nell'ambito delle neuroscienze cliniche si è registrato un notevole incremento nell' applicazione di nuove tecnologie di monitoraggio e stimolazione elettrica cerebrale a fini diagnostici e terapeutici.

Alla fine degli anni Trenta del XX secolo, l'introduzione dell'ElettroEncefaloGrafia (EEG) determinò un deciso balzo in avanti in primo luogo dell'epilettologia clinica e di conseguenza anche della chirurgia dell'epilessia, offrendo la concreta possibilità di una localizzazione topografica non invasiva del focolaio epilettico. Alla fine degli anni Ottanta l'avvento della mappatura con risonanza magnetica (MRI: Magnetic Resonance Imaging) ha avviato una nuova era della chirurgia dell'epilessia.

La base concettuale della chirurgia selettiva è che vi sia una "zona epilettogena" che induce le crisi (epilessia parziale) e che la sua resezione chirurgica abolisca di conseguenza le crisi. Lo scopo della valutazione prechirurgica di un paziente è quello di definire i limiti anatomici della zona epilettogena, consentendo una valutazione della praticabilità di una resezione completa o parziale e dei suoi potenziali rischi. Mentre il concetto di zona epilettogena possiede le attrattive di semplicità e di apparente logicità, in pratica spesso non può essere definita con accuratezza. Allo stesso modo i limiti della resezione chirurgica spesso vengono scelti su basi piuttosto empiriche.

L'intero metodo della chirurgia resettiva si basa sul principio che la sintomatologia clinica delle crisi parziali sia il riflesso dell'organizzazione spazio-temporale della scarica critica intracerebrale, e la sua finalità risiede nell'identificazione precisa ed individualizzata delle regioni corticali partecipanti all'elaborazione iniziale della scarica (Zona Epilettogena), al fine di realizzarne l'ablazione chirurgica, nei limiti imposti dall'anatomia funzionale.

La registrazione delle crisi è una tappa fondamentale. Per tale motivo i pazienti sono sottoposti a registrazioni, EEG ed in video, sincronizzati, di lunga durata, per diversi giorni, permettendo così di attendere il tempo necessario per la comparsa degli episodi spontanei. In proposito, i convenzionali Elettroencefalografi consentono il monitoraggio del segnale EEG mediante degli elettrodi (da 1 a 128 canali) che sono collegati direttamente al paziente mediante vari metri di cavo di collegamento all'apparato di elaborazione, monitoraggio e registrazione. L'ElettroEncefaloGramma viene misurato solitamente tramite elettrodi applicati sullo scalpo.

Nei casi in cui non è possibile definire spazialmente con le metodiche "non invasive" l'area epilettogena si ricorre alla realizzazione di indagini a carattere "invasivo", effettuata attraverso l'impianto di elettrodi intracranici subdurali o elettrodi intraparenchimali.

Il monitoraggio invasivo, basato sul posizionamento di elettrodi sulla superficie corticale registrando in tal modo il segnale elettrocorticografico, consente di ottenere un segnale che è privo degli artefatti del comune ElettroEncefaloGramma ed offre la possibilità di una mappatura fine del focolaio epilettico.

Recentemente, la terapia chirurgica dell'epilessia e del morbo di Parkinson ha subito drastici cambiamenti negli ultimi anni grazie all'applicazione di nuove tecnologie di mappaggio neurofisiologico e stimolazione cerebrale che hanno consentito una localizzazione delle zone su cui effettuare interventi di chirurgia "resettiva" o stimolazione cerebrale. In particolare, il meccanismo neuronale che produce l'innescò della crisi epilettica è un processo di sincronizzazione dei neuroni epilettici che iniziano a "sparare" simultaneamente. In proposito, sono stati recentemente proposti dei dispositivi impiantabili (e.g., disponibili dalle aziende USA Cyberonics, Medtronic, e Neuropace), approvati dalla FDA statunitense, che utilizzano la stimolazione elettrica per evitare il reclutamento neuronale

alla base della crisi stessa. Tali dispositivi producono un processo di desincronizzazione dei neuroni che evita sul nascere la crisi. L'applicazione di tecniche di stimolazione cerebrale si sta adesso estendendo ad altri settori come la psichiatria.

Tuttavia, anche la tecnica di monitoraggio tramite Elettrocortigrafia soffre di alcuni significativi inconvenienti.

Infatti, una pluralità di cavi di connessione partono dagli elettrodi intracranici, vengono tunnellizzati sottocute e poi connessi all'apparato di elaborazione, monitoraggio e registrazione. Tutto ciò espone il paziente ad elevati rischi infettivi (per la presenza di cavi che attraversano la cute e giungono a contatto diretto col cervello) e traumatici (l'eventuale strappamento dei cavi di connessione, frequente in caso di crisi epilettica, può indurre trauma parenchimale). Inoltre la libertà di movimento del paziente è fortemente limitata: il paziente deve rimanere a letto e non può spostarsi a causa della presenza dei cavi di connessione). Per via di queste limitazioni, ed in particolare per prevenire devastanti infezioni, gli elettrodi intracranici per il monitoraggio invasivo possono essere lasciati in situ per pochi giorni, e vanno poi necessariamente rimossi. Di conseguenza, per sfruttare al meglio il breve tempo a disposizione, le procedure di monitoraggio richiedono l'induzione di crisi (e.g. tramite stimolazione luminosa, sospensione dei farmaci, ingestione di alcool), crisi che sono dunque non fisiologiche ma provocate.

Inoltre, la breve durata del monitoraggio e la necessità di mantenere il paziente a letto o confinato in uno spazio limitato, dove non possono essere eseguite le regolari attività, limita fortemente l'accuratezza diagnostica della registrazione: non è raro che un paziente sottoposto ad intervento per l'impianto di elettrodi di registrazione corticali o di profondità debba essere sottoposto a rimozione degli elettrodi senza aver raggiunto alcun risultato definitivo circa la localizzazione del focolaio epilettico.

Attualmente esistono sistemi di acquisizione di segnali soltanto

EEG che impiegano la telemetria per consentire il monitoraggio di pazienti in ambito ospedaliero, come ad esempio quelli descritti nei documenti WO 03/011996A4 e US 2010/0198297A1.

Tuttavia, anche tali sistemi soffrono di numerosi inconvenienti.

Infatti, essi risultano essere molto costosi, richiedono emissione di potenza elevate per trasmettere i segnali e lavorano su intervalli di frequenze molto limitanti per ridurre le interferenze con i dispositivi presenti nel raggio di trasmissione. Inoltre, tali sistemi non eliminano del tutto i cavi di connessione, poiché gli elettrodi posizionati sul paziente sono collegati via cavo ad un apparato di trasmissione, portato dal paziente, che trasmette via radio i segnali rilevati dagli elettrodi ad un apparato di elaborazione, monitoraggio e registrazione (e.g., il sistema Nihon Kohden WEE-1000 %K Wireless Input Unit). Di conseguenza, in tali sistemi è elevata la probabilità che vi sia cattiva connessione degli elettrodi all'apparato di trasmissione o che addirittura nei movimenti effettuati dal paziente vi sia una disconnessione del cavo stesso.

Di conseguenza, il limite principale dei sistemi attualmente disponibili per il monitoraggio, soprattutto invasivo, di segnali sia EEG sia EcoG sta nei rischi di infezione per il paziente e nel conseguente limitato ambito cronologico di esplorazione dovuto alla presenza dei cavi di connessione tra gli elettrodi e l'apparato di elaborazione, monitoraggio e registrazione. Come detto, infatti, la presenza di cavi sottocutanei necessari alla trasmissione del segnale impone un monitoraggio breve, al massimo di alcuni giorni.

Anche i sistemi di stimolazione elettrica soffrono dei problemi citati in precedenza per i sistemi di monitoraggio invasivo.

Lo scopo della presente invenzione è, pertanto, quello di consentire, in modo affidabile, versatile, semplice, economico, e sicuro per il paziente, l'acquisizione ed il monitoraggio di segnali bioelettrici provenienti dal cervello di un paziente, ovvero segnali biologici ed elettrofisiologici, in

particolare segnali elettroencefalografici e/o elettrocorticografici, per lunghi periodi di tempo, anche dell'ordine di settimane e mesi, ed in qualsiasi ambiente si trovi il paziente stesso.

Forma oggetto specifico della presente invenzione un sistema di acquisizione e monitoraggio di segnali bioelettrici provenienti dal cervello di un paziente, in particolare segnali elettroencefalografici e/o elettrocorticografici, comprendente:

- un dispositivo impiantabile che include una pluralità di elettrodi di rilevazione di segnali bioelettrici connessi ad un modulo elettronico, alimentato da una batteria, collegato ad una antenna di ricezione senza fili, ed
- un apparato portatile provvisto di antenna di ricezione senza fili, atto a ricevere segnali provenienti dall'antenna del dispositivo impiantabile, e di supporto di memoria per la memorizzazione di dati ricevuti dal dispositivo impiantabile,

il sistema essendo caratterizzato dal fatto che detta pluralità di elettrodi di rilevazione è realizzata su un circuito stampato flessibile FPC e che il modulo elettronico è realizzato su un circuito stampato rigido, il circuito stampato flessibile FPC essendo accoppiato al circuito stampato rigido in modo tale che ogni elettrodo di rilevazione è singolarmente direttamente connesso elettricamente al modulo elettronico tramite una rispettiva pista.

Sempre secondo l'invenzione, il circuito stampato rigido può comprendere una o più porzioni e che la connessione elettrica tra ogni elettrodo di rilevazione e modulo elettronico può comprendere altresì un rispettivo foro metallizzato di collegamento che attraversa almeno parzialmente il circuito stampato rigido ed il circuito stampato flessibile in corrispondenza della rispettiva pista.

Ancora secondo l'invenzione, l'antenna del dispositivo impiantabile può essere realizzata su un circuito stampato flessibile FPC accoppiato al circuito stampato rigido, l'antenna del dispositivo impiantabile essendo

preferibilmente un'antenna planare a microstriscia.

Ulteriormente secondo l'invenzione, il modulo elettronico può comprendere uno o più stadi di ingresso cui sono connessi detta pluralità di elettrodi di rilevazione, detti uno o più stadi di ingresso essendo collegati, tramite mezzi di interfaccia, preferibilmente seriali, ad un microprocessore di controllo del modulo elettronico, il microprocessore essendo a sua volta collegato ad una unità di memoria e ad un ricetrasmittitore, il ricetrasmittitore essendo a sua volta collegato all'antenna del dispositivo impiantabile, il ricetrasmittitore essendo preferibilmente un ricetrasmittitore di tipo MAC che effettua ricetrasmmissione senza fili secondo specifiche MICS (Medical Implant Communication Service), gli elettrodi di rilevazione di detta pluralità essendo preferibilmente suddivisi in due o più gruppi ognuno dei quali è connesso ad un rispettivo stadio di ingresso.

Sempre secondo l'invenzione, il dispositivo impiantabile può includere altresì una pluralità di elettrodi di riferimento realizzata sul circuito stampato flessibile FPC della pluralità di elettrodi di rilevazione, ogni elettrodo di riferimento essendo singolarmente direttamente connesso elettricamente al modulo elettronico tramite una rispettiva pista, il modulo elettronico comprendendo mezzi di generazione di tensione per generare una o più tensioni di riferimento da applicare ad uno o più di detti elettrodi di riferimento, ogni elettrodo di riferimento essendo preferibilmente associato ad un rispettivo gruppo di elettrodi di rilevazione.

Ancora secondo l'invenzione, il modulo elettronico può comprendere altresì mezzi sensori di movimento, preferibilmente comprendenti un accelerometro MEMS.

Ulteriormente secondo l'invenzione, la batteria di alimentazione del dispositivo impiantabile può essere ricaricabile, ed il sistema può comprendere altresì un accoppiatore induttivo per la ricarica della batteria, il modulo elettronico essendo collegato ad una bobina di un trasduttore magnetico, la bobina del trasduttore magnetico essendo realizzata su un cir-

cuito stampato flessibile FPC accoppiato al circuito stampato rigido, il trasduttore magnetico essendo atto ad alimentare un controllore di carica che genera una corrente di ricarica della batteria quando una bobina dell'accoppiatore induttivo induce un campo elettromagnetico sulla bobina del trasduttore magnetico, l'accoppiatore induttivo essendo controllato dall'apparato portatile o da una stazione radio base, l'accoppiatore induttivo essendo preferibilmente controllato tramite un microprocessore collegato via cavo ad un generatore di controllo di un circuito di pilotaggio della bobina,

preferibilmente il trasduttore magnetico comprendendo un LED infrarosso e l'accoppiatore induttivo comprendendo un fototransistor per rilevare un allineamento della bobina dell'accoppiatore induttivo con la bobina del trasduttore magnetico, più preferibilmente il LED infrarosso essendo posizionato in un centro della bobina del trasduttore magnetico ed il fototransistor essendo posizionato in un centro della bobina dell'accoppiatore induttivo, il modulo elettronico controllando il LED infrarosso, il fototransistor essendo collegato all'apparato portatile od alla stazione radio base, ancora più preferibilmente la bobina dell'accoppiatore induttivo essendo controllata in modo da generare un campo magnetico pilota finché il modulo elettronico non rileva che detto campo magnetico pilota si accoppia con la bobina del trasduttore magnetico e/o finché il fototransistor non rileva un allineamento della bobina dell'accoppiatore induttivo con la bobina del trasduttore magnetico.

Sempre secondo l'invenzione, l'apparato portatile può comprendere:

- un display,
- una tastiera comprendente una pluralità di pulsanti,
- mezzi di comunicazione cellulare, preferibilmente UMTS, per trasmettere dati in modo automatico o manuale a seguito di attivazione di un corrispondente pulsante,

- mezzi di localizzazione tramite rilevazione GPS e di trasmissione di una posizione rilevata in modo automatico o manuale a seguito di attivazione di un corrispondente pulsante,
- mezzi di segnalazione di allarmi tramite visualizzazione di messaggi sul display,
- mezzi di invio di una chiamata di allarme in modo automatico o manuale a seguito di attivazione di un corrispondente pulsante,
- mezzi di invio di un segnale di allarme al dispositivo impiantabile a seguito di attivazione di un corrispondente pulsante,
- mezzi di ricezione e visualizzazione di messaggi da un centro di assistenza remoto,
- mezzi per eseguire test e telediagnosi a seguito di richieste ricevute da un centro di assistenza remoto.

Ancora secondo l'invenzione, il modulo elettronico può comprendere mezzi elettronici di generazione di uno o più segnali elettrici di stimolazione elettrica cerebrale su una o più coppie di elettrodi, una o più caratteristiche di detti uno o più segnali elettrici di stimolazione elettrica cerebrale e/o dette una o più coppie di elettrodi essendo controllate dall'apparato portatile o da una stazione radio base, detti uno o più segnali elettrici di stimolazione elettrica cerebrale essendo preferibilmente treni d'onda aventi una o più caratteristiche controllabili selezionate dal gruppo comprendente duty cycle, ampiezza, e frequenza.

Ulteriormente secondo l'invenzione, il sistema può comprendere altresì una stazione radio base, provvista di una unità di ricetrasmissione per la comunicazione con il dispositivo impiantabile, tramite l'antenna di quest'ultimo, la stazione radio base essendo in grado di controllare il dispositivo impiantabile, la stazione radio base comprendendo mezzi di interfaccia, preferibilmente USB, per il collegamento con un computer, detta unità di ricetrasmissione comprendendo preferibilmente un ricetrasmittitore collegato ad una prima antenna per ricetrasmissione con l'antenna del

dispositivo impiantabile secondo specifiche MICS in una banda di frequenze ed una seconda antenna per inviare all'antenna del dispositivo impiantabile un segnale ad una frequenza maggiore di detta banda di frequenze per attivare un funzionamento del dispositivo impiantabile.

Forma ancora oggetto specifico della presente invenzione un dispositivo impiantabile per uso nel sistema di acquisizione e monitoraggio di segnali bioelettrici provenienti dal cervello di un paziente come precedentemente descritto, che include una pluralità di elettrodi di rilevazione di segnali bioelettrici connessi ad un modulo elettronico, alimentato da una batteria, collegato ad una antenna di ricetrasmissione senza fili, caratterizzato dal fatto che detta pluralità di elettrodi di rilevazione è realizzata su un circuito stampato flessibile FPC e che il modulo elettronico è realizzato su un circuito stampato rigido, il circuito stampato flessibile FPC essendo accoppiato al circuito stampato rigido, ogni elettrodo di rilevazione essendo singolarmente direttamente connesso elettricamente al modulo elettronico tramite una rispettiva pista.

Sempre secondo l'invenzione, il circuito stampato rigido del dispositivo secondo l'invenzione può comprendere una o più porzioni e la connessione elettrica tra ogni elettrodo di rilevazione e modulo elettronico del dispositivo secondo l'invenzione può comprendere altresì un rispettivo foro metallizzato di collegamento che attraversa almeno parzialmente il circuito stampato rigido ed il circuito stampato flessibile in corrispondenza della rispettiva pista.

Forma sempre oggetto specifico della presente invenzione un apparato portatile per uso nel sistema di acquisizione e monitoraggio di segnali bioelettrici provenienti dal cervello di un paziente come precedentemente descritto, l'apparato portatile comprendendo:

- un'antenna di ricezione senza fili, atto a ricevere segnali provenienti dall'antenna del dispositivo impiantabile, ed
- un supporto di memoria per la memorizzazione di dati ricevuti dal

dispositivo impiantabile,
preferibilmente l'apparato portatile comprendendo altresì:

- un display,
- una tastiera comprendente una pluralità di pulsanti,
- mezzi di comunicazione cellulare, preferibilmente UMTS, per trasmettere dati in modo automatico o manuale a seguito di attivazione di un corrispondente pulsante,
- mezzi di localizzazione tramite rilevazione GPS e di trasmissione di una posizione rilevata in modo automatico o manuale a seguito di attivazione di un corrispondente pulsante,
- mezzi di segnalazione di allarmi tramite visualizzazione di messaggi sul display,
- mezzi di invio di una chiamata di allarme in modo automatico o manuale a seguito di attivazione di un corrispondente pulsante,
- mezzi di invio di un segnale di allarme al dispositivo impiantabile a seguito di attivazione di un corrispondente pulsante,
- mezzi di ricezione e visualizzazione di messaggi da un centro di assistenza remoto,
- mezzi per eseguire test e telediagnosi a seguito di richieste ricevute da un centro di assistenza remoto.

Forma ulteriore oggetto specifico della presente invenzione una stazione radio base per uso nel sistema di acquisizione e monitoraggio di segnali bioelettrici provenienti dal cervello di un paziente come precedentemente descritto, la stazione radio base essendo provvista di una unità di ricetrasmissione per la comunicazione con il dispositivo impiantabile, tramite l'antenna di quest'ultimo, la stazione radio base essendo in grado di controllare il dispositivo impiantabile, la stazione radio base comprendendo mezzi di interfaccia, preferibilmente USB, per il collegamento con un computer, detta unità di ricetrasmissione comprendendo preferibilmente un ricetrasmittitore collegato ad una prima antenna per ricetrasmissione

con l'antenna del dispositivo impiantabile secondo specifiche MICS in una banda di frequenze ed una seconda antenna per inviare all'antenna del dispositivo impiantabile un segnale ad una frequenza maggiore di detta banda di frequenze per attivare un funzionamento del dispositivo impiantabile.

Forma ulteriore oggetto specifico della presente invenzione un procedimento di acquisizione e monitoraggio di segnali bioelettrici provenienti dal cervello di un paziente, in particolare segnali elettroencefalografici e/o elettrocorticografici, caratterizzato dal fatto di essere eseguito mediante il sistema di acquisizione e monitoraggio come precedentemente descritto, e dal fatto di comprendere una modalità di acquisizione continua, in cui il dispositivo impiantabile trasmette all'apparato portatile continuamente dati relativi a detti segnali bioelettrici acquisiti, ed una modalità di acquisizione ad evento, in cui il dispositivo impiantabile trasmette all'apparato portatile dati relativi a detti segnali bioelettrici solo quando il dispositivo impiantabile riconosce, a partire da detti segnali bioelettrici, il verificarsi di una condizione critica, e/o solo quando riceve una richiesta dall'apparato portatile e/o da una stazione radio base.

Il sistema secondo l'invenzione è basato su elettrodi subdurali o intraparenchimali connessi tramite un collegamento senza fili (o wireless) che consentono una rilevazione invasiva di segnali provenienti dal cervello in pazienti affetti da patologie cerebrali, per i quali è utile il monitoraggio dell'attività elettrica della corteccia oppure di nuclei cerebrali profondi come il talamo, il sub talamo, il pallido, lo striato, l'amigdala oppure l'ippocampo. Le possibili indicazioni cliniche per un tale monitoraggio invasivo comprendono l'epilessia farmaco-resistente, il morbo di Parkinson ed altri disturbi del movimento, la depressione maggiore farmacoresistente ed altri disturbi psichiatrici come il disturbo ossessivo-compulsivo, il dolore cronico, etc. Gli elettrodi sono in grado di trasmettere in modalità wireless le informazioni acquisite dalla corteccia cerebrale oppure da nuclei intra-

parenchimali ad apparati di elaborazione, monitoraggio e registrazione del segnale elettrico cerebrale di origine corticale (Elettrocorticografia o EcoG) o profonda.

Il dispositivo impiantabile del sistema secondo l'invenzione richiede un basso consumo di potenza, che garantisce una lunga autonomia di funzionamento ed una bassa dissipazione del dispositivo impiantato, per cui non sviluppa calore in quantità tale da creare problemi ai tessuti biologici.

Il sistema secondo l'invenzione, tramite la trasmissione wireless del segnale EEG, EcoG e di profondità, è in grado di permettere un'analisi prolungata e molto più fisiologica (i.e. non provocata) del segnale cerebrale. Infatti, grazie all'assenza di fili tunnellizzati sottocute e di connessioni via cavo con gli elettrodi cerebrali, il sistema secondo l'invenzione consente di abbattere drasticamente il rischio infettivo (una volta impiantato l'elettrodo, la ferita di accesso viene completamente richiusa eliminando qualsiasi contatto diretto tra l'elettrodo impiantato, e la sua sede anatomica, con l'ambiente esterno) ed i rischi neurochirurgici nei pazienti permettendo un'analisi del segnale molto più prolungata rispetto a quanto consentito dagli attuali sistemi di monitoraggio. Il paziente può essere mandato a casa registrando in continuo per settimane o mesi il segnale cerebrale. Ciò consente la registrazione dell'attività cerebrale in modo continuativo ed in condizioni fisiologiche (anziché indotte) aprendo una nuova strada per lo studio del cervello.

L'importanza dei vantaggi offerti dal sistema secondo l'invenzione è facilmente comprensibile quando si consideri che l'epilessia è una malattia che coinvolge una vasta popolazione. A titolo esemplificativo, in Italia tale popolazione conta circa 500.000 persone (negli USA circa 3 milioni di malati) di cui 1000.000 soffrono di forme gravi farmaco-refrattarie e 50.000 sono candidabili ad interventi chirurgici di monitoraggio invasivo al fine di localizzare e asportare il focolaio epilettico. La sostituzione del monitorag-

gio invasivo tramite tunnellizzazione sottocutanea degli elettrodi con la nuova modalità wireless del sistema secondo l'invenzione rappresenta una soluzione nuova ed estremamente attraente per la possibilità di ridurre drasticamente il numero delle infezioni, prolungare il tempo di monitoraggio, aumentare la resa diagnostica e potenzialmente trattare il focolaio identificato tramite stimolazione elettrica. La possibilità di monitorare ed eventualmente curare il focolaio epilettico tramite stimolazione, trasforma un intervento in due fasi, caratterizzato da alto rischio infettivo, in un intervento in una fase sola, meno rischioso e che cura l'epilessia stimolando il tessuto cerebrale invece di asportare pezzi di cervello. Infatti, il sistema secondo l'invenzione consente di desincronizzare i neuroni che sono causa delle crisi epilettiche, quindi evitando sul nascere la crisi, permettendo inoltre di implementare routines software e di effettuare una predizione od una "rilevazione a breve" (*early detection*) mediante un'analisi in tempo reale del segnale EcoG con parametri di tipo non lineare (e.g. sulla base di quanto insegnato in *Approximate Entropy* di Pincus, 1991, in *Log-Energy Entropy* di Coifman et al., 1992, in *Sample Entropy* di Mormann et al., 2000, in *Detrendend Fluctuation Analysis* di Peng, 1994, ed in *Entropy* di Shannon, 1948). A questo proposito, il sistema secondo l'invenzione consente di studiare con estrema affidabilità ed accuratezza il segnale ECoG in alta frequenza (cosiddetto segnale HFO) per lo studio di crisi epilettiche su piccole aree cerebrali al fine della resezione corticale di piccole aree tissutali o della cura con stimolazione cronica.

In particolare, il dispositivo impiantabile del sistema secondo l'invenzione consente il monitoraggio di segnali provenienti da elettrodi ad alta densità (256, 1024 o 2048 canali) con scale di integrazione e miniaturizzazione avanzate. La maggiore densità spaziale degli elettrodi, la maggiore frequenza di campionamento del segnale, la maggiore banda di frequenza e la particolare attenzione ai segnali HFO consente di ottenere maggiori informazioni circa le dinamiche di generazione delle crisi, favo-

rendo di conseguenza la cura della patologia con maggiore efficacia.

Il dispositivo impiantabile del sistema secondo l'invenzione consente di pilotare mezzi stimolatori (integrati nel dispositivo impiantabile) in grado di generare uno stimolo elettrico al fine di controllare in maniera efficace la crisi, effettuando una stimolazione cronica di fondo per una cura efficace dell'epilessia. In altre parole, una volta individuata l'area epilettogena è possibile "inviare" una stimolazione di "fondo" su elettrodi selezionati (con opportuni parametri di stimolazione) per evitare l'innesco della crisi epilettica.

I vantaggi sopra descritti nel caso di pazienti epilettici possono essere sfruttati anche in altri campi di applicazione, quali: lo studio dell'attività corticale motoria e dell'attività dei nuclei cerebrali profondi in pazienti con disturbi del movimento come il morbo di Parkinson; lo studio dell'attività di regioni corticali coinvolte nella genesi di disturbi psichiatrici come la depressione, il disturbo ossessivo compulsivo, la schizofrenia, etc.

Inoltre, la possibilità assicurata dal sistema secondo l'invenzione di investigare il segnale cerebrale in modo accurato, continuo e prolungato è utile anche nella ricerca clinica e di base, poiché lo studio cronico della funzione cerebrale può fornire dati di eccezionale valore per l'analisi matematica della funzione cerebrale, l'elaborazione di nuovi protocolli di interfacce uomo-macchina (le cosiddette interfacce cervello-computer o BCI - Brain Computer interface - e uomo-computer o HCI - Human Computer Interface), preferibilmente a fini riabilitativi (e.g. nel caso di tetraplegia, SLA, Locked-In, etc.), e la creazione di dispositivi di intelligenza artificiale che ricalchino il modello di funzionamento dei network neuronali. Il dispositivo impiantabile del sistema secondo l'invenzione consente di realizzare neuroprotesi in grado di "ripristinare" funzioni o attività motorie perse in seguito ad esito di paresi (e.g. dovuta a ictus – noto anche come "stroke" – od ischemia) o altri danni fortemente invalidanti.

Inoltre, le forme di realizzazione del sistema secondo l'invenzione che consentono altresì la stimolazione dell'attività cerebrale, tramite il controllo dall'esterno dei singoli contatti elettrodi, permettono di curare i disturbi funzionali sopra menzionati, incluso il trattamento di malattie neuropsichiatriche come la depressione, i disturbi ossessivo-compulsivi, la schizofrenia, la sindrome di Gilles de la Tourette, le tossicodipendenze, l'anoressia e bulimia gravi, etc. A titolo esemplificativo, in Italia vi sono circa 50.000 depressi gravi a rischio di suicidio. Il sistema secondo l'invenzione consente un affidabile monitoraggio ed una efficace neurostimolazione cerebrale di specifiche aree della corteccia cerebrale per la cura di tali disturbi psichiatrici gravi, inducendo un notevole miglioramento sintomatico.

Il sistema secondo l'invenzione consente l'ottimizzazione delle procedure neurochirurgiche per lo studio e la guarigione di pazienti affetti da malattie neurodegenerative che hanno un impatto sociale sempre più importante ed in continuo aumento, a causa del progressivo invecchiamento della popolazione. A titolo esemplificativo, in Italia sono circa un milione le persone che vivono oggi il progredire delle malattie neurodegenerative insieme alle loro famiglie (il deterioramento delle condizioni del malato porta quest'ultimo in fase avanzata a essere totalmente dipendente dagli altri nelle attività tipiche della vita quotidiana): il morbo di Alzheimer è la malattia neurodegenerativa più diffusa in Italia, con circa 520.000 persone colpite, mentre il morbo di Parkinson affligge circa 200.000 italiani. Il sistema secondo l'invenzione consente l'esecuzione di una affidabile ed efficace neurostimolazione che offre enorme sollievo sintomatico ai malati parkinsoniani.

Il sistema secondo l'invenzione è altresì applicabile per la mappatura di aree eloquenti del cervello, ovvero per il cosiddetto functional Brain mapping, in pazienti con aree tumorali cerebrali (limitrofe ad aree "nevralgiche") mediante stimolazione elettrica con ausilio di elettrodi subdurali.

Infatti, il sistema consente di effettuare la mappatura di aree eloquenti durante le sessioni intraoperatorie e di monitoraggio ECoG, ricorrendo alla stimolazione elettrica. Il software di cui è provvisto il sistema secondo l'invenzione consente di selezionare le caratteristiche del segnale (preferibilmente un treno d'onda) di stimolo (e.g., duty cycle, ampiezza, frequenza di stimolo) e la coppia di elettrodi su cui inviare lo stimolo stesso. Le modalità operative con cui sono effettuate le sessioni di mappatura sono snellite e agevolate, perché effettuate senza ricorrere a modifiche sulle impostazioni degli elettrodi di registrazione e pilotando i parametri di stimolo in remoto e non sul paziente. Inoltre, durante la somministrazione di task somatosensoriali, è possibile monitorare tali attività e individuare le aree corticali interessate con forte riduzione dei tempi di monitoraggio. Infatti, le attività del segnale ECoG seguono e riflettono i cambiamenti in seguito a somministrazione di task o attività motorie, e l'ampiezza del segnale ECoG, in determinate bande di frequenze, "trasporta" informazioni relative a task motorie, del linguaggio e visive. In particolare, l'ampiezza diminuisce nelle bande mu (8-12Hz) e beta (18-25 Hz) e aumenta tipicamente nella banda gamma (>40Hz). Poiché le convenzionali tecniche di monitoraggio si basano sulla risonanza magnetica funzionale fMRI neurale, che richiede personale altamente specializzato e procedure matematiche di elaborazione off-line molto sofisticate, che comportano lunghi tempi, il sistema secondo l'invenzione consente di sfruttare appieno la tecnica del mappaggio delle aree eloquenti cerebrali mediante elettrodi subdurali e la tecnologia del BCI senza ricorrere alla stimolazione elettrica. Ciò consente di snellire l'impostazione hardware e software necessaria per il mappaggio delle aree eloquenti, consentendo il trasferimento dei dati ECoG in tempo reale ai sistemi di acquisizione, elaborazione e di feedback necessari per l'identificazione e rilevazione degli eventi tempo-correlati.

Il sistema secondo l'invenzione è altresì applicabile alla neuromo-

dulazione cerebrale, allo studio ed alla terapia del dolore neuropatico.

Ancora, il sistema secondo l'invenzione è applicabile alla sperimentazione animale, consentendo di effettuare monitoraggi EEG (sia di scalpo che corticali) in modalità wireless, agevolando la gestione dell'animale e semplificando i processi di valutazione somatosensoriali. In particolare, nei primati le registrazioni intracraniche e corticali sono utilizzate per la registrazione di attività corticale da pochi neuroni (Local Field Potential, LFPs) e dal singolo neurone, durante le sessioni di somministrazione di task somatosensoriali per lo studio dei danni tissutali indotti: il sistema secondo l'invenzione consente il prolungamento delle sessioni di registrazione, con la possibilità di scoprire e studiare network cerebrali utili per la comprensione dei meccanismi alla base di patologie cerebrali.

La presente invenzione verrà ora descritta, a titolo illustrativo, ma non limitativo, secondo sue preferite forme di realizzazione, con particolare riferimento alle Figure dei disegni allegati, in cui:

la Figura 1 mostra uno schema a blocchi di una preferita forma di realizzazione del sistema secondo l'invenzione;

la Figura 2 mostra una vista prospettica schematica del dispositivo impiantabile del sistema di Figura 1 quando impiantato nella scatola cranica di un paziente;

la Figura 3 mostra una vista schematica in pianta dal basso (Fig. 3a) ed una vista schematica in sezione (Fig. 3b) del dispositivo impiantabile del sistema di Figura 1;

la Figura 4 mostra uno schema circuitale del dispositivo di Figura 3;

la Figura 5 mostra una vista parziale in sezione della testa del paziente di Figura 2;

la Figura 6 mostra uno schema a blocchi della stazione radio base del sistema di Figura 1;

la Figura 7 mostra una vista parziale in sezione della testa del pa-

ziente di Figura 2 insieme ad un componente della stazione radio base di Figura 6;

la Figura 8 mostra una vista prospettica dell'apparato portatile del sistema di Figura 1; e

la Figura 9 mostra una vista prospettica schematica della stazione radio base del sistema di Figura 1 collegata ad un computer.

Nelle Figure numeri di riferimento identici saranno utilizzati per elementi analoghi.

Con riferimento alla Figura 1, si può osservare che una preferita forma di realizzazione del sistema secondo l'invenzione comprende:

- un dispositivo 150 che include una griglia 1000 di elettrodi connessi ad un modulo elettronico 200, alimentato a batteria, e provvisto di antenna 216 di ricetrasmissione wireless e di trasduttore magnetico 225 per la ricarica della batteria; in particolare, il dispositivo 150 è atto ad essere impiantato in un alloggiamento intracranico del paziente;
- un apparato portatile 400, provvisto di antenna 410 di ricezione wireless di dati dall'antenna 216 del modulo e per la registrazione dei dati acquisiti;
- una stazione radio base 600 provvista di accoppiatore induttivo 690, per la ricarica della batteria del modulo elettronico 200, e di una unità 610 di ricetrasmissione per la gestione del dispositivo 150, collegabile ad un computer 800 di controllo.

In particolare, la trasmissione wireless di dati nel sistema di Figura 1 è realizzata attraverso connessione radio preferibilmente secondo le specifiche MICS (Medical Implant Communication Service) delle comunicazioni di dispositivi impiantabili, definita nella banda di frequenze da 402MHz a 405MHz. Le frequenze e le potenze irradiate definiscono una buona propagazione attraverso i tessuti e coprono le distanze (i.e. alcuni metri) utili a questi tipi di applicazione, senza creare rischi per la salute del

paziente in cui è impiantato il dispositivo 150. Inoltre, il trasferimento dei dati acquisiti nella banda MICS non viene alterato dalla presenza di interferenze con altri sistemi operanti nelle bande ISM (Industrial, Scientific and Medical), come ad esempio sistemi Bluetooth, Zigbee, WiFi, RFID, e DECT.

Anche con riferimento alla Figura 2, i segnali elettrocorticografici vengono rilevati tramite la pluralità di elettrodi posizionati sulla corteccia cerebrale 50. Tali elettrodi fanno parte del dispositivo 150 posizionato in un alloggiamento intracranico, che acquisisce, campiona, memorizza, elabora e trasmette via radio i segnali rilevati. Il dispositivo intracranico 150 è in grado di eseguire un'acquisizione dei segnali elettrici provenienti dagli elettrodi in modalità "continua" od in modalità "ad evento" (che può anche essere definita "a trigger"); in particolare, gli elettrodi realizzano una sorta di "tappeto sensorizzato" ricavato su una apposita griglia 1000 posizionata a contatto con la corteccia cerebrale 50. La modalità di acquisizione viene selezionata tramite comando esterno (preferibilmente fornito via radio dalla stazione radio base 600). Nella modalità "continua", i segnali rilevati vengono elaborati e trasmessi continuamente, per applicazioni di monitoraggio in tempo reale. Nella modalità "ad evento", i segnali vengono trasmessi solo allo scatenarsi di una crisi epilettica.

Come descritto in maggiore dettaglio in seguito, il modulo elettronico 200 del dispositivo impiantabile 150 contiene al suo interno componenti e circuiti di acquisizione, di conversione analogico-digitale (A/D), e di elaborazione digitale dei segnali, con relativa memorizzazione, ritrasmissione radio tramite antenna 216, ricarica e gestione della batteria di alimentazione tramite trasduttore magnetico 225, di generazione dei segnali di stimolazione. Inoltre, il modulo elettronico 200 è altresì provvisto di un sensore di movimento (preferibilmente un accelerometro). Di conseguenza, il dispositivo 150 è anche in grado di generare autonomamente un appropriato segnale di stimolazione (su ogni singolo elettrodo della griglia

1000), al fine da prevenire un'eventuale crisi epilettica evidenziata dalla rilevazione di un segnale elettrico premonitore. La stimolazione può essere impressa anche a comando in sede ospedaliera per mappare le eventuali aree eloquenti coperte dalla griglia 1000 di elettrodi. L'intero modulo elettronico 200 è racchiuso in un contenitore di minime dimensioni (quelle del modulo della preferita forma di realizzazione del sistema secondo l'invenzione sono 40x20x9mm, anche se questa non è una caratteristica essenziale dell'invenzione) in materiale biocompatibile, al fine di essere opportunamente alloggiato in un apposito incavo ricavato nella scatola cranica.

I segnali elettrocorticografici trasmessi via radio dal dispositivo intracranico 150, tramite l'antenna 216, vengono ricevuti dall'apparato elettronico portatile 400 esterno, che il paziente porta con sé. L'apparato portatile 400 gestisce tutte le funzioni di controllo del dispositivo 150, inclusa la memorizzazione permanente su memory card (o altro supporto di memoria) dei segnali acquisiti dal dispositivo 150. I dati contenuti nella memoria possono essere poi letti ed analizzati da un applicativo software presente su un computer 800 (e.g. un convenzionale PC). L'apparato portatile 400, inoltre, implementa alcune funzioni di un telefono cellulare necessarie per inviare chiamate di emergenza a numeri prefissati o ricevere ed inviare messaggi di controllo con un centro di assistenza remoto.

La stazione radio base 600 è collegabile, preferibilmente tramite porta USB, ad un computer 800 (e.g. un convenzionale PC) che viene utilizzato in ambito ospedaliero durante le fasi iniziali e finali dell'impianto del dispositivo 150. La stazione radio base 600 è in grado di collegarsi via radio, tramite l'unità 610 di ricetrasmissione, al dispositivo intracranico 150 (tramite l'antenna 216), per verificarne tutte le funzionalità, la programmazione e la generazione dei segnali di stimolazione per la mappatura delle zone eloquenti. La stazione radio base 600 viene utilizzata anche per la ricarica della batteria del modulo elettronico 200, attraverso l'accoppiatore

induttivo 690 ad essa connesso tramite opportuno cavo 611 di collegamento.

Le Figure 3 e 4 mostrano in maggiore dettaglio il dispositivo intracranico 150 formato dalla griglia 1000 degli elettrodi 1100 e dal modulo elettronico 200 provvisto di antenna 216 e trasduttore magnetico 225. La griglia 1000 è realizzata su un circuito stampato flessibile 900 (noto anche con il termine FPC – Flexible Printed Circuit), preferibilmente multistrato, che utilizza materiali biocompatibili con i tessuti del corpo umano (e.g. polimide) ed in particolare con la superficie corticale del cervello.

Ciascun elettrodo 1100 è singolarmente connesso agli stadi di ingresso analogici del modulo elettronico 200 attraverso un rispettivo collegamento elettrico, i.e. una pista, 115. Gli elettrodi sono preferibilmente realizzati in lega titanio-tungsteno. Tutti i collegamenti elettrici 115 presenti sulla griglia sono ricoperti da materiale isolante (e.g. polimide), tranne la superficie degli elettrodi 1100 a contatto con la superficie corticale del cervello. In particolare, gli elettrodi 1100 comprendono sia gli elettrodi di rilevazione dei segnali elettrocorticografici che gli elettrodi singoli per il segnale elettrico di riferimento, indicati in Figura 4 con i riferimenti da “REF1” a “REF8”.

Il numero di elettrodi 1100 di rilevazione presenti sulla griglia 1000 può variare in funzione dell’area da monitorare e dalla risoluzione desiderata, da un numero limitato di elettrodi fino ad elettrodi ad alta densità il cui numero è preferibilmente pari a 128, 256, 1024 o 2048 (cui si aggiungono gli elettrodi di riferimento); il numero di elettrodi di rilevazione della preferita forma di realizzazione del sistema secondo l’invenzione mostrata nelle Figure è pari a 128. Ovviamente, maggiore è il numero di elettrodi 1100, maggiori sono le dimensioni del dispositivo impiantabile 150 (nei singoli componenti griglia 1000 e modulo 200) ed il consumo di potenza, e minore è quindi l’autonomia della batteria 219 di alimentazione.

Come mostrato nelle Figure 3a e 3b, il modulo elettronico 200 è

realizzato su circuito stampato rigido 901 al quale sono innestate, su lati opposti, la bobina del trasduttore magnetico 225 e l'antenna radio 216 che sono pure realizzate sul circuito stampato flessibile 900. In particolare, la Figura 3b, mostra schematicamente l'accoppiamento fisico tra i circuiti stampati rigido 901 e flessibile 900: il circuito stampato rigido 901 (che nella preferita forma di realizzazione mostrata in Figura 3b comprende due porzioni) ingloba il circuito stampato flessibile 900 per l'intera superficie di accoppiamento (estesa come le due porzioni del circuito stampato rigido 901) in modo tale che le connessioni tra elettrodi 1100 e componenti elettronici (che in Figura 3b sono schematizzati con i numeri di riferimento 950 e 960 e sono posizionati su entrambe le porzioni del circuito stampato rigido 901) del modulo elettronico 200 (al cui interno è alloggiata la batteria 219 pure collegata al circuito stampato rigido 901) siano realizzate per mezzo delle piste di collegamento 115 e di fori metallizzati di collegamento che attraversano completamente e/o parzialmente entrambi i circuiti stampati rigido 901 e flessibile 900 in corrispondenza delle piste di collegamento che percorrono entrambi i circuiti stampati 900 e 901. Altre forme di realizzazione del sistema secondo l'invenzione possono avere un accoppiamento tra circuito stampato rigido 901 e circuito stampato flessibile 900 differente da quanto illustrato con riferimento alla Figura 3b; ad esempio, una estremità del circuito stampato flessibile 900 può essere inserita e fissata all'interno di una fessura o slot di alloggiamento del circuito stampato rigido 901, oppure può essere alloggiata e fissata in un incavo superficiale del circuito stampato rigido 901.

Altre forme di realizzazione del sistema secondo l'invenzione possono altresì prevedere che la bobina del trasduttore magnetico 225 e l'antenna radio 216 abbiano ognuna un rispettivo circuito stampato flessibile separato e differente dal circuito stampato flessibile 900 della griglia 1000.

Nella presente descrizione e nelle rivendicazioni, il termine "flessibi-

le” significa che il circuito stampato flessibile 900 può essere deformato elasticamente mediante una forza di entità limitata, pari a quella direttamente esercitabile da un operatore (e.g. un chirurgo) durante l’impianto. Analogamente, il termine “rigido” significa che il circuito stampato rigido 901 non è deformabile da una forza direttamente esercitata da un operatore. Più in generale, la forza richiesta per deformare elasticamente il circuito stampato rigido 901 è maggiore della forza richiesta per deformare elasticamente il circuito stampato flessibile 900.

L’utilizzo di un circuito stampato flessibile-rigido per il dispositivo impiantabile 150 lo rende molto affidabile dal punto di vista elettromeccanico, in quanto non sono presenti fili e/o connettori per la connessione delle varie parti. Inoltre, la conformazione a vaschetta del modulo elettronico 200 ne facilita il posizionamento in una sede di alloggiamento ricavata, come mostrato in Figura 5, all’esterno della calotta cranica 51 alla quale viene fissato, e.g. tramite viti (in Figura 5 è anche visibile la craniotomia 53 per consentire il posizionamento della griglia 1000 direttamente sulla superficie corticale).

Con particolare riferimento alla Figura 4, si può osservare che tutti i 128 elettrodi 1100 di rilevazione sono suddivisi in otto gruppi di sedici, ognuno dei quali gruppi è connesso ad una rispettiva unità di ingresso, denominata nel seguito anche come Analog Front-End o AFE; in particolare, in Figura 4, i 128 elettrodi di rilevazione sono indicati con i numeri di riferimento 1...16, 17...32, 33...48, 49...64, 65...80, 81...96, 97...112, 113...128, mentre le otto AFE sono indicate con i numeri di riferimento da 201 a 208. Ad ogni gruppo di sedici elettrodi 1100 di rilevazione è associato un elettrodo di riferimento; gli otto elettrodi di riferimento (da REF1 a REF8) sono pure connessi all’AFE cui è connesso il rispettivo gruppo di sedici elettrodi 1100 di rilevazione.

Ogni AFE contiene al suo interno circuiti di protezione sulle porte d’ingresso, stadi di amplificazione ad alta impedenza di ingresso, filtri pas-

sa-basso, convertitori A-D (preferibilmente a 24bit) e la relativa logica di controllo per interfacciarsi con un microprocessore 213 del modulo elettronico 200 attraverso un bus seriale 214 di interfaccia periferica (noto anche come bus SPI). Ogni AFE comprende altresì circuiti per la misura, in continua e/o in alternata, di impedenza tra i vari elettrodi 1100 di rilevazione ad esso connessi, nonché un generatore di tensione di riferimento cui è connesso il corrispondente elettrodo di riferimento ed i circuiti per le relative commutazioni. In particolare, la tensione di riferimento può essere impostata ad un livello fisso o seguire il valor medio ricavato dai segnali rilevati dai sedici elettrodi di rilevazione in modo da ridurre l'offset in continua.

Tale configurazione circuitale consente di eseguire il campionamento e la conversione di tutti i 128 segnali elettrocorticografici rilevati nello stesso istante di tempo, in modo da non introdurre nessuna latenza tra i 128 segnali elettrocorticografici acquisiti.

Per mezzo del bus SPI 214, i dati acquisiti vengono trasferiti al microprocessore 213 che li analizza e li comprime prima di trasferirli ad un ricetrasmittitore 215, collegata all'antenna 216, preferibilmente consistente di un'antenna planare a microstriscia posizionata, come mostrato in Figura 5, tra calotta cranica 51 e scalpo 52 (in Figura 5 è mostrato come l'antenna 216 e la bobina del trasduttore magnetico 225 sono posizionate sotto lo scalpo 52 per massimizzare il trasferimento della radiofrequenza e del campo magnetico). In altre parole, la gestione ed il controllo della trasmissione via radio dei dati sono realizzati attraverso il ricetrasmittitore 215, che preferibilmente implementa al suo interno un sottosistema digitale di controllo dell'accesso al mezzo fisico di trasmissione, noto anche come MAC (Media Access Controller). Il ricetrasmittitore 215 processa i dati in trasmissione e ricezione in termini di pacchetti a cui aggiunge codici di ridondanza, e.g. CRC (Cyclic Redundancy Check) e/o FEC (Forward Error Correction) utili alla rilevazione e correzione degli errori di ricetrasmis-

ne. In caso di errori, il ricetrasmittitore 215 ritrasmette i pacchetti. Inoltre, il ricetrasmittitore 215 risolve eventuali collisioni radio nella banda di frequenza MICS quando ci sono più dispositivi intracranici 150 operanti nelle vicinanze. Ulteriormente, attraverso una diagnostica interna, il ricetrasmittitore 215 ha il compito di curare la qualità del canale radio, ad esempio operando in termini di adattamento di impedenza dell'antenna, di potenza in trasmissione, di modulazione. Lo scambio dati e comandi tra microprocessore 213 e ricetrasmittitore 215 avviene tramite il bus SPI 214; inoltre, il microprocessore 213 utilizza dei collegamenti dedicati di ingresso/uscita I/O 217 per collegarsi al ricetrasmittitore 215 al fine di monitorare e controllare il funzionamento di quest'ultimo. Il ricetrasmittitore 215 è in grado di sospendere le operazioni del microprocessore 213, ad esempio per richiedere la ritrasmissione di pacchetti, inviando a quest'ultimo un segnale di richiesta di interruzione per mezzo di un canale IRQ 231 di richiesta di interruzione.

L'alimentazione del modulo elettronico 200 è fornita da una batteria ricaricabile 219 al litio, la cui ricarica avviene attraverso l'energia indotta sulla bobina del trasduttore magnetico 225 da un campo magnetico esterno indotto dall'accoppiatore induttivo esterno 690 che viene trasformata in forza elettromotrice: la tensione presente all'uscita del trasduttore 225 è utilizzata per ricaricare la batteria al litio attraverso un controllore 222 di carica che è alimentato con una tensione minima di 5Vdc dal trasduttore magnetico 225.

Facendo particolare riferimento alle Figure 4, 6 e 7, l'allineamento della bobina 630 dell'accoppiatore induttivo 690 con la bobina del trasduttore magnetico 225 viene rilevato otticamente attraverso un LED infrarosso 221, posizionato al centro della bobina del trasduttore magnetico 225, ed un corrispondente fototransistor 625 inserito al centro della bobina 630 dell'accoppiatore induttivo 690. Quando le due bobine sono allineate, si ottiene il miglior accoppiamento magnetico ed il maggior trasferimento di

energia che riesce ad indurre sulla bobina del trasduttore magnetico 225 una tensione superiore ai 5V utile alla ricarica della batteria. A questo punto il LED 221 emette radiazione infrarossa che, attraversando lo scalpo 52, viene rilevata dal fototransistor 625. Il microprocessore 607 di cui è dotata la stazione radio base 600 avverte l'eccitazione del fototransistor 625 e segnala il corretto posizionamento dell'accoppiatore induttivo 690 attraverso l'accensione di una spia luminosa 612.

Per garantire il corretto posizionamento dell'accoppiatore induttivo 690 ed evitare di generare campi magnetici elevati, viene attivata una fase di ricerca. A tal fine, l'accoppiatore induttivo 690, prima di essere posizionato sulla testa del paziente, emette un campo magnetico pilota a bassa intensità. Quando tale campo magnetico pilota si accoppia sul trasduttore magnetico 225 del dispositivo intracranico 150, ciò viene rilevato dal microprocessore 213 che, a sua volta, tramite un canale radio, preferibilmente a 400MHz, realizzato dai ricetrasmittitori 215 e 605 tramite le relative antenne 216 e 640, dialoga con il corrispondente microprocessore 607 della stazione radio base 600, il quale avvia l'effettiva ricarica della batteria 219 facendo generare alla bobina 630 i necessari livelli di campo magnetico.

Tale fase di ricerca può essere vantaggiosamente effettuata, interrompendo la generazione del campo magnetico di ricarica, ogni volta che venga perduto (preferibilmente per un intervallo di tempo superiore ad una soglia minima) l'allineamento della bobina 630 dell'accoppiatore induttivo 690 con la bobina del trasduttore magnetico 225; tale perdita dell'allineamento è rilevabile sia dal microprocessore 213, tramite il controllore 222 di carica, che dal fototransistor 625.

Ogni volta che parte la ricarica della batteria 219, il controllore 222 genera un segnale di reset verso il microprocessore 213 che riavvia il software senza nessuna perdita dei dati nel frattempo memorizzati in una unità 230 di memoria, preferibilmente una memoria RAM (più preferibil-

mente una RAM statica). Quando la ricarica è conclusa, il controllore 222 informa il microprocessore 213 che a sua volta invia dei comandi direttamente al microprocessore 607 della stazione radio base 600, attraverso il canale radio realizzato dai ricetrasmittitori 215 e 605, in modo tale che il microprocessore 607 disattivi il campo magnetico generato dall'accoppiatore induttivo 690. Vantaggiosamente, le operazioni di ricarica della batteria 219 avvengono preferibilmente durante le ore di riposo del paziente.

In presenza di campi magnetici statici superiori ad un valore di soglia (preferibilmente pari a 0,5T), il trasduttore induttivo 225 presente nel dispositivo intracranico 200 viene disabilitato dal microprocessore 213 per evitare rotture e malfunzionamenti dello stesso.

Ancora con riferimento alla Figura 4, per la stimolazione della corteccia celebrale, il dispositivo intracranico 150 utilizza due convertitori D/A presenti all'interno del microprocessore 213 (anche se il numero di convertitori potrebbe essere un qualsiasi numero diverso da due). Tali convertitori D/A sono programmati per generare qualunque forma d'onda e tensione (in contrapposizione di fase) con cui imprimere su una o più coppie di elettrodi 1100 di rilevazione lo stimolo richiesto. Preferibilmente, la corrente massima erogabile è di circa 15mA ed è funzione dall'impedenza vista tra i due elettrodi utilizzati per la stimolazione.

I due segnali di stimolo, generati dai convertitori digitali/analogici D/A presenti all'interno del microprocessore 213, vengono prima amplificati dall'amplificatore 224 (cui il microprocessore 213 è collegato tramite due corrispondenti connessioni 233) e poi inviati, attraverso le linee 234, ai quattro blocchi di commutatori 209, 210, 211, e 212 (preferibilmente multiplexer), impiegati solo per la funzione di iniezione del segnale di stimolo. Ognuno di questi commutatori contiene al suo interno due commutatori a 16 vie che, gestiti dal microprocessore 213 attraverso un bus parallelo 232 di controllo, instradano lo stimolo sulla coppia di elettrodi selezionati.

Tutti i componenti ed i circuiti del modulo elettronico 200 sono alimentati dalla batteria 219 attraverso un regolatore 218 di tensione a bassa caduta, che interviene solo durante la fase di ricarica della batteria stessa per limitare la tensione destinata ai circuiti elettronici a 3.3V.

Le funzioni svolte dal modulo elettronico 200 sono gestite in modo da ridurre al minimo i consumi di potenza. In particolare, il software di gestione eseguito dal microprocessore 213 pianifica in modo sequenziale le fasi di commutazione degli elettrodi, del campionamento (preferibilmente compresa tra 256Hz e 4000Hz), della conversione A/D, dell'elaborazione e compressione dei dati e della successiva trasmissione radio dei dati verso l'apparato portatile 400.

Per eseguire le elaborazioni sui segnali acquisiti, come ad esempio compressione ed entropia, il microprocessore 213 utilizza la memoria RAM 230 come memoria di appoggio, con cui comunica tramite il bus SPI 214.

In particolare, il consumo medio del dispositivo intracranico 150, in funzionamento continuo, è determinato considerando gli assorbimenti istantanei delle fasi sopra menzionate durante un singolo periodo di campionamento, precisamente:

- acquisizione contemporanea dei 128 elettrodi con campionamento, preferibilmente a frequenza pari a 400Hz, i.e. con periodo di campionamento pari a 2,5 millisecondi;
- conversione A/D, preferibilmente con risoluzione a 24bit;
- trasferimento sul bus SPI 214 dei dati acquisiti dai convertitori A/D degli AFE verso il microprocessore 213;
- memorizzazione nella memoria RAM 230;
- elaborazione da parte del microprocessore 213 per la compressione dei dati, preferibilmente di un fattore 4 (i.e., in modo tale che l'occupazione di memoria dei dati compressi sia il 25% dell'occupazione di memoria dei dati originali);

- trasmissione radio da parte del ricetrasmittitore 215, tramite antenna 216, dei dati verso l'apparato portatile 400, preferibilmente a 800Kbit/s, per la memorizzazione su scheda SD;
- sequenza di arresto (shutdown) del microprocessore 213;
- stato di attesa (standby) del dispositivo 150 nella porzione restante del periodo di campionamento, i.e. fino all'inizio del successivo periodo di campionamento quando il dispositivo 150 (più precisamente il microprocessore 213) viene riattivato.

Nella modalità di acquisizione “continua”, il dispositivo 150 esegue l'acquisizione dei segnali elettrocorticografici rilevati da tutti i 128 elettrodi, la conversione A/D, l'elaborazione, la compressione e la trasmissione radio dei dati senza nessuna interruzione temporale e nessuna analisi sul segnale elettrocorticografico. Questa modalità è quella a più elevato consumo di energia.

Dall'esame degli assorbimenti istantanei di ciascuna fase sopra elencata è possibile determinare l'assorbimento medio, che può raggiungere un valore massimo pari a 5,7 mA considerando un'acquisizione in modalità “continua” dei segnali elettrocorticografici. Di conseguenza, con una batteria 219 avente una capacità di 350mA è possibile coprire più di 48 ore di funzionamento in modalità continua.

Nella modalità di acquisizione “ad evento”, il dispositivo 150 esegue tutte le fasi eseguite in modalità continua ad eccezione della trasmissione via radio verso l'apparato portatile 400, che viene realizzata solo in seguito al verificarsi di condizioni scatenanti (eventi) predeterminate. Pertanto, nel caso di acquisizione in modalità “ad evento”, il dispositivo intracranico 150 è in grado di funzionare con un'autonomia ancora maggiore.

Le condizioni scatenanti considerate nella modalità “ad evento” possono essere diverse e selezionabili, in funzione dell'analisi che si vuole condurre sul paziente sotto esame. Infatti, possono essere implementate delle condizioni che scatenano il processo di acquisizione al riconosci-

mento da parte del microprocessore 213 di un segnale premonitore e/o di componenti spettrali del segnale elettrocorticografico acquisito, oppure, a seguito di una analisi mediante opportuni parametri non lineari del segnale elettrocorticografico acquisito.

Il dispositivo 150 è provvisto di un accelerometro MEMS 223 (o altro dispositivo di rilevazione di movimento). In tal caso, il microprocessore 213 è in grado di riconoscere il verificarsi di condizioni scatenanti a seguito di specifiche segnalazioni provenienti, tramite bus SPI 214, dall'accelerometro MEMS 223 (e.g. dovute a cadute o vibrazioni della testa del paziente).

Un'altra condizione scatenante potrebbe essere legata alla segnalazione diretta del paziente, tramite pressione di un pulsante presente sull'apparato portatile 400, quando riesce ad avvertire l'avvicinarsi di una crisi epilettica.

A seguito del verificarsi della condizione scatenante, il microprocessore 213 interrompe l'acquisizione dei segnali elettrocorticografici ed inizia la trasmissione via radio dei dati contenuti nella memoria RAM 230. In funzione della velocità di campionamento e della compressione, nel caso di una memoria da 16 Mbit, la preferita forma di realizzazione del sistema secondo l'invenzione consente di memorizzare fino a 20 secondi di segnali elettrocorticografici antecedenti allo scatenarsi dell'evento.

Come accennato, in entrambe le modalità "continua" e "ad evento" descritte, è sempre il microprocessore 213 che gestisce tutti gli stati di funzionamento del dispositivo intracranico 150.

Il collegamento radio tra il dispositivo intracranico 150 e la stazione radio base 600 nella banda MICS può essere utilizzato anche per trasferire dalla stazione radio base 600 un aggiornamento del software eseguito dal microprocessore 213.

Preferibilmente, la trasmissione dei dati da e verso la stazione radio base 600 o l'apparato portatile 400 è protetta attraverso l'uso della cripto-

grafia. In particolare, prima che la stazione radio base 600 e l'apparato portatile 400 si mettano in contatto con il dispositivo intracranico 150, vi è un mutuo riconoscimento per la convalida della trasmissione, allo scopo di evitare errati comportamenti in seguito a disturbi sul canale radio. Tale convalida è preferibilmente più rigida nel caso in cui la stazione radio base 600 invia i comandi per la stimolazione al dispositivo intracranico 150.

Nel caso di malfunzionamenti del software eseguito dal microprocessore 213, viene attivata una routine di supervisione (watchdog) che spegne il dispositivo intracranico 150 per la sicurezza del paziente.

Facendo riferimento alla Figura 8, l'apparato portatile 400, che il paziente porta con sé, riceve e registra i dati trasmessi dal dispositivo intracranico 150 e, a tale scopo, è dotato di ricetrasmittitore e di un'antenna (preferibilmente in banda MICS) simili al ricetrasmittitore 215 ed all'antenna 216 del dispositivo intracranico 150.

In particolare, l'apparato portatile 400 comprende un display 460 ed una tastiera a quattro pulsanti (420, 430, 440, 450), ed è dotato di applicazioni software che gestiscono il funzionamento del collegamento radio e la memorizzazione dei dati elettrocorticografici su una scheda di memoria di tipo SD. Inoltre, l'apparato portatile 400 comprende i componenti necessari per l'esecuzione di alcune funzionalità di telefonia cellulare, precisamente:

- la trasmissione dei dati (e.g. verso l'ospedale/neurologo) in modo automatico o manuale (preferibilmente tramite pressione del pulsante 430), secondo tecnologia cellulare, preferibilmente UMTS ;
- la localizzazione dell'apparato portatile 400, e di conseguenza del paziente, tramite rilevazione GPS e trasmissione in modo automatico o manuale (preferibilmente tramite pressione del pulsante 440) della propria posizione, vantaggiosamente consentendo la localizzazione del paziente in caso di crisi;
- la segnalazione di allarmi (come ad esempio batterie scariche

dell'apparato 440 e/o del dispositivo intracranico 150, scheda di memoria piena, stato del collegamento radio MICS) tramite visualizzazione di messaggi sul display 460, preferibilmente consentendo l'interrogazione dello stato di funzionamento dell'apparato portatile 400 e/o del dispositivo intracranico 150 in modo manuale (e.g. tramite pressione del pulsante 450);

- invio di una chiamata di allarme, e.g. verso un centro di assistenza remoto, in modo automatico o manuale (preferibilmente tramite pressione del pulsante 420); in tal caso, l'invio della chiamata di allarme può anche avviare il trasferimento dei dati dalla memoria RAM 230 del dispositivo intracranico 150 all'apparato portatile 400 e la loro memorizzazione nella scheda di memoria SD;
- segnalazione al dispositivo intracranico 150, attraverso l'attivazione di un pulsante, dell'avvicinarsi di una crisi epilettica (evento) (preferibilmente tramite pressione del pulsante 420);
- ricezione e visualizzazione di messaggi da un centro di assistenza remoto;
- risposta automatica alle richieste di test e telediagnosi ricevute da un centro di assistenza remoto.

Il display 460 consente la visualizzazione di messaggi ed allarmi e la gestione interattiva, tramite la tastiera, delle funzionalità dell'apparato portatile 400. Vantaggiosamente, l'apparato portatile 400 comprende altresì un dispositivo elettroacustico, e.g. per la segnalazione acustica di allarmi e della ricezione di messaggi SMS.

Vantaggiosamente, l'autonomia di funzionamento dell'apparato portatile 400 è superiore a quella del dispositivo intracranico 150. La copertura radio tra dispositivo intracranico 150 e apparato portatile 400 è di circa 3 metri, i.e. è sufficiente per un corretto funzionamento del sistema secondo l'invenzione.

Con riferimento alle Figure 6 e 9, la stazione radio base 600 è, co-

me detto in precedenza, collegabile ad un PC 800 attraverso un collegamento USB 850. Tutta la gestione della stazione radio base viene eseguita attraverso un PC 800 dotato di un opportuno software applicativo. La stazione radio base 600 interagisce inoltre con il PC 800 anche per tutte le funzionalità di controllo e monitoraggio relativamente al dispositivo intracranico 150.

La stazione radio base 600 è utilizzata (in ambiente ospedaliero) per connettersi via radio al modulo elettronico 200 e consentire ad un operatore o ad un medico di controllare e gestire il dispositivo intracranico 150 impiantato. Infatti, in fase di impianto del dispositivo intracranico 150 è utile verificarne il corretto funzionamento, la qualità trasmissiva, il livello della batteria, l'efficienza di tutti gli elettrodi presenti, la misura dell'impedenza presentata dagli elettrodi verso la corteccia, la regolazione dell'amplificazione, la qualità del segnale.

In fase di stimolazione, la stazione radio base 600 controlla ed imposta le caratteristiche delle correnti di stimolazione generate ed iniettate dal dispositivo intracranico 150 per l'esplorazione delle zone eloquenti; preferibilmente, la forma d'onda delle correnti di stimolazione sono treni d'onda, di cui la stazione radio base 600 può selezionare, ad esempio, duty cycle, ampiezza, frequenza nonché la coppia di elettrodi su cui inviare lo stimolo stesso.

Il microprocessore 607 della stazione radio base 600 gestisce l'interfaccia USB 601-602 verso il PC 800, il ricetrasmittitore 605 e l'accoppiatore induttivo 690. Il collegamento radio bidirezionale con il dispositivo intracranico 150 è realizzato con il ricetrasmittitore 605 e la relativa antenna 640 nella banda di frequenza MICS, preferibilmente a 400MHz. Una seconda antenna 650, preferibilmente operante nella banda ISM, più preferibilmente a 2,45GHz, viene utilizzata per inviare un segnale di attivazione verso il dispositivo intracranico 150 quando questo è in uno stato di stand-by o inattivo ed è necessario riportarlo nello stato attivo. In

proposito, lo stato di stand-by assunto dal dispositivo intracranico 150, che prevede un ricetrasmittitore 215 a 2,45GHz, garantisce un assorbimento molto più basso rispetto a trasmissioni a 400MHz.

Come visto in precedenza, la stazione radio base 600 effettua anche, tramite l'accoppiatore induttivo 690, la ricarica della batteria 219 del dispositivo intracranico 150, che può essere eseguita sia in ospedale che presso l'abitazione del paziente, anche senza l'ausilio del PC 800. A tale scopo, il paziente vantaggiosamente indossa, durante la ricarica, una cuffia dotata di superfici in velcro per l'ancoraggio ed il corretto posizionamento dell'accoppiatore induttivo 690 in corrispondenza del trasduttore magnetico 225. L'accoppiatore induttivo 690 è preferibilmente realizzato in gomma siliconica ed al suo interno trovano posto la bobina 630, un circuito 620 di pilotaggio della bobina controllato da un generatore 615 (preferibilmente nella banda ISM, più preferibilmente a 6,78 MHz), ed il fototransistor 625. L'inserimento di tutti questi componenti elettronici all'interno dell'accoppiatore induttivo 690 consente di evitare l'emissione di rumori elettromagnetici irradiati dal cavo 611 di collegamento tra accoppiatore induttivo 690 e stazione radio base 600. In tal modo, è sufficiente un sottile cavo elettrico 611 per consentire alla stazione radio base 600 di alimentare l'accoppiatore induttivo 690, per cui sul cavo elettrico 611 transitano solo segnali statici.

La stazione radio base 600 comprende inoltre un trasformatore 608 di isolamento dalla rete di alimentazione ed un convertitore AC/DC 609 utile all'alimentazione della stessa stazione radio base 600 ed dell'accoppiatore induttivo esterno 690. In particolare, l'energia prelevata da una presa 606 di corrente attraversa il trasformatore 608 di isolamento garantendo la sicurezza del paziente e degli operatori. Il convertitore AC/DC fornisce la tensione necessaria all'alimentazione dei circuiti elettronici e l'energia per pilotare la bobina 630 attraverso il circuito 620 di pilotaggio.

Vantaggiosamente, la stazione radio base 600 è in grado di comunicare direttamente con l'apparato portatile 400 sia per scaricare i dati memorizzati nella scheda di memoria di quest'ultimo, che per aggiornare il software eseguito dallo stesso apparato portatile 400.

Altre forme di realizzazione del sistema secondo l'invenzione possono prevedere che l'apparato portatile svolga almeno parte delle funzionalità della stazione radio base; in tal caso, l'apparato portatile può essere provvisto dei necessari componenti della stazione radio base (e.g., componenti per l'alimentazione alla rete elettrica, accoppiatore induttivo, interfaccia USB); quando tutte le funzionalità della stazione radio base sono svolte dall'apparato portatile, la stazione radio base può anche mancare.

Ulteriori forme di realizzazione del sistema secondo l'invenzione possono prevedere che il dispositivo impiantabile 150 non sia alimentato da una batteria ricaricabile, per cui il sistema non richiede la presenza di un accoppiatore induttivo per la ricarica.

I vantaggi offerti dal sistema secondo l'invenzione rispetto a quelli della tecnica anteriore sono numerosi.

Innanzitutto, tutti gli elettrodi 1100 della griglia 1000, realizzata con materiali biocompatibili che sfrutta la tecnologia dei circuiti stampati flessibili, sono connessi elettricamente ai circuiti elettronici di amplificazione del modulo elettronico 200 senza l'utilizzo di connettori (e.g. connettori maschio-femmina) grazie alla soluzione mista di un circuito stampato flessibile 900 accoppiato (e.g. innestato od inglobato) in un circuito stampato rigido 901 su cui è realizzato il modulo elettronico 200.

Ancora, la rilevazione dei segnali elettrocorticografici è eseguita sia su ogni singolo elettrodo di rilevazione rispetto a punti a tensione di riferimento presente su corrispondenti elettrodi di riferimento, distribuiti sulla griglia 1000, che in modalità differenziale (i.e. tra due elettrodi di rilevazione adiacenti). In particolare a tensione di riferimento può essere impostata ad un livello fisso o seguire il valor medio dei segnali afferenti al gruppo di

16 elettrodi in modo ridurre l'offset in continua.

Anche la stimolazione della corteccia celebrale può essere realizzata rispetto a punti di riferimento distribuiti sulla griglia ma anche tra due elettrodi adiacenti, e la relativa corrente di stimolazione può essere impressa in modalità simmetrica o asimmetrica. In particolare, durante lo stimolo è possibile monitorare l'effettiva corrente che circola sulla corteccia tra gli elettrodi interessati in modo da analizzare eventuali non linearità delle grandezze elettriche.

Inoltre, il dispositivo intracranico 150 consente di misurare la resistenza tra due elettrodi 1100 di rilevazione sia nelle prime fasi di impianto che durante il normale funzionamento; tale misura può essere eseguita sia in continua che in alternata.

La connessione a radiofrequenza tra il dispositivo intracranico 150 e la stazione radio base 600 avviene con potenze dei segnali trasmessi tali da non creare effetti biologici collaterali ed interferenze con altri sistemi radio.

Inoltre, il ricetrasmittitore 215 del dispositivo intracranico 150 può essere spento per limitare gli assorbimenti e non essere influenzato, ad esempio, durante esami radiologici, TAC o MRI. In ogni caso, può essere risvegliato con un comando inviato dalla stazione radio base 600 (attraverso un segnale radio, preferibilmente criptato). Anche i circuiti per la ricarica della batteria 219 possono essere disabilitati al fine di non essere influenzati durante gli esami radiologici, TAC o MRI.

Ancora, il ricetrasmittitore 215 implementa le funzionalità MAC sui dati trasmessi e ricevuti e compensa in tempo reale le onde stazionarie dell'antenna 216 in modo da massimizzare la potenza irradiata con il minimo di potenza impressa e migliorare così la qualità del canale radio.

Ulteriormente, l'apparato portatile 400, in caso di crisi, è in grado di eseguire la localizzazione del paziente tramite GPS ed inviare tale informazione verso il centro di assistenza, anche in modo automatico.

Inoltre, la presenza di un sensore 223 di movimento (e.g. MEMS) permette il monitoraggio della posizione, delle vibrazioni e delle accelerazioni (e.g. cadute) associate alla testa del paziente. Tali informazioni possono essere lette dal microprocessore 213 ad interrogazione oppure ad interrupt a seguito di una variazione della posizione della testa del paziente.

In quel che precede sono state descritte le preferite forme di realizzazione e sono state suggerite delle varianti della presente invenzione, ma è da intendersi che gli esperti del ramo potranno apportare modificazioni e cambiamenti senza con ciò uscire dal relativo ambito di protezione, come definito dalle rivendicazioni allegate.

Barzanò & Zanardo Roma S.p.A.

RIVENDICAZIONI

1. Sistema di acquisizione e monitoraggio di segnali bioelettrici provenienti dal cervello di un paziente, in particolare segnali elettroencefalografici e/o elettrocorticografici, comprendente:

- un dispositivo impiantabile (150) che include una pluralità (1000) di elettrodi (1100) di rilevazione di segnali bioelettrici connessi ad un modulo elettronico (200), alimentato da una batteria (219), collegato ad una antenna (216) di ricetrasmissione senza fili, ed
- un apparato portatile (400) provvisto di antenna (410) di ricezione senza fili, atto a ricevere segnali provenienti dall'antenna (216) del dispositivo impiantabile (150), e di supporto di memoria per la memorizzazione di dati ricevuti dal dispositivo impiantabile (150),

il sistema essendo caratterizzato dal fatto che detta pluralità (1000) di elettrodi (1100) di rilevazione è realizzata su un circuito stampato flessibile FPC (900) e che il modulo elettronico (200) è realizzato su un circuito stampato rigido (901), il circuito stampato flessibile FPC (900) essendo accoppiato al circuito stampato rigido (901) in modo tale che ogni elettrodo (1100) di rilevazione è singolarmente direttamente connesso elettricamente al modulo elettronico (200) tramite una rispettiva pista (115).

2. Sistema secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che il circuito stampato rigido (901) comprende una o più porzioni e che la connessione elettrica tra ogni elettrodo (1100) di rilevazione e modulo elettronico (200) comprende altresì un rispettivo foro metallizzato di collegamento che attraversa almeno parzialmente il circuito stampato rigido (901) ed il circuito stampato flessibile (900) in corrispondenza della rispettiva pista (115).

3. Sistema secondo la rivendicazione 1 o 2, caratterizzato dal fatto che l'antenna (216) del dispositivo impiantabile (150) è realizzata su un circuito stampato flessibile FPC (900) accoppiato al circuito stampato rigido (901), l'antenna (216) del dispositivo impiantabile (150) essendo prefe-

ribilmente un'antenna planare a microstriscia.

4. Sistema secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che il modulo elettronico (200) comprende uno o più stadi (1-128) di ingresso cui sono connessi detta pluralità (1000) di elettrodi (1100) di rilevazione, detti uno o più stadi (1-128) di ingresso essendo collegati, tramite mezzi di interfaccia (214), preferibilmente seriali, ad un microprocessore (213) di controllo del modulo elettronico (200), il microprocessore (213) essendo a sua volta collegato ad una unità (230) di memoria e ad un ricetrasmittitore (215), il ricetrasmittitore (215) essendo a sua volta collegato all'antenna (216) del dispositivo impiantabile (150), il ricetrasmittitore (215) essendo preferibilmente un ricetrasmittitore di tipo MAC che effettua ricetrasmmissione senza fili secondo specifiche MICS (Medical Implant Communication Service), gli elettrodi (1100) di rilevazione di detta pluralità (1000) essendo preferibilmente suddivisi in due o più gruppi ognuno dei quali è connesso ad un rispettivo stadio (1-128) di ingresso.

5. Sistema secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che il dispositivo impiantabile (150) include altresì una pluralità (1000) di elettrodi (1100) di riferimento realizzata sul circuito stampato flessibile FPC (900) della pluralità (1000) di elettrodi (1100) di rilevazione, ogni elettrodo (1100) di riferimento essendo singolarmente direttamente connesso elettricamente al modulo elettronico (200) tramite una rispettiva pista (115), il modulo elettronico (200) comprendendo mezzi di generazione di tensione per generare una o più tensioni di riferimento da applicare ad uno o più di detti elettrodi (1100) di riferimento, ogni elettrodo (1100) di riferimento essendo preferibilmente associato ad un rispettivo gruppo di elettrodi (1100) di rilevazione.

6. Sistema secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che il modulo elettronico (200) comprende altresì mezzi sensori (223) di movimento, preferibilmente comprendenti un acce-

lerometro MEMS.

7. Sistema secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che la batteria (219) di alimentazione del dispositivo impiantabile (150) è ricaricabile, e dal fatto che il sistema comprende altresì un accoppiatore induttivo (690) per la ricarica della batteria (219), il modulo elettronico (200) essendo collegato ad una bobina di un trasduttore magnetico (225), la bobina del trasduttore magnetico (225) essendo realizzata su un circuito stampato flessibile FPC (900) accoppiato al circuito stampato rigido (901), il trasduttore magnetico (225) essendo atto ad alimentare un controllore (222) di carica che genera una corrente di ricarica della batteria (219) quando una bobina (630) dell'accoppiatore induttivo (690) induce un campo elettromagnetico sulla bobina del trasduttore magnetico (225), l'accoppiatore induttivo (690) essendo controllato dall'apparato portatile (400) o da una stazione radio base (600), l'accoppiatore induttivo (690) essendo preferibilmente controllato tramite un microprocessore (607) collegato via cavo (611) ad un generatore (615) di controllo di un circuito (620) di pilotaggio della bobina (630), preferibilmente il trasduttore magnetico (225) comprendendo un LED infrarosso (221) e l'accoppiatore induttivo (690) comprendendo un fototransistor (625) per rilevare un allineamento della bobina (630) dell'accoppiatore induttivo (690) con la bobina del trasduttore magnetico (225), più preferibilmente il LED infrarosso (221) essendo posizionato in un centro della bobina del trasduttore magnetico (225) ed il fototransistor (625) essendo posizionato in un centro della bobina (630) dell'accoppiatore induttivo (690), il modulo elettronico (200) controllando il LED infrarosso (221), il fototransistor (625) essendo collegato all'apparato portatile (400) od alla stazione radio base (600), ancora più preferibilmente la bobina (630) dell'accoppiatore induttivo (690) essendo controllata in modo da generare un campo magnetico pilota finché il modulo elettronico (200) non rileva che detto campo magnetico pilota si accoppia con la bobina del trasduttore

re magnetico (225) e/o finché il fototransistor (625) non rileva un allineamento della bobina (630) dell'accoppiatore induttivo (690) con la bobina del trasduttore magnetico (225).

8. Sistema secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che l'apparato portatile (400) comprende:

- un display (460),
- una tastiera comprendente una pluralità di pulsanti (420, 430, 440, 450),
- mezzi di comunicazione cellulare, preferibilmente UMTS, per trasmettere dati in modo automatico o manuale a seguito di attivazione di un corrispondente pulsante,
- mezzi di localizzazione tramite rilevazione GPS e di trasmissione di una posizione rilevata in modo automatico o manuale a seguito di attivazione di un corrispondente pulsante,
- mezzi di segnalazione di allarmi tramite visualizzazione di messaggi sul display (460),
- mezzi di invio di una chiamata di allarme in modo automatico o manuale a seguito di attivazione di un corrispondente pulsante,
- mezzi di invio di un segnale di allarme al dispositivo impiantabile (150) a seguito di attivazione di un corrispondente pulsante,
- mezzi di ricezione e visualizzazione di messaggi da un centro di assistenza remoto,
- mezzi per eseguire test e telediagnosi a seguito di richieste ricevute da un centro di assistenza remoto.

9. Sistema secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che il modulo elettronico (200) comprende mezzi elettronici (213, 224, 209-212, 232) di generazione di uno o più segnali elettrici di stimolazione elettrica cerebrale su una o più coppie di elettrodi (1100), una o più caratteristiche di detti uno o più segnali elettrici di stimolazione elettrica cerebrale e/o dette una o più coppie di elettrodi (1100)

essendo controllate dall'apparato portatile (400) o da una stazione radio base (600), detti uno o più segnali elettrici di stimolazione elettrica cerebrale essendo preferibilmente treni d'onda aventi una o più caratteristiche controllabili selezionate dal gruppo comprendente duty cycle, ampiezza, e frequenza.

10. Sistema secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto di comprendere altresì una stazione radio base (600), provvista di una unità (610) di ricetrasmissione per la comunicazione con il dispositivo impiantabile (150), tramite l'antenna (216) di quest'ultimo, la stazione radio base (600) essendo in grado di controllare il dispositivo impiantabile (150), la stazione radio base (600) comprendendo mezzi (601, 602) di interfaccia, preferibilmente USB, per il collegamento con un computer (800), detta unità (610) di ricetrasmissione comprendendo preferibilmente un ricetrasmittitore (605) collegato ad una prima antenna (640) per ricetrasmissione con l'antenna (216) del dispositivo impiantabile (150) secondo specifiche MICS in una banda di frequenze ed una seconda antenna (650) per inviare all'antenna (216) del dispositivo impiantabile (150) un segnale ad una frequenza maggiore di detta banda di frequenze per attivare un funzionamento del dispositivo impiantabile (150).

11. Dispositivo impiantabile (150) per uso nel sistema di acquisizione e monitoraggio di segnali bioelettrici provenienti dal cervello di un paziente secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10, che include una pluralità (1000) di elettrodi (1100) di rilevazione di segnali bioelettrici connessi ad un modulo elettronico (200), alimentato da una batteria (219), collegato ad una antenna (216) di ricetrasmissione senza fili, caratterizzato dal fatto che detta pluralità (1000) di elettrodi (1100) di rilevazione è realizzata su un circuito stampato flessibile FPC (900) e che il modulo elettronico (200) è realizzato su un circuito stampato rigido (901), il circuito stampato flessibile FPC (900) essendo accoppiato al circuito stampato

rigido (901), ogni elettrodo (1100) di rilevazione essendo singolarmente direttamente connesso elettricamente al modulo elettronico (200) tramite una rispettiva pista (115).

12. Dispositivo secondo la rivendicazione 11, caratterizzato dal fatto che il circuito stampato rigido (901) comprende una o più porzioni e che la connessione elettrica tra ogni elettrodo (1100) di rilevazione e modulo elettronico (200) comprende altresì un rispettivo foro metallizzato di collegamento che attraversa almeno parzialmente il circuito stampato rigido (901) ed il circuito stampato flessibile (900) in corrispondenza della rispettiva pista (115).

13. Apparato portatile (400) per uso nel sistema di acquisizione e monitoraggio di segnali bioelettrici provenienti dal cervello di un paziente secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10, l'apparato portatile (400) comprendendo:

- un'antenna (410) di ricezione senza fili, atto a ricevere segnali provenienti dall'antenna (216) del dispositivo impiantabile (150), ed
- un supporto di memoria per la memorizzazione di dati ricevuti dal dispositivo impiantabile (150),

preferibilmente l'apparato portatile (400) comprendendo altresì:

- un display (460),
- una tastiera comprendente una pluralità di pulsanti (420, 430, 440, 450),
- mezzi di comunicazione cellulare, preferibilmente UMTS, per trasmettere dati in modo automatico o manuale a seguito di attivazione di un corrispondente pulsante,
- mezzi di localizzazione tramite rilevazione GPS e di trasmissione di una posizione rilevata in modo automatico o manuale a seguito di attivazione di un corrispondente pulsante,
- mezzi di segnalazione di allarmi tramite visualizzazione di messaggi sul display (460),

- mezzi di invio di una chiamata di allarme in modo automatico o manuale a seguito di attivazione di un corrispondente pulsante,
- mezzi di invio di un segnale di allarme al dispositivo impiantabile (150) a seguito di attivazione di un corrispondente pulsante,
- mezzi di ricezione e visualizzazione di messaggi da un centro di assistenza remoto,
- mezzi per eseguire test e telediagnosi a seguito di richieste ricevute da un centro di assistenza remoto.

14. Stazione radio base (600) per uso nel sistema di acquisizione e monitoraggio di segnali bioelettrici provenienti dal cervello di un paziente secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 7, 9 e 10, la stazione radio base (600) essendo provvista di una unità (610) di ricetrasmissione per la comunicazione con il dispositivo impiantabile (150), tramite l'antenna (216) di quest'ultimo, la stazione radio base (600) essendo in grado di controllare il dispositivo impiantabile (150), la stazione radio base (600) comprendendo mezzi (601, 602) di interfaccia, preferibilmente USB, per il collegamento con un computer (800), detta unità (610) di ricetrasmissione comprendendo preferibilmente un ricetrasmittitore (605) collegato ad una prima antenna (640) per ricetrasmissione con l'antenna (216) del dispositivo impiantabile (150) secondo specifiche MICS in una banda di frequenze ed una seconda antenna (650) per inviare all'antenna (216) del dispositivo impiantabile (150) un segnale ad una frequenza maggiore di detta banda di frequenze per attivare un funzionamento del dispositivo impiantabile (150).

15. Procedimento di acquisizione e monitoraggio di segnali bioelettrici provenienti dal cervello di un paziente, in particolare segnali elettroencefalografici e/o elettrocorticografici, caratterizzato dal fatto di essere eseguito mediante il sistema di acquisizione e monitoraggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10, e dal fatto di comprendere una modalità di acquisizione continua, in cui il dispositivo impiantabile (150)

trasmette all'apparato portatile (400) continuamente dati relativi a detti segnali bioelettrici acquisiti, ed una modalità di acquisizione ad evento, in cui il dispositivo impiantabile (150) trasmette all'apparato portatile (400) dati relativi a detti segnali bioelettrici solo quando il dispositivo impiantabile (150) riconosce, a partire da detti segnali bioelettrici, il verificarsi di una condizione critica, e/o solo quando riceve una richiesta dall'apparato portatile (400) e/o da una stazione radio base (600).

Barzanò & Zanardo Roma S.p.A.

CLAIMS

1. System for acquiring and monitoring bioelectrical signals coming from a patient's brain, in particular electroencephalographic and/or electrocorticographic signals, comprising:

- an implantable device (150) including a plurality (1000) of bioelectrical signal sensing electrodes (1100) connected to an electronic module (200), powered by a battery (219), connected to an antenna (216) for wireless transmission and reception, and
- a portable apparatus (400) provided with an antenna (410) for wireless reception, capable to receive signals coming from the antenna (216) of the implantable device (150), and with a memory medium for storing data received from the implantable device (150),

the system being characterised in that said plurality (1000) of sensing electrodes (1100) is made on a flexible printed circuit FPC (900) and in that the electronic module (200) is made on a rigid printed circuit (901), the flexible printed circuit FPC (900) being coupled to the rigid printed circuit (901) so that each sensing electrode (1100) is individually directly electrically connected to the electronic module (200) through a respective trace (115).

2. System according to claim 1, characterised in that the rigid printed circuit (901) comprises one or more portions and in that the electrical connection between each sensing electrode (1100) and electronic module (200) further comprises a respective connecting metallised hole at least partially crossing the rigid printed circuit (901) and the flexible printed circuit (900) in correspondence with the respective trace (115).

3. System according to claim 1 or 2, characterised in that the antenna (216) of the implantable device (150) is made on a flexible printed circuit FPC (900) coupled to the rigid printed circuit (901), the antenna (216) of the implantable device (150) being preferably a planar microstrip

antenna.

4. System according to any one of the preceding claims, characterised in that the electronic module (200) comprises one or more input stages (1-128) to which said plurality (1000) of sensing electrodes (1100) are connected, said one or more input stages (1-128) being connected to, through interface means (214), preferably serial interface means, to a microprocessor (213) controlling the electronic module (200), the microprocessor (213) being in turn connected to a memory unit (230) and a transceiver (215), the transceiver (215) being in turn connected to the antenna (216) of the implantable device (150), the transceiver (215) being preferably a MAC-type transceiver performing wireless transmission and reception according to MICS (Medical Implant Communication Service) specification, the sensing electrodes (1100) of said plurality (1000) being preferably subdivided into two or more groups each one of which is connected to a respective input stage (1-128).

5. System according to any one of the preceding claims, characterised in that the implantable device (150) further includes a plurality (1000) of reference electrodes (1100) made on the flexible printed circuit FPC (900) of the plurality (1000) of sensing electrodes (1100), each reference electrode (1100) being individually directly electrically connected to the electronic module (200) through a respective trace (115), the electronic module (200) comprising voltage generating means for generating one or more reference voltages to apply to one or more of said reference electrodes (1100), each reference electrode (1100) being preferably associated with a respective group of sensing electrodes (1100).

6. System according to any one of the preceding claims, characterised in that the electronic module (200) further comprises movement sensing means (223), preferably comprising a MEMS accelerometer.

7. System according to any one of the preceding claims, characterised in that the battery (219) powering the implantable device (150) is rechargeable, and in that the system further comprises an inductive coupler (690) for recharging the battery (219), the electronic module (200) being connected to a coil of a magnetic transducer (225), the coil of the magnetic transducer (225) being made on a flexible printed circuit FPC (900) coupled to the rigid printed circuit (901), the magnetic transducer (225) being capable to power a charge controller (222) that generates a current for recharging the battery (219) when a coil (630) of the inductive coupler (690) induces an electromagnetic field on the coil of the magnetic transducer (225), the inductive coupler (690) being controlled either by the portable apparatus (400) or by a base radio station (600), the inductive coupler (690) being preferably controlled through a microprocessor (607) connected by wire (611) to a generator (615) controlling a circuit (620) for driving the coil (630), preferably the magnetic transducer (225) comprising an infrared LED (221) and the inductive coupler (690) comprising a phototransistor (625) for sensing an alignment of the coil (630) of the inductive coupler (690) with the coil of the magnetic transducer (225), more preferably the infrared LED (221) being located in a centre of the coil of the magnetic transducer (225) and the phototransistor (625) being located in a centre of the coil (630) of the inductive coupler (690), the electronic module (200) controlling the infrared LED (221), the phototransistor (625) being connected to either the portable apparatus (400) or the base radio station (600), still more preferably the coil (630) of the inductive coupler (690) being controlled so as to generate a pilot magnetic field until the electronic module (200) senses that said pilot magnetic field couples to the coil of the magnetic transducer (225) and/or until the phototransistor (625) senses an alignment of the coil (630) of the inductive coupler (690) with the coil of the magnetic transducer (225).

8. System according to any one of the preceding claims, characterised in that the portable apparatus (400) comprises:

- a display (460),
- a keyboard comprising a plurality of keys (420, 430, 440, 450),
- cellular communication means, preferably UMTS cellular communication means, for transmitting data either automatically or in a manual way upon activation of a corresponding key,
- means for positioning through GPS detection and for transmitting a detected position either automatically or in a manual way upon activation of a corresponding key,
- means for alarm signalling by displaying messages on the display (460),
- means for sending an alarm call either automatically or in a manual way upon activation of a corresponding key,
- means for sending an alarm signal to the implantable device (150) upon activation of a corresponding key,
- means for receiving and displaying messages from a remote assistance centre,
- means for performing test and telediagnosis upon requests received from a remote assistance centre.

9. System according to any one of the preceding claims, characterised in that the electronic module (200) comprises electronic means (213, 224, 209-212, 232) for generating one or more electrical signals of electrical cerebral stimulation on one or more pairs of electrodes (1100), one or more features of said one or more electrical signals of electrical cerebral stimulation and/or said one or more pairs of electrodes (1100) being controlled by either the portable apparatus (400) or a base radio station (600), said one or more electrical signals of electrical cerebral stimulation being preferably wave trains having one or more controllable features selected from the group comprising duty cycle, amplitude, and

frequency.

10. System according to any one of the preceding claims, characterised in that it further comprises a base radio station (600), provided with a transceiver unit (610) for communicating with the implantable device (150), through the antenna (216) of the latter, the base radio station (600) being capable to control the implantable device (150), the base radio station (600) comprising interface means (601, 602), preferably USB interface means, for connecting to a computer (800), said transceiver unit (610) preferably comprising a transceiver (605) connected to a first antenna (640) for transmitting to and receiving from the antenna (216) of the implantable device (150) according to MICS specification in a frequency band and to a second antenna (650) for sending to the antenna (216) of the implantable device (150) a signal at a frequency higher than said frequency band for activating an operation of the implantable device (150).

11. Implantable device (150) for use in the system for acquiring and monitoring bioelectrical signals coming from a patient's brain according to any one of claims 1 to 10, that includes a plurality (1000) of bioelectrical signal sensing electrodes (1100) connected to an electronic module (200), powered by a battery (219), connected to an antenna (216) for wireless transmission and reception, characterised in that said plurality (1000) of sensing electrodes (1100) is made on a flexible printed circuit FPC (900) and in that the electronic module (200) is made on a rigid printed circuit (901), the flexible printed circuit FPC (900) being coupled to the rigid printed circuit (901), each sensing electrode (1100) being individually directly electrically connected to the electronic module (200) through a respective trace (115).

12. Device according to claim 11, characterised in that the rigid printed circuit (901) comprises one or more portions and in that the electrical connection between each sensing electrode (1100) and

electronic module (200) further comprises a respective connecting metallised hole at least partially crossing the rigid printed circuit (901) and the flexible printed circuit (900) in correspondence with the respective trace (115).

13. Portable apparatus (400) for use in the system for acquiring and monitoring bioelectrical signals coming from a patient's brain according to any one of claims 1 to 10, the portable apparatus (400) comprising:

- an antenna (410) for wireless reception, capable to receive signals coming from the antenna (216) of the implantable device (150), and
- a memory medium for storing data received from the implantable device (150),

preferably the portable apparatus (400) further comprising:

- a display (460),
- a keyboard comprising a plurality of keys (420, 430, 440, 450),
- cellular communication means, preferably UMTS cellular communication means, for transmitting data either automatically or in a manual way upon activation of a corresponding key,
- means for positioning through GPS detection and for transmitting a detected position either automatically or in a manual way upon activation of a corresponding key,
- means for alarm signalling by displaying messages on the display (460),
- means for sending an alarm call either automatically or in a manual way upon activation of a corresponding key,
- means for sending an alarm signal to the implantable device (150) upon activation of a corresponding key,
- means for receiving and displaying messages from a remote assistance centre,
- means for performing test and telediagnosis upon requests received from a remote assistance centre.

14. Base radio station (600) for use in the system for acquiring and monitoring bioelectrical signals coming from a patient's brain according to any one of claims 7, 9 and 10, the base radio station (600) being provided with a transceiver unit (610) for communicating with the implantable device (150), through the antenna (216) of the latter, the base radio station (600) being capable to control the implantable device (150), the base radio station (600) comprising interface means (601, 602), preferably USB interface means, for connecting to a computer (800), said transceiver unit (610) preferably comprising a transceiver (605) connected to a first antenna (640) for transmitting to and receiving from the antenna (216) of the implantable device (150) according to MICS specification in a frequency band and to a second antenna (650) for sending to the antenna (216) of the implantable device (150) a signal at a frequency higher than said frequency band for activating an operation of the implantable device (150).

15. Process for acquiring and monitoring bioelectrical signals coming from a patient's brain, in particular electroencephalographic and/or electrocorticographic signals, characterised in that it is performed through the acquiring and monitoring system according to any one of claims 1 to 10, and in that it comprises a continuous acquisition mode, wherein the implantable device (150) continuously transmits to the portable apparatus (400) data related to said acquired bioelectrical signals, and an acquisition mode upon events, wherein the implantable device (150) transmits to the portable apparatus (400) data related to said bioelectrical signals only when the implantable device (150) recognises, starting from said bioelectrical signals, the occurrence of a critical condition, and/or only when it receives a request from the portable apparatus (400) and/or from a base radio station (600).

Barzanò & Zanardo Roma S.p.A.

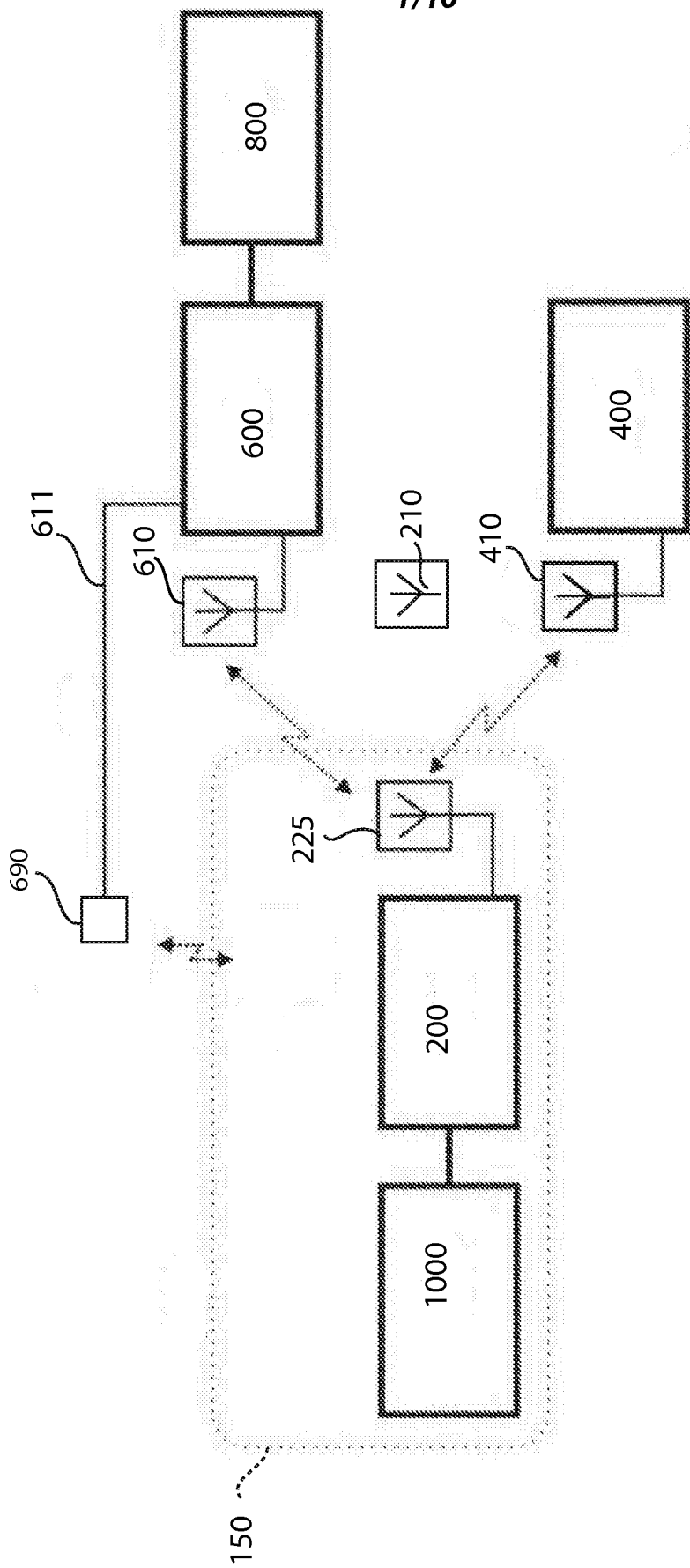


Fig.1

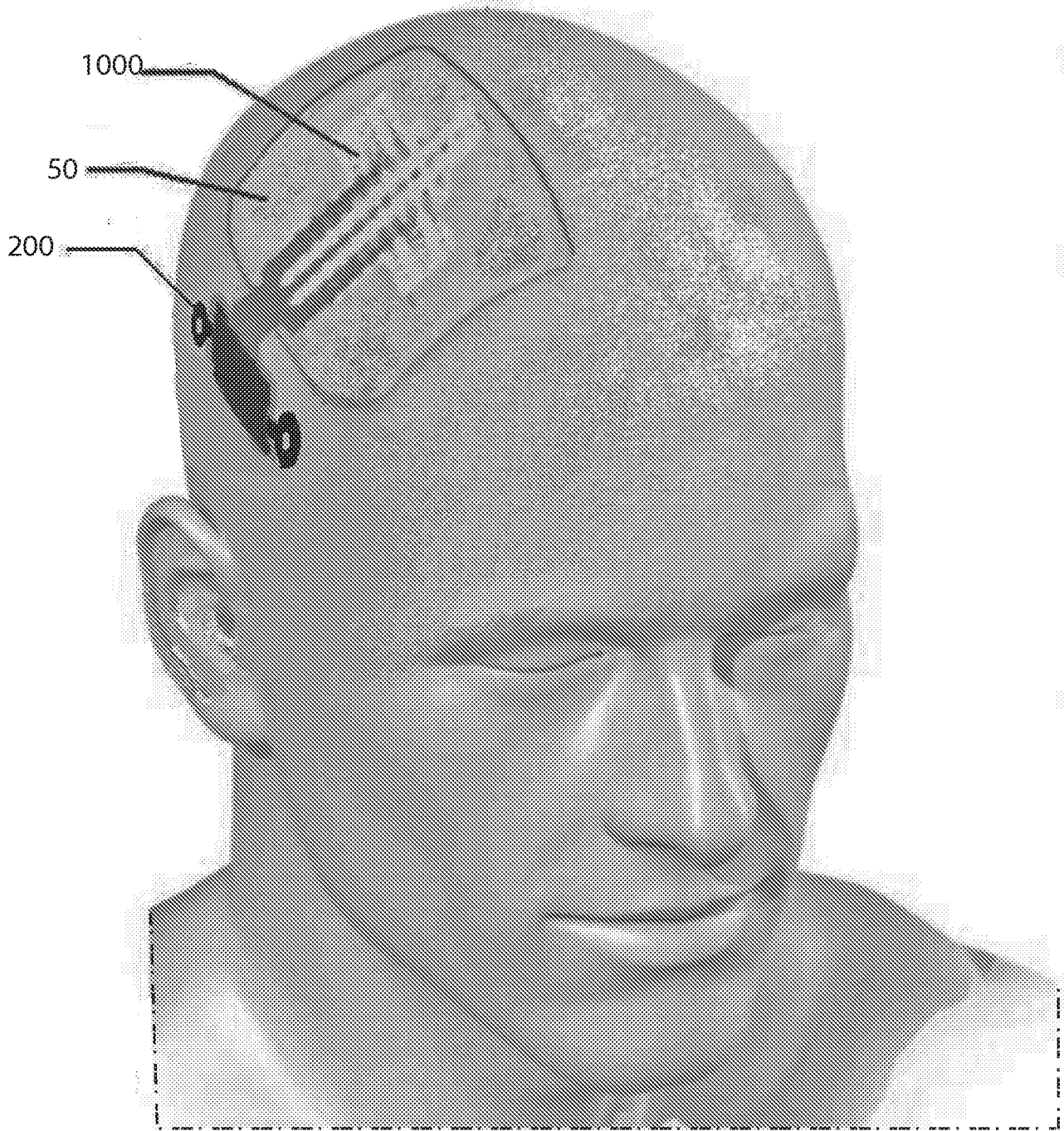


Fig.2

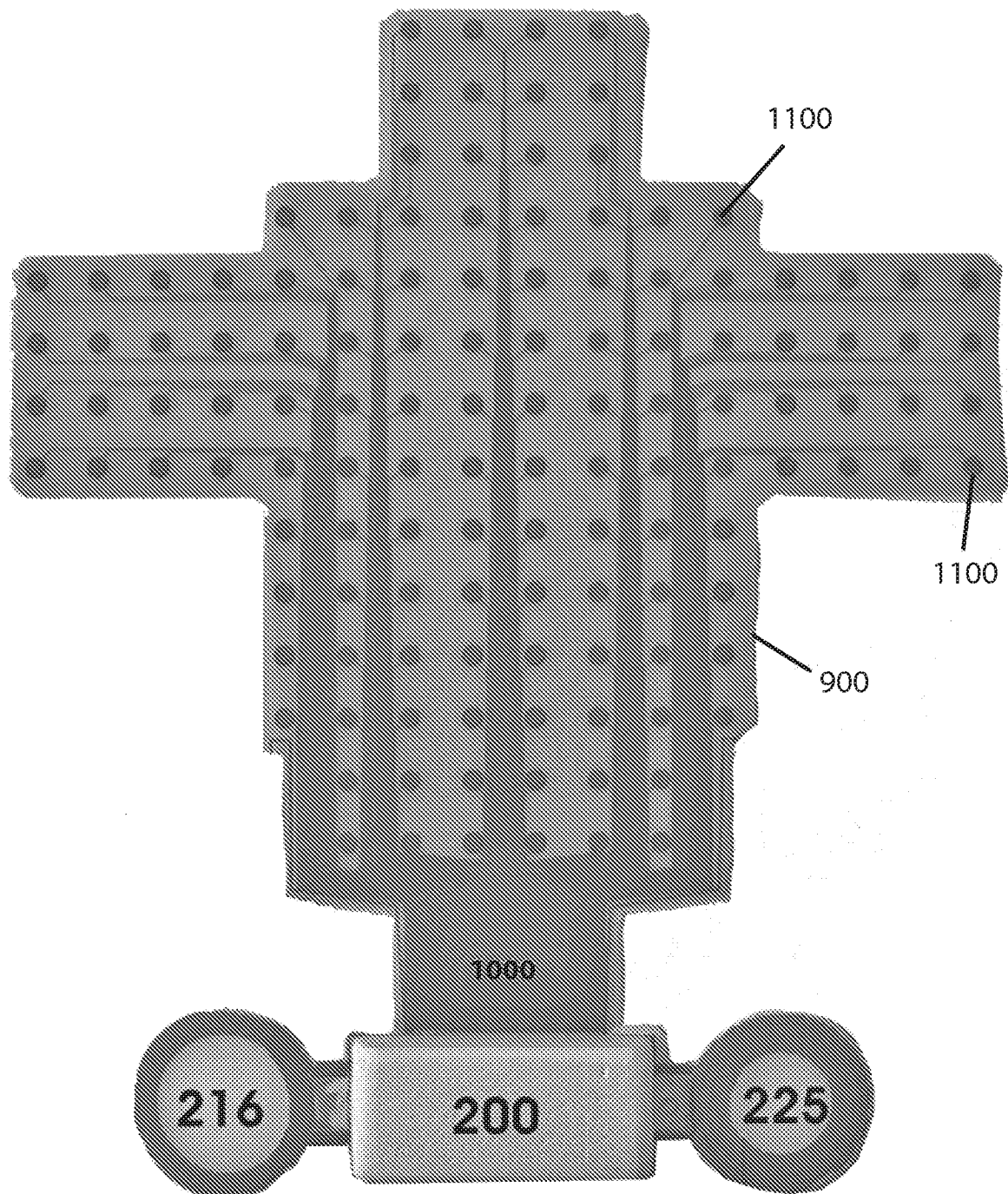


Fig.3a

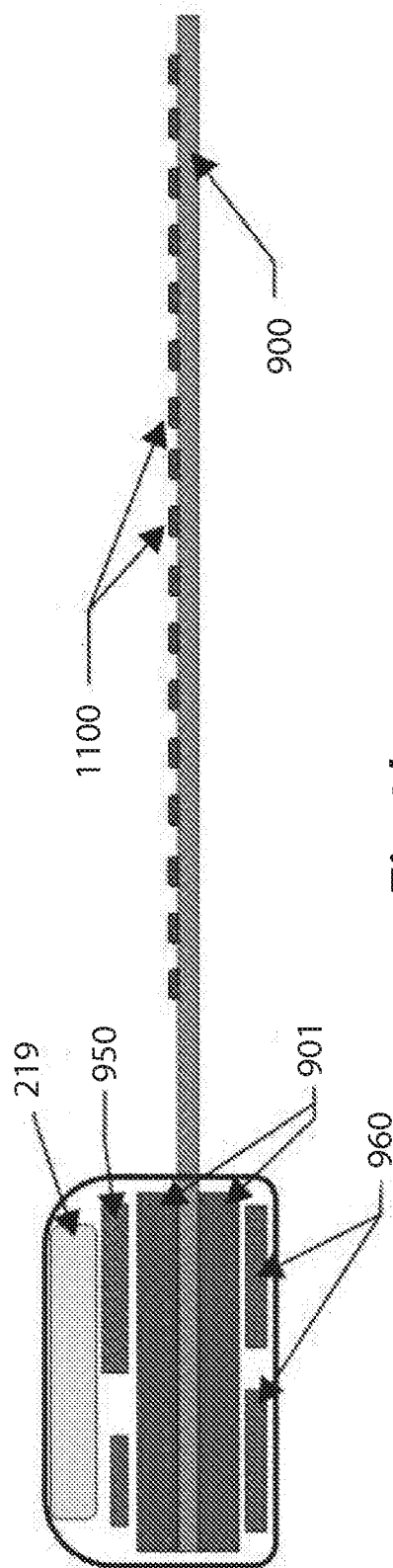
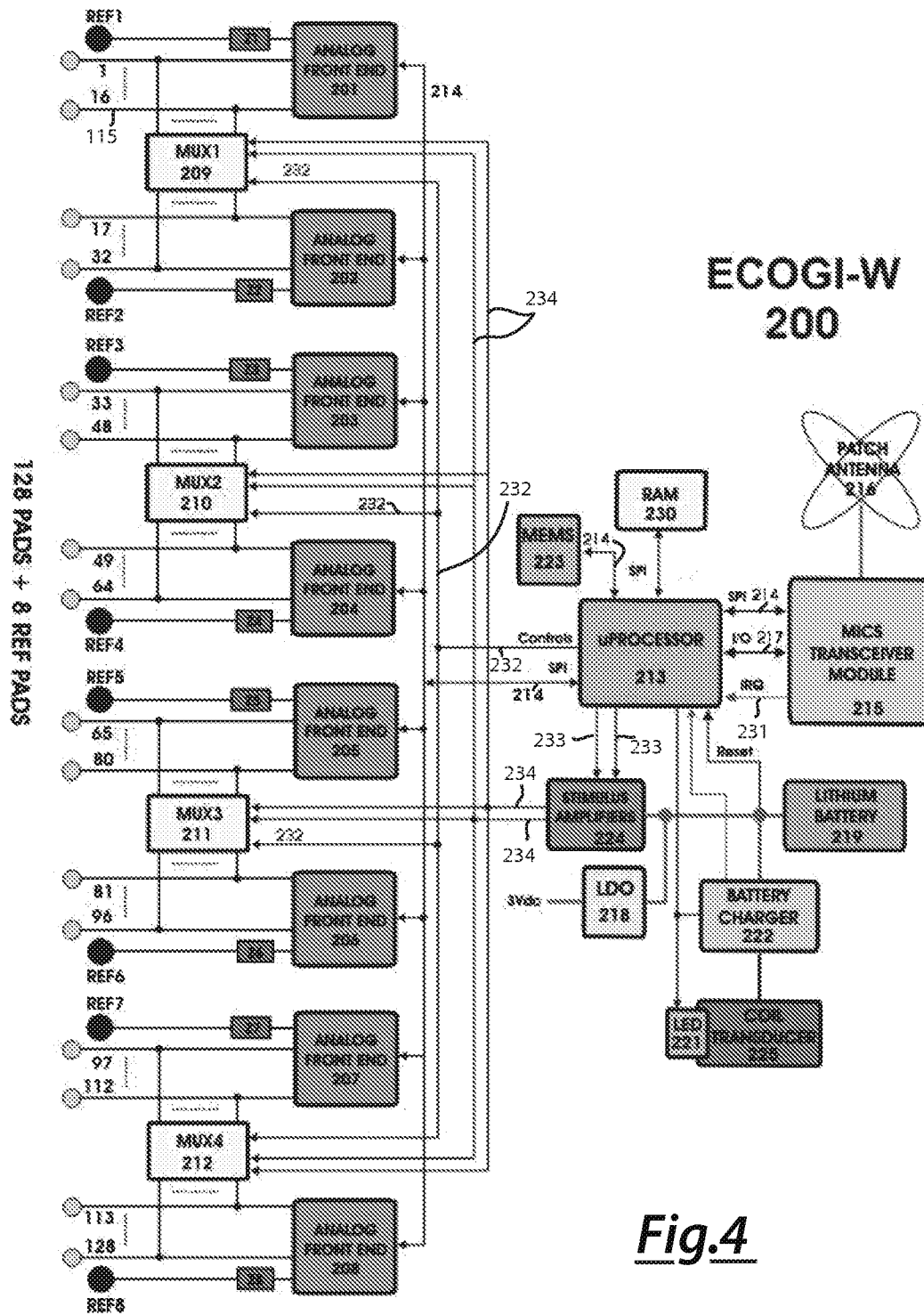


Fig.3b

**Fig.4**

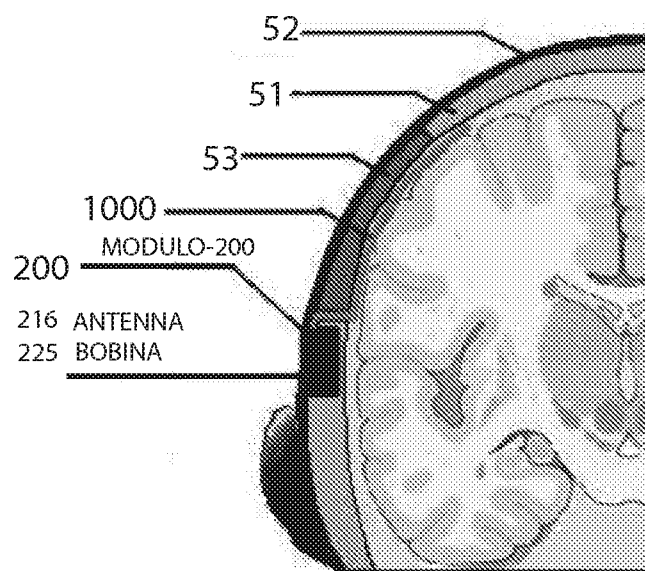
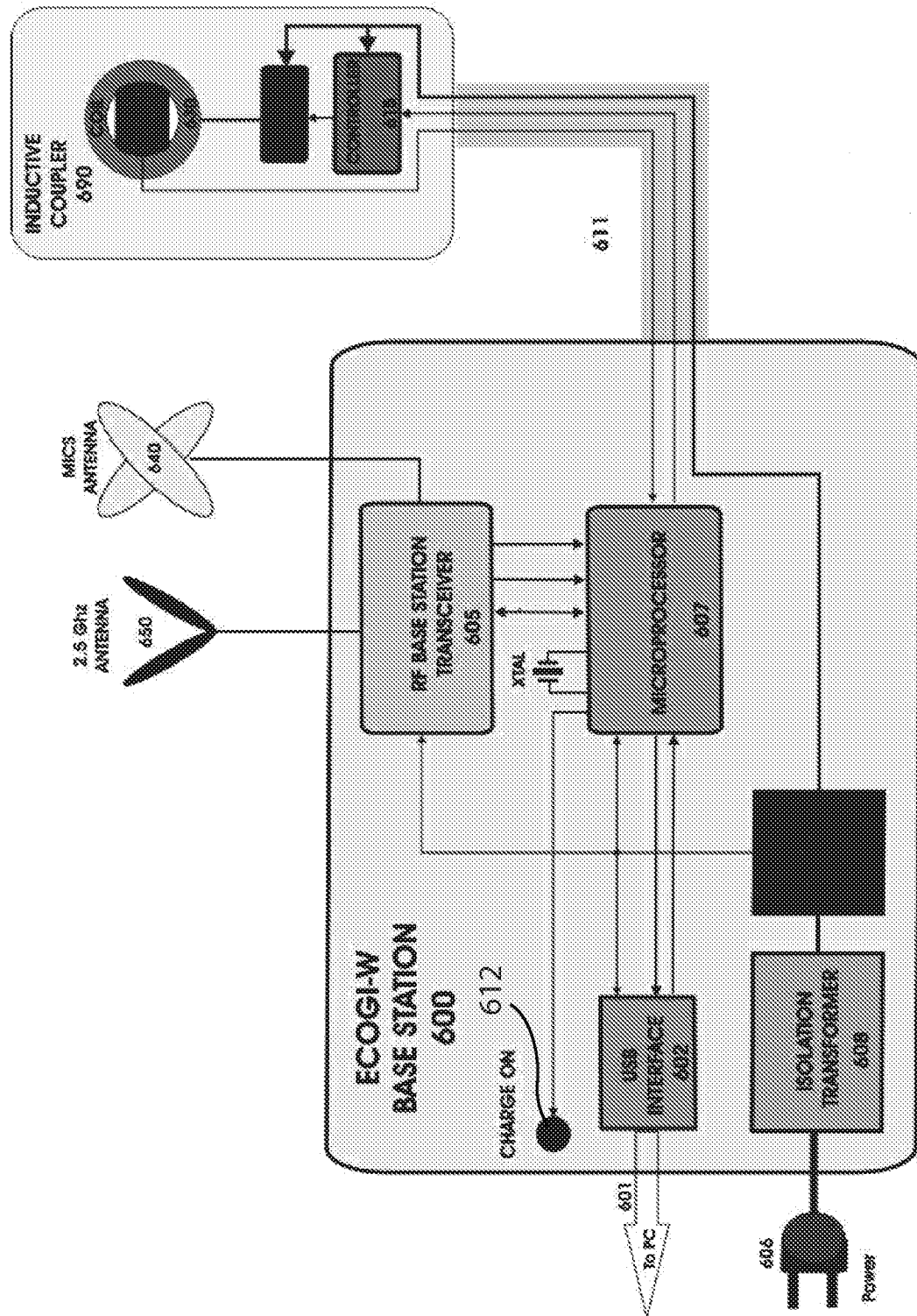


Fig.5

Fig.6

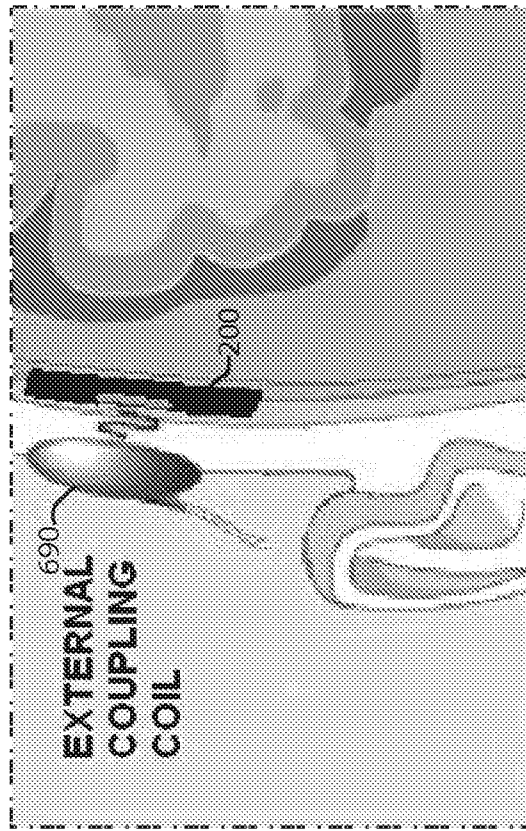


Fig. 7

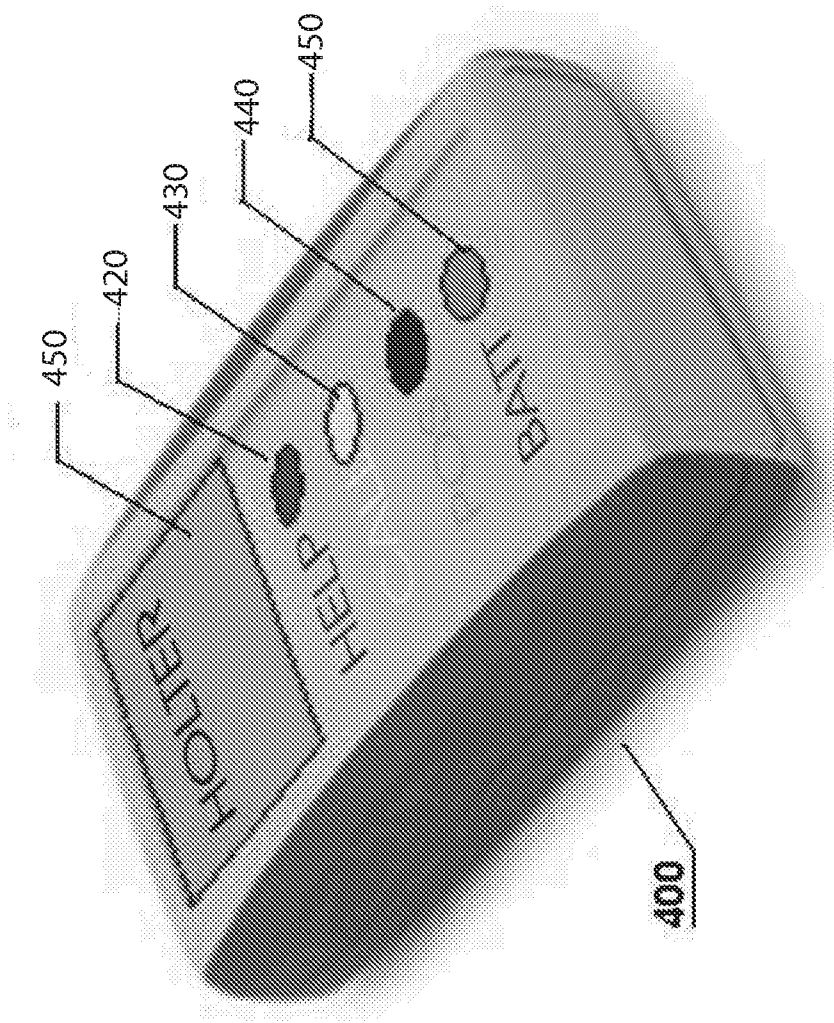


Fig.8

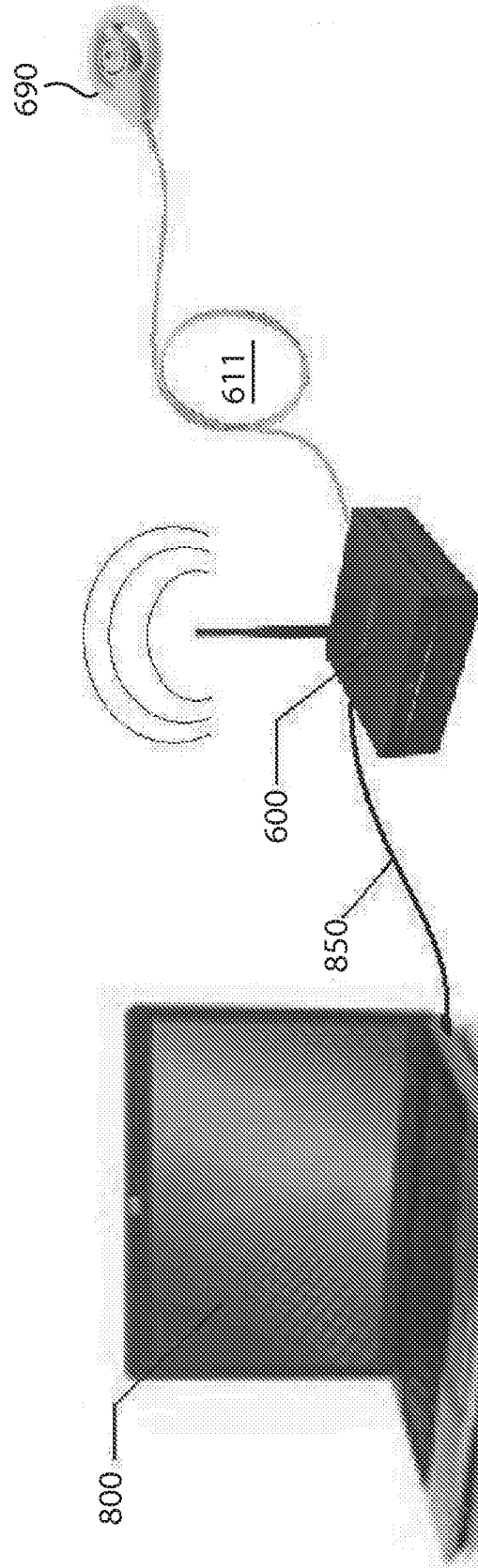


Fig.9