

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 966 511**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36 (2006.01)

A61B 5/24 (2011.01)

A61B 5/00 (2006.01)

A61N 1/05 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2019 PCT/AU2019/051151**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2020 WO20082118**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2019 E 19876581 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2023 EP 3870274**

54 Título: **Dispositivo para estimulación neural controlada**

30 Prioridad:

23.10.2018 AU 2018904011

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

22.04.2024

73 Titular/es:

**SALUDA MEDICAL PTY LTD (100.0%)
Level 1, 407 Pacific Highway
Artarmon, New South Wales 2064, AU**

72 Inventor/es:

**PARKER, JOHN LOUIS y
GORMAN, ROBERT BRUCE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 966 511 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo para estimulación neural controlada

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a la aplicación de estímulos neurales eléctricos para dar origen a un potencial de acción compuesto sobre un nervio y, en particular, la presente invención se refiere a la configuración de un estímulo para provocar de forma controlable un potencial de acción compuesto que tiene una morfología esperada.

Antecedentes de la invención

10 Existe una variedad de situaciones en las que es deseable aplicar estímulos neurales para dar origen a un potencial de acción compuesto (CAP). Por ejemplo, la neuromodulación se usa para tratar una variedad de trastornos que incluyen el dolor crónico, la enfermedad de Parkinson y la migraña. Un sistema de neuromodulación aplica un impulso eléctrico al tejido para generar un efecto terapéutico. Cuando se usa para aliviar el dolor crónico, el impulso eléctrico se aplica a la columna posterior (DC) de la médula espinal, denominado estimulación de la médula espinal (SCS). Los sistemas de neuromodulación típicamente comprenden un generador de impulsos eléctricos implantado y una fuente de alimentación tal como una batería que puede ser recargable por transferencia inductiva transcutánea. Se conecta una matriz de electrodos al generador de impulsos y se sitúa en el espacio epidural posterior encima de la columna posterior. Un impulso eléctrico aplicado a la columna posterior por un electrodo provoca la despolarización de las neuronas y la generación de potenciales de acción que se propagan. Las fibras que se estimulan de esta manera inhiben la transmisión del dolor desde ese segmento de la médula espinal al cerebro. Para mantener los efectos de alivio del dolor, se aplican estímulos de forma sustancialmente continua, por ejemplo, a una frecuencia en el intervalo de 50-100 Hz.

15 La neuromodulación también se puede usar para estimular fibras eferentes, por ejemplo, para inducir funciones motoras. En general, el estímulo eléctrico generado en un sistema de neuromodulación desencadena un potencial de acción neural que, a continuación, tiene un efecto inhibitorio o bien excitador. Los efectos inhibitorios se pueden usar para modular un proceso no deseado, tal como la transmisión del dolor, o para provocar un efecto deseado, tal como la contracción de un músculo.

20 Existe una variedad de circunstancias en las que es deseable obtener una medición eléctrica de un potencial de acción compuesto (CAP) suscitado en una vía neural por un estímulo eléctrico aplicado a la vía neural. Sin embargo, esto puede ser una tarea difícil ya que una señal CAP observada típicamente tendrá una amplitud máxima de unas pocas decenas de microvoltios o menos, mientras que un estímulo aplicado para suscitar el CAP es típicamente de varios voltios. Un artefacto de electrodo normalmente resulta del estímulo y se manifiesta como una salida decreciente de varios milivoltios o cientos de microvoltios durante el tiempo en que se produce el CAP, lo que presenta un obstáculo significativo para aislar el CAP de interés, mucho más pequeño. Como la respuesta neural puede ser contemporánea con el estímulo y/o el artefacto de estímulo, las mediciones de CAP presentan un desafío difícil en el diseño de implantes. En la práctica, muchos aspectos no ideales de un circuito dan lugar a artefactos y, como en su mayoría tienen una característica exponencial decreciente que puede ser de polaridad positiva o bien negativa, la identificación y eliminación de las fuentes de artefactos puede ser laboriosa. Se han propuesto una serie de enfoques para registrar un CAP, incluyendo los de King (patente de EE. UU. nº 5.913.882), Nygard (patente de EE. UU. nº 5.785.651), Daly (solicitud de patente de EE. UU. nº 2007/0225767) y el presente solicitante (patente de EE. UU. nº 9.386.934). El documento US 2007/0225765 divulga una técnica para ajustar el lugar de excitación de tejido eléctricamente excitable con impulsos emparejados.

25 Las respuestas suscitadas son menos difíciles de detectar cuando aparecen más tarde que el artefacto, o cuando la proporción señal-ruido es suficientemente alta. El artefacto a menudo se restringe a un tiempo de 1 - 2 ms después del estímulo y así, siempre que se detecte la respuesta neural después de esta franja de tiempo, se pueden obtener datos. Este es el caso de la monitorización quirúrgica, donde existen grandes distancias entre los electrodos de estimulación y de registro, de modo que el tiempo de propagación de respuesta neural desde el sitio de estímulo hasta los electrodos de registro supera los 2 ms. Sin embargo, para caracterizar las respuestas suscitadas por un único implante, tal como las respuestas de las columnas posteriores a la SCS, por ejemplo, se requieren altas corrientes de estimulación y una estrecha proximidad entre los electrodos y, por lo tanto, el proceso de medición debe superar directamente los artefactos contemporáneos, lo que exacerba en gran medida la dificultad de medición neural.

30 Pueden surgir consideraciones similares en la estimulación cerebral profunda, donde puede ser deseable estimular una estructura neural y medir inmediatamente el potencial de acción compuesto suscitado producido en esa estructura antes de que la respuesta neural se propague a otras partes del cerebro. El artefacto sigue siendo un obstáculo significativo para la medición de las respuestas neurales próximas a la localización del estímulo, con la consecuencia de que la mayoría, si no todos, los implantes de neuroestimulación convencionales, que son necesariamente dispositivos compactos, no toman ninguna medida en absoluto de las respuestas neurales suscitadas por los estímulos del implante.

35 Cualquier análisis de documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos o similares que se hayan incluido en la presente memoria descriptiva tiene únicamente el propósito de proporcionar un contexto para la presente invención.

No se ha de considerar como una admisión de que alguno o todos estos asuntos forman parte de la base de la técnica anterior o eran conocimiento general común en el campo pertinente para la presente invención como existía antes de la fecha de prioridad de cada reivindicación de esta solicitud.

5 A lo largo de esta memoria descriptiva, se entenderá que la palabra "comprende", o variaciones tales como "comprendiendo" o "que comprende", implica la inclusión de un elemento, número entero o etapa indicado, o grupo de elementos, números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o etapas.

10 En esta memoria descriptiva, una declaración de que un elemento puede ser "al menos uno de" una lista de opciones se ha de entender como que el elemento puede ser una cualquiera de las opciones enumeradas, o puede ser cualquier combinación de dos o más de las opciones enumeradas.

Sumario de la invención

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Los aspectos, modos de realización y ejemplos divulgados en el presente documento que no se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forman parte de la invención y se proporcionan simplemente con propósitos ilustrativos.

15 De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo de neuroestimulación que comprende:

al menos tres electrodos de estimulación configurados para suministrar un estímulo eléctrico al tejido neural; y

20 una unidad de control configurada para suministrar una primera fase de estímulo en la que un primer electrodo de estímulo suministra un componente de estímulo supraumbral, devuelto por al menos otros dos de los electrodos de estimulación, configurada además la unidad de control para suministrar al menos una segunda fase de estímulo en la que al menos dos de los electrodos de estímulo suministran un componente de estímulo subumbral, devuelto por el primer electrodo de estímulo.

De acuerdo con un ejemplo que no está cubierto por la materia objeto de las reivindicaciones, se proporciona un procedimiento de neuroestimulación, comprendiendo el procedimiento:

25 suministrar un estímulo eléctrico al tejido neural usando al menos tres electrodos de estimulación, comprendiendo el estímulo eléctrico una primera fase de estímulo en la que un primer electrodo de estímulo suministra un componente de estímulo supraumbral devuelto por al menos otros dos de los electrodos de estimulación, y el estímulo eléctrico que comprende además al menos una segunda fase de estímulo en la que al menos dos de los electrodos de estímulo suministran un componente de estímulo subumbral, devuelto por el primer electrodo de estímulo.

30 De acuerdo con otro ejemplo que no está cubierto por la materia objeto de las reivindicaciones, se proporciona un producto de programa informático que comprende medios de código de programa informático para hacer que un neuroestimulador ejecute un procedimiento para neuroestimulación, comprendiendo el producto de programa informático medios de código de programa informático para llevar a cabo el procedimiento del segundo aspecto.

35 Típicamente, el componente de estímulo supraumbral será una fase de estímulo catódico dentro del significado convencional dado a esta nomenclatura en el campo de la neuroestimulación. En muchas aplicaciones de neuroestimulación, un umbral de estimulación catódica es menor que un umbral de estimulación anódica, de modo que un estímulo catódico a una amplitud dada puede suscitar una respuesta que un estímulo anódico de igual amplitud y duración no suscita. Sin embargo, no se ha de entender que la presente invención está limitada por esta teoría y se ha de entender que en algunos modos de realización el componente de estímulo supraumbral puede ser una fase de estímulo anódico, por ejemplo, si se da el caso de que una determinada aplicación de neuroestimulación funciona en un entorno que tiene un umbral de estímulo anódico menor que el umbral de estímulo catódico, o incluso si se da el caso de que se aplica una nomenclatura alternativa a los términos ánodo y cátodo en modos o campos de estímulo particulares. En consecuencia, las referencias en el presente documento a un componente de estímulo catódico supraumbral se ha de entender que son aplicables a un componente de estímulo supraumbral anódico en dichos modos de realización alternativos, si corresponde.

45 Los modos de realización preferentes de la invención comprenden al menos tres fases, suministradas por al menos tres electrodos y configuradas de modo que solo un componente de estímulo de un electrodo en una de las fases sea un componente de estímulo catódico supraumbral. Dichos modos de realización reconocen que existen mayores oportunidades para mantener todos los componentes de estímulo distintos del componente de estímulo catódico supraumbral por debajo de un umbral de estímulo, cuando se utilizan tres o más fases de estímulo. Por ejemplo, los componentes de estímulo de corriente de retorno y los componentes de estímulo de equilibrio de carga se pueden distribuir en un mayor número de fases en dichos modos de realización y, por tanto, pueden adoptar amplitudes reducidas en cada una de dichas fases.

55 El componente de estímulo catódico supraumbral se suministra preferentemente en una fase final del estímulo, tal como durante la segunda fase de un estímulo bifásico. Dichos modos de realización proporcionan la mayor separación

5 espaciotemporal del estímulo desde un inicio de ECAP, permitiendo, por tanto, que la medición de ECAP se produzca antes sin saturación por el estímulo o artefacto de estímulo. En dichos modos de realización cabe destacar que la despolarización parcial de primera fase puede alterar el potencial de membrana y afectar el reclutamiento por el componente de estímulo catódico en la segunda fase; sin embargo, esto se puede resolver por un control de amplitud de estímulo adecuado. Sin embargo, modos de realización alternativos dentro del alcance de la presente invención pueden suministrar el estímulo catódico supraumbral en una primera fase, una penúltima fase u otra fase no final del estímulo. Por ejemplo, para estímulos trifásicos, el componente de estímulo catódico supraumbral se suministra típicamente en una segunda fase de las tres fases.

10 Algunos modos de realización pueden utilizar tres electrodos de estímulo para suministrar estimulación tripolar. Otros modos de realización pueden utilizar cuatro electrodos de estímulo para suministrar estimulación cuadrupolar. Por ejemplo, se puede suministrar estimulación cuadrupolar desplazada con lo que el componente de estímulo supraumbral se suministra por un electrodo y se devuelve por tres electrodos. Otros modos de realización pueden utilizar cinco o más electrodos de estímulo para suministrar estimulación pentapolar o para suministrar estímulos desde un mayor número de polos de electrodo. Algunos modos de realización pueden seleccionar de forma adaptativa el número de electrodos de estímulo para buscar qué configuración de una tripolar, cuadrupolar, pentapolar, etc., minimiza mejor la segunda estimulación de cátodo, cambiando entre dichos modos de estimulación.

15 La corriente transmitida por el primer electrodo de estímulo, en algunos modos de realización, se puede dividir por igual entre los dos o más de otros electrodos de estímulo. Por ejemplo, en el caso de estimulación tripolar que tiene dos electrodos de retorno, cada electrodo de retorno puede transportar un 50 % de la corriente suministrada por el primer electrodo de estímulo. De forma alternativa, la corriente transmitida por el primer electrodo de estímulo se puede dividir de forma desigual entre los dos o más de otros electrodos de estímulo mientras se mantiene cada uno a un nivel subumbral y, por ejemplo, dichas corrientes desiguales se pueden configurar para adoptar una desigualdad que minimice el artefacto de estímulo de acuerdo con las enseñanzas de la publicación de solicitud de patente internacional del presente solicitante nº WO 2017/219096, de la que se incorpora su contenido en el presente documento por referencia.

20 La corriente transportada por cada electrodo de estímulo respectivo se puede controlar proporcionando una fuente de corriente respectiva para cada electrodo configurada para conducir la corriente deseada a través de ese electrodo respectivo en cada fase del estímulo. De forma alternativa, se puede proporcionar una fuente de corriente respectiva entre pares contiguos de electrodos de estímulo para efectuar una conducción diferencial de la corriente deseada a través de cada electrodo. Dichos modos de realización pueden ser en particular aplicables cuando se requiere un reparto desigual de corriente entre los electrodos de estímulo. De forma alternativa, uno o más de los electrodos de estímulo pueden estar conectados a tierra para que sirvan como electrodo de retorno pasivo, por ejemplo.

25 El primer electrodo de estímulo en algunos modos de realización se interpone entre los dos o más de otros electrodos, por ejemplo, sobre una serie de cables epidurales.

30 En modos de realización alternativos, el primer electrodo de estímulo se puede situar a un lado de ambos o de todos los electrodos de retorno. Dichos modos de realización reconocen que es deseable registrar un ECAP lo más cerca posible del sitio de estimulación, antes de que los efectos de propagación de ECAP de una respuesta compuesta provoquen dispersión y reducción de amplitud de la respuesta neural inicial. En dichos modos de realización, los componentes de estímulo de electrodo de retorno se pueden mantener a un nivel igual o al menos a un nivel subumbral respectivo accionando cada electrodo de retorno con una fuente de corriente respectiva.

35 Los modos de realización de la invención pueden comprender además electrodos de registro y circuito de medición, configurados para obtener uno o más registros de una respuesta neural suscitada por el estímulo. En algunos de dichos modos de realización, el uno o más registros de la respuesta neural se evalúan para identificar si se está produciendo una segunda estimulación de cátodo. Por ejemplo, la detección de segunda estimulación de cátodo se puede efectuar aplicando estímulos de amplitud constante pero que tienen un espacio(s) de interfase distinto(s), observando los ECAP suscitados por cada uno de dichos estímulos y comparando la morfología de cada uno de dichos ECAP observados en busca de indicios de segunda estimulación de cátodo. Adicionalmente o de forma alternativa, la detección de segunda estimulación de cátodo se puede efectuar aplicando estímulos de amplitud constante pero que tengan secuenciación de fase de estímulo distinta, tal como que tengan selección alterna de suministro de fase ya sea el cátodo primero o el ánodo primero. Nuevamente, en dichos modos de realización, se pueden observar los ECAP suscitados por cada uno de dichos estímulos y comparar su morfología para detectar cualquier indicio de segunda estimulación de cátodo.

40 En modos de realización en los que se proporciona detección de segunda estimulación de cátodo, el resultado de dicha detección se usa preferentemente para ajustar el paradigma de estímulo para buscar la prevención o reducción de la segunda estimulación de cátodo cuando se detecta. Por tanto, los modos de realización preferentes de la invención proporcionan además control de retroalimentación del componente de estímulo supraumbral, el control de retroalimentación configurado para evaluar repetida o continuamente uno o más registros de un potencial de acción compuesto resultante de un estímulo precedente y para refinar el estímulo que incluye el componente de estímulo supraumbral para buscar mantener el reclutamiento neural solo desde el componente de estímulo supraumbral.

Los modos de realización de la invención pueden utilizar cualquier detector de ECAP adecuado para evaluar los registros neurales para evaluar el reclutamiento, tal como un detector de vector de ECAP. El detector de vector puede, por ejemplo, utilizar una plantilla de filtro emparejado de cuatro o cinco lóbulos de acuerdo con las enseñanzas de la publicación de patente internacional del presente solicitante n° WO 2015/074121, de la que se incorpora su contenido en el presente documento por referencia. Los modos de realización en particular preferentes pueden aplicar un estímulo de acuerdo con la presente invención, detectar una respuesta suscitada usando un detector de vector de ECAP y usar la salida del detector para controlar un bucle de retroalimentación de estimulación.

Si bien los requisitos de seguridad imponen restricciones en la configuración de estímulo, cabe destacar que en algunos modos de realización de la invención el estímulo por sí mismo podría no tener una carga estrictamente equilibrada, y la diferencia de carga neta se puede recuperar por medios alternativos tales como recuperar pasivamente la carga poniendo en cortocircuito uno o más electrodos a tierra en los momentos apropiados.

Algunos modos de realización de la invención pueden proporcionar una determinación automatizada de amplitud de estímulo, aplicando ocasionalmente estímulos en amplitudes subumbral y supraumbral y observando respuestas ECAP suscitadas, determinando a partir de ahí un umbral de amplitud de estímulo en el que se suscitan primero las respuestas ECAP, y estableciendo la amplitud de estímulo terapéutico en curso como un múltiplo del umbral de amplitud de estímulo. El multiplicador se puede determinar en el momento de la adaptación del dispositivo de paciente a paciente. De forma alternativa, el multiplicador se puede seleccionar para que adopte un valor en el intervalo de 1,05 a 1,8, más preferentemente en el intervalo de 1,1 a 1,4, más preferentemente en el intervalo de 1,15 a 1,25, más preferentemente 1,2 o aproximadamente 1,2. Dichos modos de realización reconocen que las observaciones clínicas por el presente solicitante han revelado que una amplitud de estímulo tripolar preferente por los pacientes es a menudo alrededor de 1,2 veces el umbral de estímulo para ese paciente.

Breve descripción de los dibujos

Ahora se describirá un ejemplo de la invención con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- la Fig. 1 ilustra esquemáticamente un estimulador de médula espinal implantado;
- la Fig. 2 es un diagrama de bloques del neuroestimulador implantado;
- la Fig. 3 es un esquema que ilustra la interacción del estimulador implantado con un nervio;
- la Fig. 4A ilustra el perfil de una corriente de estímulo bipolar bifásica de la técnica anterior a lo largo del tiempo, las Figs. 4B y 4C ilustran el suministro de cada fase de estímulo a un nervio, y la Fig. 4D ilustra las formas de onda de electrodo respectivas;
- las Figs. 5A y 5B ilustran un modo de realización de la presente invención que utiliza estimulación tripolar bifásica;
- la Fig. 6 ilustra algunos parámetros de morfología de ECAP mejorados por el modo de realización de las Figs. 5A y 5B;
- la Fig. 7 ilustra un modo de realización de la invención que utiliza una primera disposición de fuentes de corriente para excitar la disposición de electrodos de estímulo tripolar de acuerdo con un modo de realización de la invención.
- La Fig. 8 ilustra otro modo de realización de la invención que utiliza una segunda disposición de fuentes de corriente para excitar la disposición de electrodos de estímulo tripolar de acuerdo con otro modo de realización de la invención.
- La Fig. 9 ilustra otro modo de realización de la invención que utiliza aún otra disposición de fuentes de corriente para excitar la disposición de electrodos de estímulo tripolar de acuerdo con aún otro modo de realización de la invención.
- Las Figs. 10A y 10B ilustran la desalineación de los electrodos con el eje de propagación del potencial de acción.
- La Fig. 11A ilustra el área de polarización y el área de despolarización parcial de un nervio, provocada por una primera fase de un estímulo, y la Fig. 11B ilustra las áreas adicionales de polarización que dan como resultado una segunda fase de estímulo;
- la Fig. 12 ilustra además el problema del crecimiento de ECAP no lineal provocado por múltiples sitios y tiempos de estímulo en la estimulación bipolar bifásica convencional.
- La Fig. 13 ilustra un procedimiento para detectar la existencia de una segunda estimulación de cátodo; y
- la Fig. 14 ilustra otro modo de realización de la presente invención que proporciona además la optimización automatizada de secuencias de estimulación para eliminar los segundos efectos de cátodo;
- la Fig. 15 ilustra esquemáticamente un sistema para neuroestimulación controlada por retroalimentación de acuerdo con un modo de realización de la invención;

la Fig. 16 ilustra una configuración de estímulo tripolar trifásico de acuerdo con otro modo de realización de la invención;

5 las Figs. 17A y 17B ilustran las polaridades de los electrodos en una única fase de una configuración de estímulo cuadrupolar y una configuración de estímulo pentapolar, respectivamente, de acuerdo con otros modos de realización de la invención; y

la Fig. 18 ilustra una configuración de estímulo cuadrupolar trifásico de acuerdo con aún otro modo de realización más de la invención.

Descripción de los modos de realización preferentes

10 La Fig. 1 ilustra esquemáticamente un estimulador de médula espinal implantado 100. El estimulador 100 comprende un módulo electrónico 110 implantado en una localización adecuada en el área abdominal inferior del paciente o región glútea superior posterior, y un conjunto de electrodos 150 implantado dentro del espacio epidural y conectado al módulo 110 por un cable adecuado. Numerosos aspectos del funcionamiento del dispositivo neural implantado 100 son reconfigurables por un dispositivo de control externo 192. Además, el dispositivo neural implantado 100 desempeña una función de recopilación de datos, comunicándose los datos recopilados al dispositivo externo 192 por medio de cualquier canal de comunicaciones transcutáneo adecuado 190.

15 La Fig. 2 es un diagrama de bloques del neuroestimulador implantado 100. El módulo 110 contiene una batería 112 y un módulo de telemetría 114. En modos de realización de la presente invención, se puede usar cualquier tipo adecuado de comunicación transcutánea 190, tal como transferencia infrarroja (IR), electromagnética, capacitiva e inductiva, por el módulo de telemetría 114 para transferir energía y/o datos entre un dispositivo externo 192 y el módulo electrónico 110. El controlador de módulo 116 tiene una memoria asociada 118 que almacena ajustes de paciente 120, programas de control 122 y similares. El controlador 116 controla un generador de impulsos 124 para generar estímulos en forma de impulsos de corriente de acuerdo con los ajustes de paciente y los programas de control 122. El módulo de selección de electrodo 126 conmuta los impulsos generados al/a los electrodo(s) apropiado(s) de la matriz de electrodos 150, para el suministro del impulso de corriente al tejido circundante al/a los electrodo(s) seleccionado(s). El circuito de medición 128 está configurado para capturar mediciones de respuestas neurales detectadas en el/los electrodo(s) de detección de la matriz de electrodos como se selecciona por el módulo de selección de electrodo 126.

20 La Fig. 3 es un esquema que ilustra la interacción del estimulador implantado 100 con un nervio 180, en este caso la médula espinal; sin embargo, se pueden situar modos de realización alternativos contiguos a cualquier tejido neural deseado, incluyendo un nervio periférico, un nervio visceral, un nervio parasimpático o una estructura encefálica. El módulo de selección de electrodo 126 selecciona un electrodo de estimulación 2 de la matriz de electrodos 150 para suministrar un impulso de corriente eléctrica al tejido circundante que incluye el nervio 180, y también selecciona dos electrodos de retorno 1 y 3 de la matriz 150 para la recuperación de corriente de estímulo para mantener una transferencia de carga neta nula.

25 El suministro de un estímulo apropiado al nervio 180 suscita una respuesta neural que comprende un potencial de acción compuesto que se propagará a lo largo del nervio 180 como se ilustra, con propósitos terapéuticos que en el caso de un estimulador de médula espinal para el dolor crónico podría ser crear parestesia en una localización deseada. Con este fin, los electrodos de estímulo se usan para suministrar estímulos a cualquier frecuencia terapéuticamente adecuada, por ejemplo, 30 Hz, aunque se pueden usar otras frecuencias incluyendo tan altas como el intervalo de kHz, y/o los estímulos se pueden suministrar de una manera no periódica, tal como como en ráfagas, o esporádicamente, como sea apropiado para el paciente. Para adaptar el dispositivo, un médico aplica estímulos de diversas configuraciones que buscan producir una sensación que se experimenta por el usuario como una parestesia. Cuando se encuentra una configuración de estímulo que suscita parestesia, que está en una localización y de un tamaño que es congruente con el área del cuerpo del usuario afectada por el dolor, el médico designa esa configuración para su uso continuo.

35 El dispositivo 100 está configurado además para detectar la existencia e intensidad de potenciales de acción compuestos (CAP) que se propagan a lo largo del nervio 180, ya sea que dichos CAP se susciten por el estímulo de los electrodos 1-3 o se susciten de otro modo. Con este fin, cualquier electrodo de la matriz 150 se puede seleccionar por el módulo de selección de electrodo 126 para que sirva como electrodo de medición 6 y electrodo de referencia de medición 8. Las señales detectadas por los electrodos de medición 6 y 8 se pasan al circuito de medición 128, que, por ejemplo, puede funcionar de acuerdo con las enseñanzas de la publicación de solicitud de patente internacional n° WO2012155183 por el presente solicitante, de la que se incorpora su contenido en el presente documento por referencia. La salida del circuito 128 se usa por el controlador 116 en una disposición de retroalimentación para controlar la aplicación de estímulos posteriores, y el controlador 116 también almacena el registro de la respuesta neural o uno o más parámetros de la misma, tales como la amplitud de ECAP, en el almacenamiento de datos clínicos 120.

45 Para garantizar la seguridad del paciente, es necesario garantizar que los estímulos se suministran de manera equilibrada en carga y, además, que pase una corriente bidireccional a través de cada electrodo de estímulo para contrarrestar los efectos electroquímicos que inevitablemente surgen en la interfase electrodo-tejido. Esto impone

determinadas limitaciones a las configuraciones permitidas de estímulos que se pueden usar en cualquier dispositivo de neuroestimulación práctica. Un estímulo convencional usado en dichos dispositivos es un estímulo bipolar bifásico como se representa en las Figs. 4A - 4D. La Fig. 4A ilustra el perfil de la corriente de estímulo a lo largo del tiempo. Las Figs. 4B y 4C ilustran el suministro de cada fase de estímulo respectiva a un nervio. La Fig. 4D ilustra que un estímulo bipolar bifásico inevitablemente suministra al menos dos componentes de estímulo supraumbral.

En esta disposición de estímulo bipolar bifásico convencional, una primera fase de estímulo suministra una corriente desde el electrodo 402, y la corriente se devuelve por el electrodo 401. En una segunda fase se suministra una corriente igual y opuesta, es decir, se suministra una corriente desde el electrodo 401 y se devuelve por el electrodo 402. Por tanto, el estímulo es bifásico ya que suministra dos fases, y es bipolar ya que utiliza dos electrodos. Como se muestra en la Fig. 4D, para un tratamiento eficaz, la amplitud de estímulo se debe establecer en un nivel de comodidad catódica. El nivel de comodidad catódica normalmente es de menor magnitud que un nivel de umbral anódico, lo que significa que solo el componente de estímulo catódico de cada fase da origen al reclutamiento neural.

Sin embargo, debido a las restricciones de seguridad mencionadas anteriormente, la excitación catódica del electrodo 402 en la primera fase (fig. 4B) es igual a la excitación catódica del electrodo 401 en la segunda fase (fig. 4C), pero en tiempos t_1 separados. En un primer tiempo, en la fase 1 (fig. 4B), la excitación catódica del electrodo 402 suscita una respuesta neural solo en el/los nodo(s) de Ranvier 422 que se activa(n) por el electrodo 402, representado con propósitos ilustrativos por el intervalo de excitación 412. En un segundo tiempo, t_1 más tarde que el primer tiempo, en la segunda fase (fig. 4C), la excitación catódica del electrodo 401 suscita una respuesta neural solo en el/los nodo(s) de Ranvier 421 que se activa(n) por el electrodo 401, representado con propósitos ilustrativos por el intervalo de excitación 411. Cabe destacar que el intervalo de excitación 412 es el electrodo contiguo 402, y no es colindante con el intervalo de excitación 411 que es el electrodo contiguo 401. Por tanto, el sitio de estimulación en la primera fase es al menos parcialmente diferente, o incluso completamente diferente, al sitio de estimulación en la segunda fase del estímulo.

Si bien para valores típicos de t_1 un axón dado reclutado por la primera fase típicamente será refractario durante la segunda fase y no se podrá reclutar nuevamente, otros axones (no mostrados en las Figs. 4A - 4D) no reclutados por la primera fase permanecen disponibles para la excitación por la segunda fase de la manera descrita. La subpoblación respectiva de fibras disponibles para el reclutamiento en la segunda fase se desconoce o al menos se conoce muy poco, lo que introduce una incertidumbre considerable sobre la amplitud respectiva de la respuesta compuesta que podría surgir en la segunda fase.

En consecuencia, la estimulación bipolar bifásica típicamente suscita una respuesta compuesta formada por componentes de respuesta neural que surgen en diferentes tiempos, y que surgen en diferentes localizaciones, y que son de amplitud desigual, desconociéndose el grado de la desigualdad de amplitud. Estos componentes de respuesta neural se superponen y contribuyen conjuntamente a las observaciones eléctricas de la respuesta neural en su conjunto, lo que impide significativamente los intentos de entender con exactitud el efecto de reclutamiento real de cada componente del estímulo.

En contraste con la estimulación bifásica bipolar convencional mostrada en las Figs. 4A - 4D, la presente invención propone un estímulo tripolar (o mayor), configurado de manera particular para buscar un paradigma en el que solo un componente del estímulo recluta alguna respuesta neural. Cuando se logra, este resultado significa que el potencial de acción compuesto resultante se puede vincular a un sitio de estímulo único particular y a un tiempo de estímulo único particular, por ejemplo, para los propósitos establecidos en la publicación de patente internacional del presente solicitante n° WO 2016/161484, de la que se incorpora su contenido en el presente documento por referencia. Las determinaciones de la velocidad de conducción también se pueden mejorar, tanto porque el sitio y tiempo de estímulo se conocen con una exactitud mejorada como porque la respuesta observada se extiende menos en el tiempo, dando lugar a picos más nítidos y, por tanto, permitiendo una resolución mejorada del momento de aparición de dichos picos cuando se evalúa el tiempo de llegada para determinaciones de velocidad de conducción.

Las Figs. 5A y 5B ilustran una estimulación tripolar bifásica. En la primera fase mostrada en la Fig. 5A, los electrodos de estímulo 501 y 503 son catódicos y suministran corriente al tejido, con toda la corriente devuelta por el electrodo de estímulo anódico central 502. Con propósitos ilustrativos, los electrodos 501 y 503 suministran 0,5 unidades nominales de corriente, mientras que el electrodo 502 devuelve 1 unidad de corriente. En la segunda fase mostrada en la Fig. 5B, el electrodo 502 suministra 1 unidad de corriente, y los electrodos 501 y 503 devuelven cada uno 0,5 unidades de corriente. De acuerdo con la presente invención, la amplitud de corriente suministrada se selecciona cuidadosamente para garantizar que el umbral de estimulación catódica esté en el intervalo de 0,5 - 1 unidades de corriente, y para garantizar que el umbral de estimulación anódica sea mayor que 1 unidad de corriente. Esta disposición proporciona, por tanto, que se provoque el reclutamiento por un único cátodo flanqueado por ánodos a cada lado. En consecuencia, solo una fase de este paradigma de estímulo (la segunda fase) y solo un electrodo (electrodo 502) siempre dan origen a cualquier reclutamiento neural, garantizando, por tanto, que el tiempo y la localización de la estimulación se puedan conocer con la mayor exactitud posible. Por ejemplo, esto puede permitir evaluar la morfología de ECAP con la confianza de que un segundo sitio y tiempo de estímulo no contribuyen al ECAP.

En particular, la corriente anódica del electrodo 502 en la fase 1, y de los electrodos 501 y 503 en la fase 2, se puede ignorar en los niveles de estimulación de la práctica típica de neuroestimulación. Esto es porque los niveles de

estimulación típicos requeridos para una terapia eficaz están entre el umbral electrofisiológico (la corriente a la que es posible detectar ECAP por primera vez) y aproximadamente dos veces esa corriente de umbral. Si bien el reclutamiento anódico es posible, la corriente de umbral para la generación de potencial de acción por el ánodo es significativamente mayor, siendo la corriente de umbral para la excitación anódica típicamente de aproximadamente 5 a 8 veces mayor que para la excitación catódica. La presente invención reconoce que esto presenta un intervalo útil de operación dentro del que es posible mantener un único componente de estímulo supraumbral. En modos de realización que usan estimulación tripolar para este propósito, esto garantiza que los cátodos adicionales generados en los electrodos flanqueantes (501, 503) en la fase adicional estén por debajo del umbral de estimulación cuando la corriente de estimulación se mantiene por debajo de 2 veces el umbral. Esta configuración particular del estímulo garantiza, por tanto, que los potenciales de acción se generen a partir de un único cátodo, es decir, por un único componente de estímulo supraumbral del estímulo tripolar bifásico global. El objetivo es medir el ECAP lo más cerca posible del estímulo y lo más pronto posible después del estímulo, así que el estímulo se presenta con un ánodo en el electrodo central del trípode en la primera fase, de modo que el componente de estímulo catódico se puede presentar en la segunda y última fase del estímulo, permitiendo que las mediciones comiencen inmediatamente después de esto.

Los parámetros de morfología de ECAP que se podrían evaluar, por ejemplo, incluyen los mostrados en la Fig. 6. Un potencial de acción único comprende un pico P1 que indica despolarización inicial (capacitancia celular) seguido de un valle N1 o pico negativo que indica despolarización (activación del canal de sodio) y finalmente un pico P2 que indica hiperpolarización (activación del canal de potasio). Los parámetros de morfología de ECAP que se podrían evaluar, por ejemplo, incluyen características tales como amplitud de pico a pico P1-N1, amplitud de pico a pico N1-P2, tiempo de pico P1, amplitud de pico P1, ancho de pico de media altura P1, tiempo de cruce nulo P1-N1, pendiente de cruce nulo P1-N1, tiempo de pico N1, amplitud de pico N1, ancho de pico de media altura N1, tiempo de cruce nulo N1-P2, pendiente de cruce nulo N1-P2, tiempo de pico P2, amplitud de pico P2, ancho de pico de media altura P2 y similares. Como todos estos parámetros pueden responder de forma no lineal a la amplitud de estímulo si el estímulo recluta neuronas en múltiples sitios diferentes y en múltiples tiempos diferentes, los modos de realización de la presente invención pueden mejorar significativamente la fiabilidad de cualquiera o de todos los dichos parámetros de morfología de ECAP cuando se usan como variables de retroalimentación o como indicadores de diagnóstico o similares.

La Fig. 7 ilustra una primera disposición de fuentes de corriente para excitar la disposición de electrodos de estímulo tripolar de acuerdo con un modo de realización de la invención. En este modo de realización, se usan dos fuentes de corriente 710 y 720 para efectuar un reparto de corriente desigual entre los electrodos 1 y 3. El electrodo 2 simplemente está conectado a tierra para proporcionar una vía de retorno para toda la corriente suministrada por las fuentes de corriente.

La Fig. 8 ilustra una segunda disposición de fuentes de corriente para excitar la disposición de electrodos de estímulo tripolar de acuerdo con otro modo de realización de la invención. En este modo de realización, cada uno del electrodo 1, el electrodo 2 y el electrodo 3 está provisto de una fuente de corriente de un único extremo 810, 820, 830 respectiva. Las fuentes de corriente están configuradas para suministrar perfiles de corriente de excitación de un único extremo individuales respectivos denominados e1, e2 y e3.

La Fig. 9 ilustra aún otra disposición de fuentes de corriente para excitar la disposición de electrodos de estímulo tripolar de acuerdo con aún otro modo de realización de la invención. Esta es una disposición de conducción diferencial equivalente a la disposición de excitación de un único extremo de la Fig. 8.

Por tanto, el uso de tres electrodos para efectuar la estimulación tripolar de esta manera en el presente modo de realización significa que en la primera fase del estímulo bifásico la corriente de estímulo se suministra desde ambos electrodos 1 y 3 (figs. 3, 7, 8, 9). que en esta primera fase son catódicos, y toda la corriente de retorno se transporta por el electrodo 2 que es anódico. Y, en la segunda fase del estímulo bifásico, toda la corriente de estímulo se suministra desde el electrodo 2 que en esta fase es catódico, mientras que la corriente de retorno se comparte entre los electrodos de retorno 1 y 3 que en esta fase son anódicos. Por tanto, tanto en la primera fase como en la segunda fase del estímulo, la suma de la corriente a través del electrodo 1 (I_1) y la corriente a través del electrodo 3 (I_3) es igual y opuesta a la corriente a través del electrodo 2 (I_2). Es decir, $I_1 + I_3 = -I_2$.

La presente invención reconoce que es posible garantizar que solo uno de estos componentes de estímulo suscite una respuesta neural, siendo la corriente catódica en el electrodo 2. Esto es porque es posible disponer el estímulo tripolar de modo que las corrientes catódicas en los electrodos 1 y 3 en la fase 1 nunca superen aproximadamente la mitad de la corriente catódica suministrada en la fase 2 por el electrodo 2. Por lo tanto, es posible mantener la corriente catódica en los electrodos 1 y 3 en la primera fase por debajo de un umbral de estímulo, mientras se mantiene la corriente catódica en el electrodo 2 en la segunda fase por encima del umbral de estímulo. Y, si bien la corriente anódica en el electrodo 2 en la primera fase debe, por motivos de seguridad, ser sustancialmente igual (pero opuesta) a la corriente catódica en el electrodo 2 en la segunda fase, el umbral de estímulo anódico es típicamente mayor que el umbral de estímulo catódico. de modo que la corriente anódica en el electrodo 2 en la primera fase se pueda mantener por debajo de un umbral de estímulo anódico mientras se mantiene la corriente catódica (igual pero opuesta) en el electrodo 2 en la segunda fase por encima del umbral de estímulo catódico.

Por tanto, el estímulo tripolar bifásico se puede configurar para satisfacer los requisitos de equilibrio de carga y, además, para satisfacer el requisito de que todos los efectos electroquímicos en la interfase electrodo-tejido se inviertan por el uso de corrientes alternas en cada electrodo, mientras suministran, no obstante, un estímulo en el que solo un componente del estímulo suscita una respuesta neural.

5 También se prevén otros beneficios y modos de realización de la invención. En este sentido, cabe destacar que un campo de aplicación para algunos modos de realización de la invención es el tratamiento de estimulación de la médula espinal, que logra su beneficio terapéutico por medio de la estimulación de las columnas posteriores de la médula espinal con electrodos que se colocan en el espacio epidural. La columna posterior está dispuesta de modo que las capas dentro de la columna que se irradian desde la línea media transportan fibras nerviosas que inervan una región particular (o dermatoma) del cuerpo. El objetivo del tratamiento de estimulación eléctrica de la médula espinal es reclutar aquellas fibras que corresponden a los dermatomas donde está presente el dolor. La estimulación en áreas contiguas donde no está presente el dolor puede ser incómoda para el receptor del dispositivo, hasta el punto de que la estimulación en áreas no deseadas puede dar lugar a que los receptores interrumpan su tratamiento.

15 Existe una variación considerable en la corriente requerida para lograr un reclutamiento sostenido de las fibras de la columna posterior y se han establecido bucles de retroalimentación para mantener el reclutamiento en un nivel deseado constante. Una técnica se basa en el uso del potencial de acción compuesto suscitado eléctricamente como medida de la excitación de la médula espinal, como se describe en la publicación de patente internacional del presente solicitante nº WO 2012/155188, de la que se incorpora su contenido en el presente documento por referencia. Cuando se considera el uso del ECAP como ayuda para establecer parámetros de programación que se pueden usar para mantener un reclutamiento sostenido de las áreas dermatómicas deseadas en la medida de lo posible, la presente invención reconoce que los ECAP suscitados en múltiples sitios y/o en múltiples tiempos diferentes por estímulos bipolares bifásicos convencionales pueden complicar la tarea de interpretar un ECAP observado y, por tanto, impedir un tratamiento eficaz.

25 Una corriente catódica tiene una mayor eficacia de reclutamiento que una corriente anódica y, así, es deseable emplear corrientes catódicas, sin embargo, los impulsos monofásicos no son seguros y, así, la corriente catódica se debe acompañar poco después con una corriente anódica para invertir el potencial. Esto tiene el efecto de invertir cualquier electroquímica que haya tenido lugar en la superficie del electrodo. La duración y la amplitud de este impulso de equilibrio pueden ser diferentes a la duración y la amplitud del impulso catódico (pero de signo opuesto) siempre que la carga suministrada durante las dos fases (duración * amplitud) sea idéntica.

30 La forma más simple de inversión de carga es el uso de impulsos de estímulos bifásicos. La propagación del campo eléctrico del estímulo se rige por la separación entre los electrodos que, en los dispositivos SCS, son normalmente electrodos en el mismo cable. La estimulación se produce en primer lugar con el cátodo o bien con el ánodo, como se ilustra en la Fig. 4. En la ilustración, las fases catódica y anódica tienen el mismo ancho de impulso pero son de signos opuestos y esto da como resultado que la corriente fluya (desde el positivo, de acuerdo con la convención) al negativo en la primera fase y, a continuación, al revés en la segunda fase con la posición del ánodo y el cátodo intercambiada.

35 El resultado neto de esto es que por cada estímulo bifásico único surgen dos cátodos, uno de la primera fase y otro de la segunda fase. En una situación ideal, con el cátodo en primer lugar, el estímulo recluta las fibras que, a continuación, entran en su período refractario y permanecen así durante la presentación de la segunda fase. En esta situación ideal, no se produce reclutamiento de ninguna fibra adicional y la localización de estímulo se correlaciona con un único electrodo.

45 Sin embargo, la presente invención reconoce que en la práctica esta situación es imposible de lograr. Además de los motivos analizados en lo precedente, es importante tener en cuenta la posibilidad de desalineación de los electrodos con el eje de propagación del potencial de acción, como se ilustra en las Figs. 10A y 10B. Dicha desalineación puede resultar de una desalineación quirúrgica de un cable de electrodo contiguo a un nervio, y/o debido a que las fibras nerviosas individuales toman una vía un tanto errante dentro del nervio, como se sabe que ocurre. En el caso de dicha desalineación de los electrodos con el eje de propagación del potencial de acción, el primer cátodo puede producir una membrana parcialmente despolarizada pero no puede iniciar un potencial de acción, que, a continuación, puede iniciar el segundo cátodo si el segundo cátodo se presenta es dentro de un margen lo suficientemente corto. Este límite geométrico se ilustra en las Figs. 10A y 10B. La primera fase de estimulación recluta un grupo de fibras y la segunda fase recluta algunas fibras adicionales que no se reclutaron por la primera fase de estimulación. Cuando las fibras reclutadas en las dos fases corresponden a diferentes áreas dermatómicas, entonces esto dará como resultado una percepción de estimulación en diferentes localizaciones y puede dar lugar a una estimulación en localizaciones no deseadas. De hecho, en el caso de la Fig. 10B, dicha desalineación puede incluso dar lugar a que se recluten dermatomas en el lado equivocado del cuerpo, por ejemplo, cuando se desea estimulación en el lado derecho, dicha desalineación geométrica puede incrementar de forma inapropiada la posibilidad de que se produzca una estimulación incorrecta en el lado izquierdo del cuerpo.

60 No solo existe una restricción geométrica para el mantenimiento del reclutamiento en una localización única, sino que también existe una restricción temporal. La corriente de estímulo no solo despolariza una región del nervio para producir potenciales de acción sino que, debido a la naturaleza del campo eléctrico, despolariza parcialmente un área más extensa alrededor del área en la que se han generado potenciales de acción. Esto se ilustra en la Fig. 11A. La

estimulación bipolar se usa comúnmente durante SCS y el ánodo de 1ª fase 1120 es a menudo el electrodo contiguo al electrodo 1110 de estímulo catódico. Como se muestra en la Fig. 11A, el estímulo catódico de primera fase suministrado por el electrodo 1110 crea un área sobre el nervio en la que los axones se despolarizarán e iniciarán potenciales de acción. En una región anular alrededor de esta área está una segunda área en la que la excitación es suficiente para provocar una despolarización parcial de las membranas hasta un grado que no provoca potenciales de acción pero que sí da lugar a condiciones de membrana alteradas en un tiempo posterior cuando se aplica la segunda fase.

La Fig. 11B ilustra las áreas del nervio excitadas por una segunda fase. En estas circunstancias, incluso si la alineación geométrica de la matriz de electrodos y el nervio es precisa y el campo del 2º cátodo se aplica solo a las fibras reclutadas por la primera fase, la segunda fase también produce una segunda zona de despolarización parcial, y la superposición de esta área con el área de despolarización parcial producida por la primera fase generará potenciales de acción adicionales, dando origen, por tanto, a otro mecanismo indeseable por el que se confunde el tiempo y la localización del reclutamiento debido a la configuración del estímulo aplicado.

La situación se complica además cuando se consideran otros factores de confusión. Por ejemplo, el umbral de estimulación para las dos localizaciones diferentes para el primer cátodo 1110 y el segundo cátodo 1120 pueden ser diferentes entre sí. En una situación donde el umbral de activación es mayor bajo el segundo cátodo 1120, entonces la intensidad de estimulación en la localización dermatómica correspondiente no deseada será más fuerte. En el caso más extremo donde el umbral para el primer cátodo 1110 es el más alto de todos los electrodos disponibles, pero es el electrodo mejor colocado para su uso correspondiente al dermatoma doloroso, la estimulación del área dolorosa nunca se puede lograr con estímulos bifásicos sin estimulación en áreas no deseadas por el electrodo 1120 y esto da lugar a la no aceptación del tratamiento o bien a una disminución del rendimiento.

La variación en el reclutamiento que se produce con los cambios posturales frustra además el objetivo de dirigir la estimulación. Es deseable producir un dispositivo que logre un control de bucle cerrado de la amplitud de ECAP para proporcionar a los receptores un beneficio adicional, entre los que se encuentra la eliminación de cambios en el tratamiento como resultado de los efectos posturales. Idealmente, la amplitud de ECAP mantendrá la misma conformación pero crecerá en amplitud al incrementar la corriente de estimulación con la forma de $k(I-T)x(t)$ donde T es el umbral, k es un término de ganancia. Es decir, en este caso ideal la conformación del ECAP escala linealmente con la corriente. Esto proporcionará un beneficio clave al permitir diseños de detectores simples, de los que uno puede consistir en simplemente calcular el producto escalar de la señal con una función de filtro diseñada apropiadamente como se describe en el documento del presente solicitante WO 2015/074121. En el caso de que cualquier diseño de estímulo produzca reclutamiento en dos localizaciones y en dos tiempos diferentes, entonces cualquier pequeño cambio en el umbral entre las dos localizaciones producirá una conformación de ECAP que cambia con el incremento de la corriente, anulando el supuesto de respuesta de amplitud de ECAP lineal y complicando significativamente la tarea de evaluar el reclutamiento de ECAP detectados.

La Fig. 12 ilustra además el problema del crecimiento de ECAP no lineal provocado por múltiples sitios y tiempos de estímulo en la estimulación bipolar bifásica convencional. Entre el umbral para el primer cátodo y el umbral para el 2º cátodo está presente una primera conformación A de ECAP. Por encima del umbral del 2º cátodo emerge otra conformación B de ECAP. Para determinadas combinaciones de distancia entre electrodos y velocidad de conducción de población de fibras, los picos negativos y positivos de los ECAP se pueden alinear entre sí anulándose entre sí. Esto, a su vez, crea condiciones donde el incremento de la corriente de estimulación produce de forma contradictoria una disminución de la amplitud de ECAP y esto da lugar a la inestabilidad del bucle de retroalimentación durante el control de bucle cerrado. Por tanto, es altamente deseable detectar y eliminar cualquier 2º efecto de cátodo, en particular para la neuromodulación controlada en bucle cerrado porque permite detectores simplificados y mejora la estabilidad del bucle.

Debido a que los dos modos de estimulación (primer cátodo, segundo cátodo) pueden tener umbrales diferentes y los ECAP se inician en diferentes localizaciones a lo largo de la columna posterior, entonces la morfología del ECAP puede cambiar con la corriente. Cuando la corriente de estímulo se incrementa desde un nivel de subumbral hasta donde se alcanza el primer umbral, emerge la conformación A de ECAP. Cuando, con un incremento adicional de la corriente de estímulo, se alcanza el segundo umbral, emerge el segundo ECAP B. ECAP B tiene la misma conformación que ECAP A pero está desplazado en el tiempo con respecto al primero. La suma de A y B tiene una conformación que es diferente y esta respuesta compuesta es lo que se puede observar por los electrodos de registro y el circuito de medición concomitante y un módulo detector de ECAP. Es posible que el segundo ECAP provoque que la salida del detector descienda en lugar de aumentar, dando lugar a inestabilidad del bucle o un rendimiento disminuido.

Estos efectos no lineales no se producen cuando el reclutamiento solo se produce en un único sitio de estímulo a la vez, como se produce de acuerdo con los modos de realización de la presente invención. En dichas condiciones, emerge un ECAP con conformación constante y crece linealmente con la amplitud de estímulo, como se desea para facilitar la difícil tarea de detección de ECAP.

Para optimizar un paradigma de estimulación que esté mejor dirigido al dermatoma deseado, algunos modos de realización de la invención además toman medidas para identificar activamente si se está produciendo una

estimulación de segundo cátodo, y para tomar medidas para prevenir una estimulación de segundo cátodo cuando se detecta. Detectar la aparición de una estimulación de segundo cátodo no es posible sobre la base de la retroalimentación del paciente, ya que la resistencia de la percepción crece a medida que se incrementa la corriente tanto en las áreas deseadas como en las no deseadas y de manera uniforme, de modo que el paciente no puede discernir ninguna distinción útil para informar de ella. Sin embargo, estos modos de realización de la invención reconocen que la identificación de los segundos efectos de cátodo se puede lograr a partir de mediciones del potencial de acción compuesto suscitado eléctricamente.

El potencial registrado es la suma del potencial producido tanto por el primer como por el segundo cátodo, como se muestra en la Fig. 12. El ECAP que en realidad se mide los electrodos de registro a cierta distancia de los electrodos de estímulo es, por tanto, la suma de las respuestas 1210 y 1220 de ambos cátodos que se inician en diferentes tiempos del ciclo de estímulo. Si bien el registro obtenido de los electrodos de registro solo puede reflejar en todo momento la respuesta compuesta 1230 formada por los componentes 1210 y 1220 juntos, la presente invención reconoce que existen una serie de maneras de detectar si se está produciendo una estimulación de segundo cátodo.

Una primera manera de detectar la segunda estimulación de cátodo es inspeccionar la respuesta registrada 1230 para identificar si existen dos picos N1 observables, que se pueden producir cuando los dos cátodos están separados por una distancia adecuada. Sin embargo, este enfoque no puede identificar una amplia gama de situaciones en las que se produce la estimulación de segundo cátodo pero no se manifiesta en dos picos N1 observables.

En consecuencia, un procedimiento alternativo para detectar la existencia de estimulación de segundo cátodo implica variar los parámetros de impulso que no afectan el reclutamiento pero que ocasionarán un cambio en el potencial de acción compuesto observado si tiene lugar cualquier estimulación de segundo cátodo. Un ejemplo, mostrado en la Fig. 13, implica variar la separación de interfase. Se aplica un primer estímulo 1310, que tiene una primera separación de interfase entre las dos fases del estímulo. Se obtiene un primer registro 1340 del ECAP resultante. Se aplica un segundo estímulo 1360 en otro tiempo, que tiene una segunda separación de interfase diferente a la primera separación de interfase. Tanto la primera separación de interfase como la segunda separación de interfase se deben mantener dentro del período refractario absoluto que, por ejemplo, se puede medir de acuerdo con las enseñanzas de la publicación de patente internacional del presente solicitante nº WO 2012/155189, de la que se incorpora su contenido en el presente documento por referencia. Como se muestra en la Fig. 13A y la Fig. 13B, debido a que cada fase de los estímulos 1310 y 1360 son iguales, los componentes de respuesta 1320 y 1370 respectivos son iguales, y los componentes de respuesta 1330 y 1380 respectivos son iguales. Sin embargo, el espacio de tiempo entre los componentes de respuesta respectivos difiere, de modo que las respuestas compuestas 1340 y 1390 son diferentes y, por tanto, se pueden inspeccionar en busca de indicios de segunda estimulación de cátodo. Por ejemplo, comparar parámetros de ECAP tales como una o más amplitudes de pico, una o más amplitudes de pico a pico y/o una o más anchuras de pico permite detectar la morfología diferente de las respuestas 1340 y 1390. El grado en el que difieren dichas métricas (o una combinación de las mismas) se puede tomar como que es indicativo del grado en el que se está produciendo la segunda estimulación de cátodo, que a su vez se podría usar, por ejemplo, para controlar una ganancia de bucle de retroalimentación o para ayudar al control de bucle PID para evitar sobrepasos para proporcionar control sobre la rapidez con la que el sistema responde a la segunda estimulación de cátodo detectada, por ejemplo.

Existen muchos esquemas alternativos para detectar la presencia de segunda estimulación de cátodo de acuerdo con modos de realización de la presente invención. Por ejemplo, un modo de realización de este tipo puede utilizar un conjunto de electrodos de estímulo y suministrar un primer estímulo desde un subconjunto de los electrodos y medir una primera respuesta neural suscitada por el primer estímulo. A continuación, se puede suministrar un segundo estímulo desde un subconjunto diferente de los electrodos y se puede medir una segunda respuesta neural suscitada por el segundo estímulo. Siempre que las posiciones de los electrodos de estímulo entre sí permanezcan iguales, y suponiendo que los umbrales para la estimulación catódica sean los mismos, entonces una comparación de las primera y segunda respuestas neurales proporcionará una indicación de si está presente la estimulación de segundo cátodo.

La Fig. 14 ilustra una optimización automatizada de secuencias de estimulación para eliminar los efectos de segundo cátodo. Este procedimiento de detección proporciona un medio para optimizar los parámetros de estimulación para evitar los efectos indeseables mencionados anteriormente de la segunda estimulación de cátodo. Cabe destacar que incluso cuando se aprovecha la estimulación tripolar como se enseña, por ejemplo, en la Fig. 5, sigue siendo posible que el umbral para la estimulación catódica para los electrodos 501 y/o 503 pueda ser, de forma viable, significativamente menor que el umbral de estimulación catódica del electrodo 502 y que las 0,5 unidades de excitación catódica suministradas desde los electrodos 501 y 503 en la fase 1 podrían en dichos casos dar origen a una segunda o incluso una tercera estimulación de cátodo. En consecuencia, incluso cuando se utiliza una configuración de estimulación tripolar de este tipo, sigue siendo deseable monitorizar cualquier caso de segunda estimulación de cátodo. En consecuencia, en el modo de realización de la Fig. 14 se implementa un proceso que ajusta automáticamente el estímulo tripolar en base a la detección de cualquier segundo efecto de cátodo, para ajustar de este modo de forma iterativa uno o más parámetros de estímulo. Por ejemplo, en el patrón de estímulo tripolar, el umbral para la estimulación se puede incrementar (es decir, el reclutamiento por los electrodos 501 y 503 se puede disminuir y preferentemente eliminar) extendiendo la anchura de impulso de la fase anódica respectiva y reduciendo la amplitud de corriente, que es terapéuticamente aceptable siempre que (1) el tiempo total para ambas fases sea

menor que el período refractario, y (2) se suministre la misma carga en ambas fases. Dentro de estas restricciones, es posible afinar el estímulo para evitar cualquier forma de segunda estimulación de cátodo.

Se pueden revisar otros parámetros para buscar la eliminación de segundos efectos de cátodo, incluyendo, por ejemplo, incrementar el número de ánodos, incrementar el número de electrodos de estímulo de tres a cinco para pasar de estimulación tripolar a estimulación pentapolar, o usar cuatro electrodos de estímulo con tres electrodos de retorno en una disposición cuadrupolar desplazada, ajustando el reparto de corriente entre electrodos para que sea desigual en los casos donde esto mejora la eliminación de la segunda estimulación de cátodo, incrementando el número de fases de estímulo para proporcionar una mayor capacidad para mantener los componentes subumbral más por debajo un umbral de estimulación respectivo, y así sucesivamente.

La Fig. 15 ilustra esquemáticamente un sistema para neuroestimulación controlada por retroalimentación que utiliza los principios descritos anteriormente. En particular, el bloque de control 1510 está configurado para controlar una proporción de reparto de corriente definida por el parámetro A, y también está configurado para controlar la selección de modo multipolar y la selección de modo multifásico de acuerdo con los principios expuestos en lo precedente.

La Fig. 16 ilustra una configuración de estímulo tripolar trifásico. En este modo de realización, la segunda fase suministrada al electrodo E2, indicado como 1624, está configurada para ser el único componente de estímulo catódico que suscita una respuesta neural. Esto es porque el componente de estímulo 1624 es el único componente que supera un umbral de estímulo, a saber, el umbral de estímulo catódico 1650. El componente de estímulo 1624 se establece en una amplitud que provoca el efecto terapéutico deseado, denominado nivel de comodidad catódica 1662.

Todos los demás componentes del estímulo se pueden derivar, a continuación, de la amplitud del componente de estímulo 1624. Específicamente, si se define la amplitud del componente de estímulo 1624 como X, entonces los componentes de estímulo anódico 1614 y 1634 suministrados por los electrodos E1 y E3 respectivamente deberían adoptar una amplitud de 0,5 X para efectuar un retorno de corriente de un 100 % de en la segunda fase. Los componentes de estímulo anódico 1614 y 1634 pueden adoptar amplitudes alternativas (tales como 0,7 y 0,3, respectivamente) siempre que la amplitud anódica neta se añada a X para efectuar un retorno de corriente de un 100 % en la segunda fase.

De forma similar, los componentes de estímulo anódico 1622 y 1626 suministrados por el electrodo E2 en las primera y tercera fases respectivamente deberían adoptar cada uno una amplitud de 0,5 X para efectuar el equilibrio de corriente del electrodo E2 a través de las tres fases. Los componentes de estímulo anódico 1622 y 1626 pueden adoptar amplitudes alternativas (tales como 0,7 y 0,3, respectivamente) siempre que la amplitud anódica neta de estos componentes se añada a X para efectuar el equilibrio de corriente del electrodo E2 a través de las tres fases.

Finalmente, los componentes de estímulo catódico 1612 y 1632 suministrados por los electrodos E1 y E3 respectivamente en la primera fase deberían adoptar cada uno un valor de 0,25 X, o al menos deberían sumarse a 0,5 X, para efectuar un retorno de corriente de un 100 % en la primera fase. De forma similar, los componentes de estímulo catódico 1616 y 1636 suministrados por los electrodos E1 y E3 respectivamente en la tercera fase deberían adoptar cada uno un valor de 0,25 X, o estos componentes deberían sumarse al menos a 0,5 X, para efectuar un retorno de corriente de un 100 % en la tercera fase. Otra restricción es que se debe efectuar el equilibrio de corriente del electrodo E1, y se debe efectuar el equilibrio de corriente del electrodo E3, a través de las tres fases, como se puede lograr simplemente.

La Fig. 16 proporciona, por tanto, que el componente de estímulo catódico 1624 sea cuatro veces mayor que cualquier otro componente de estímulo catódico (1612, 1616, 1632, 1636), permitiendo, por tanto, una variación significativa de la amplitud del componente 1624 con propósitos terapéuticos mientras conserva todos los otros componentes de estímulo catódicos por debajo del umbral. Se observa además que ningún componente de estímulo anódico suministrado por ningún electrodo supera el umbral de estímulo anódico respectivo (1641, 1642, 1643). Por tanto, la configuración de estímulo de la Fig. 16 proporciona una excitación neural de cátodo única como se desea.

En el ejemplo de la Fig. 16, se indica que el umbral anódico es el doble de la magnitud del umbral catódico, sin embargo, se ha de apreciar que esta relación podría diferir en otros modos de realización dentro del alcance de la presente invención.

La Fig. 17A ilustra las polaridades de los electrodos en una única fase de una configuración de estímulo cuadrupolar de acuerdo con otro modo de realización de la invención, y la Fig. 17B ilustra las polaridades de los electrodos en una única fase de una configuración de estímulo pentapolar de acuerdo con otro modo de realización de la invención. De acuerdo con los principios descritos en detalle en relación con la Fig. 16, estas configuraciones multipolares proporcionan que el retorno de corriente se reparta entre un mayor número de electrodos de retorno, introduciendo, por tanto, una mayor flexibilidad para configurar un estímulo bifásico o multifásico de una manera que garantice que solo un componente del estímulo da origen al reclutamiento neural.

Por ejemplo, la Fig. 18 ilustra una configuración de estímulo cuadrupolar trifásico de acuerdo con aún otro modo de realización de la invención. Esta configuración permite que los componentes de estímulo catódico suministrados por los electrodos E1, E3 y E4 en la primera y tercera fases tengan una amplitud que es solo una sexta parte de la amplitud del componente de estímulo supraumbral suministrado por el electrodo E2 en la segunda fase. Esto proporciona

5 libertad operativa adicional para seleccionar la amplitud del único componente de estímulo supraumbral, mientras se mantienen todos los otros componentes del estímulo por debajo del umbral. La configuración pentapolar de la Fig. 17B se puede aprovechar para proporcionar una amplitud de una octava parte en trifásico, mientras que se puede aprovechar adicionalmente o de forma alternativa el incremento del número de fases para proporcionar libertad operativa adicional para seleccionar la amplitud del único componente de estímulo supraumbral.

Se apreciará por los expertos en la técnica que se pueden realizar numerosas variaciones y/o modificaciones a la invención como se muestra en los modos de realización específicos sin apartarse del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de neuroestimulación (100) que comprende:
al menos tres electrodos de estimulación (150) configurados para suministrar un estímulo eléctrico al tejido neural; caracterizado por
- 5 una unidad de control (110) configurada para suministrar una primera fase de estímulo en la que un primer electrodo de estímulo suministra un componente de estímulo supraumbra, devuelto por al menos otros dos de los electrodos de estimulación, configurada además la unidad de control (110) para suministrar al menos una segunda fase de estímulo en la que al menos dos de los electrodos de estímulo suministran un componente de estímulo subumbra, devuelto por el primer electrodo de estímulo.
- 10 2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el estímulo eléctrico comprende al menos tres fases, suministradas por al menos tres electrodos y configurado de modo que solo un componente de estímulo de un electrodo en una de las fases sea un componente de estímulo catódico supraumbra.
3. El dispositivo de la reivindicación 2, en el que el componente de estímulo catódico supraumbra se suministra en la fase final del estímulo.
- 15 4. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, configurado para utilizar cuatro electrodos de estímulo para suministrar estimulación cuadrupolar, y además preferentemente configurado para suministrar estimulación cuadrupolar desplazada con lo que el componente de estímulo supraumbra se suministra por un electrodo y se devuelve por tres electrodos.
- 20 5. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, configurado además para seleccionar de forma adaptativa un número de electrodos de estímulo para minimizar mejor la segunda estimulación de cátodo conmutando entre modos de estimulación multipolar.
6. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que una corriente transmitida por el primer electrodo de estímulo se devuelve por igual entre los dos o más de otros electrodos de estímulo.
- 25 7. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que una corriente transmitida por el primer electrodo de estímulo se devuelve de forma desigual entre los dos o más de otros electrodos de estímulo, preferentemente en el que las corrientes desiguales transportadas por los dos o más de otros electrodos de estímulo están configuradas para tomar una desigualdad que minimiza el artefacto de estímulo en un electrodo de registro.
- 30 8. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende una fuente de corriente respectiva para cada electrodo configurada para conducir la corriente deseada a través de ese electrodo respectivo en cada fase del estímulo.
9. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende una fuente de corriente respectiva entre pares contiguos de electrodos de estímulo para efectuar una conducción diferencial de la corriente deseada a través de cada electrodo.
- 35 10. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, configurado para conectar selectivamente uno o más de los electrodos de estímulo directamente a un carril de suministro para que sirva como electrodo de retorno pasivo.
11. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el primer electrodo de estímulo está interpuesto entre los dos o más de otros electrodos.
12. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el primer electrodo de estímulo se sitúa a un lado de ambos o de todos los electrodos de retorno.
- 40 13. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende además electrodos de registro y circuito de medición configurados para obtener uno o más registros de una respuesta neural provocada por el estímulo, y configurado además para evaluar el uno o más registros de la respuesta neural y para identificar si se está produciendo una segunda estimulación de cátodo.
- 45 14. El dispositivo de la reivindicación 13, configurado para aplicar estímulos de amplitud constante pero que tiene uno o más espacios de interfase distintos, observar los ECAP provocados por cada uno de dichos estímulos y comparar la morfología de cada ECAP observado para detectar indicios de segunda estimulación de cátodo.
- 50 15. El dispositivo de la reivindicación 13 o la reivindicación 14 configurado para detectar la segunda estimulación de cátodo aplicando estímulos de amplitud constante pero que tienen una secuenciación de fase de estímulo distinta, observar los ECAP provocados por cada uno de dichos estímulos y comparar la morfología de cada uno de dichos ECAP observados, para detectar indicios de segunda estimulación de cátodo.

16. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, configurado además para usar el resultado de la segunda estimulación de cátodo para ajustar un paradigma de estímulo para buscar la prevención o reducción de la segunda estimulación de cátodo cuando se detecta.
- 5 17. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, configurado además para llevar a cabo la determinación automatizada de amplitud de estímulo al:
- aplicar estímulos en amplitudes subumbral y supraumbral y observar las respuestas ECAP provocadas respectivas, determinar a partir de ahí un umbral de amplitud de estímulo en el que se provocan por primera vez las respuestas ECAP, y establecer la amplitud de estímulo terapéutico en curso como un múltiplo del umbral de amplitud de estímulo,
- 10 preferentemente configurado además para la determinación automatizada de amplitud de estímulo, aplicando ocasionalmente estímulos en amplitudes subumbral y supraumbral y observando las respuestas ECAP provocadas, determinando a partir de ahí un umbral de amplitud de estímulo en el que se provocan por primera vez las respuestas ECAP, y estableciendo la amplitud de estímulo terapéutico en curso como un múltiplo del umbral de amplitud de estímulo.
- 15 18. El dispositivo de la reivindicación 17, en el que la amplitud de estímulo terapéutico en curso se establece como un múltiplo dentro del intervalo de 1,05 a 1,8 del umbral de amplitud de estímulo, configurado preferentemente para establecer la amplitud de estímulo terapéutico en curso como un múltiplo de 1,2 veces el umbral de amplitud de estímulo.

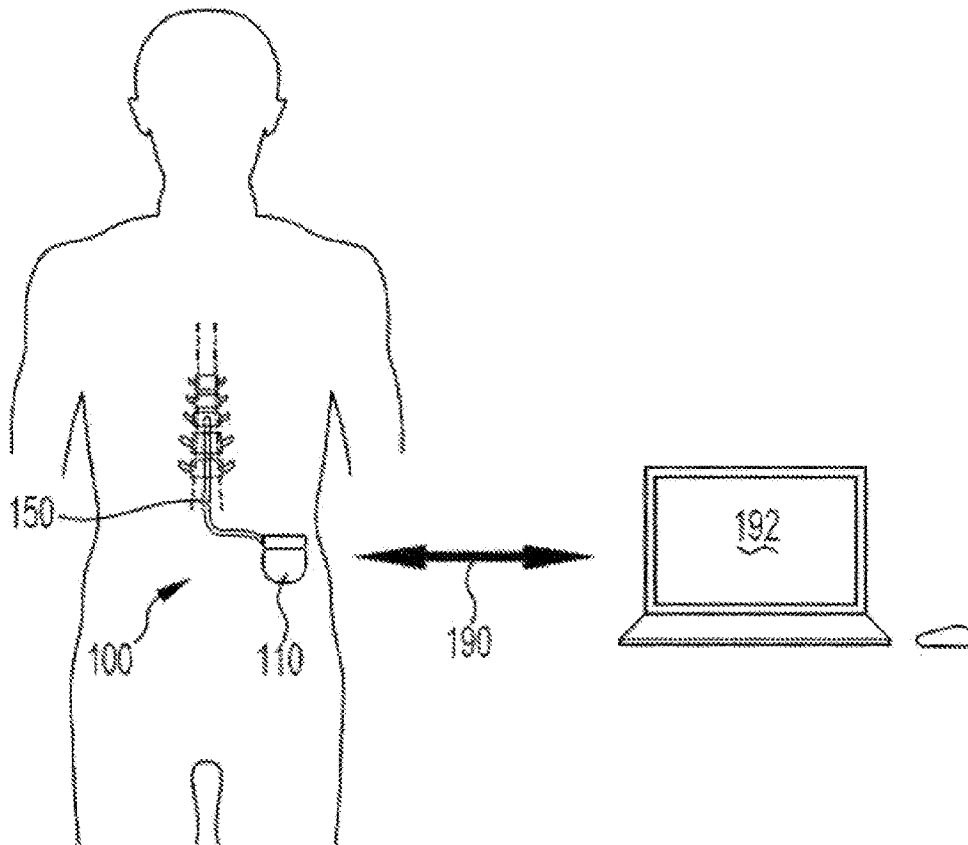


Fig. 1

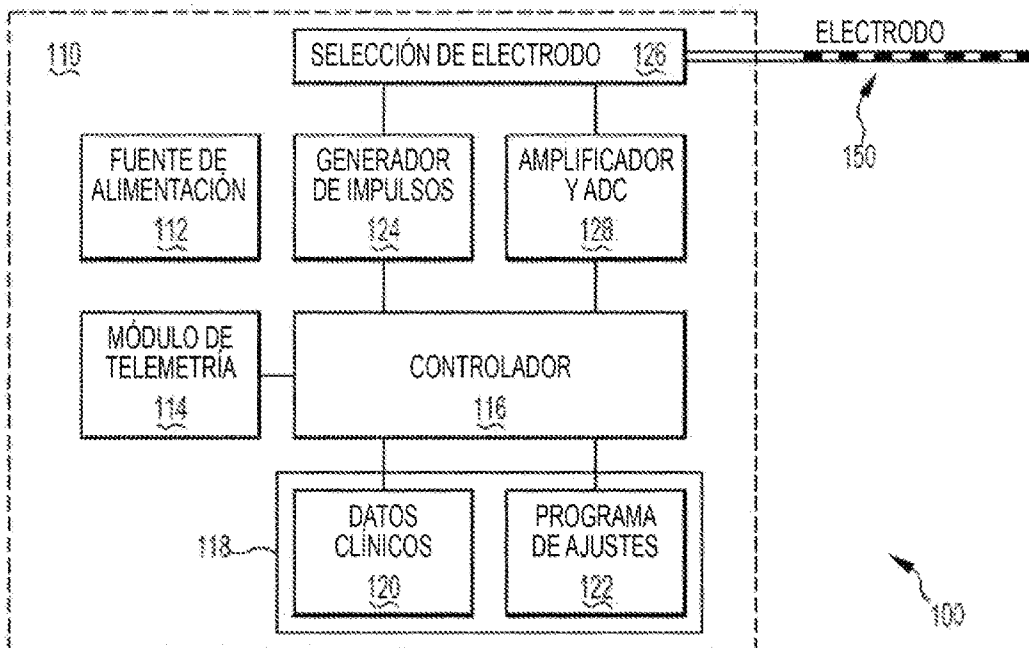


Fig. 2

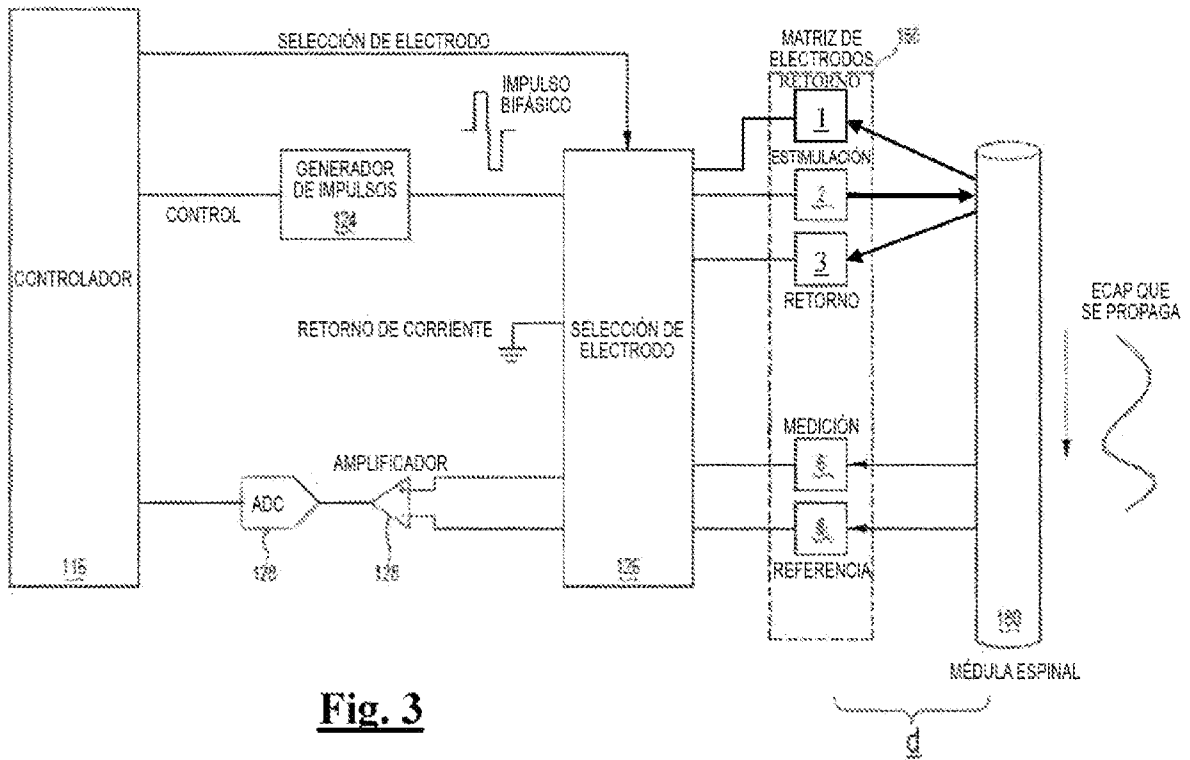


Fig. 3

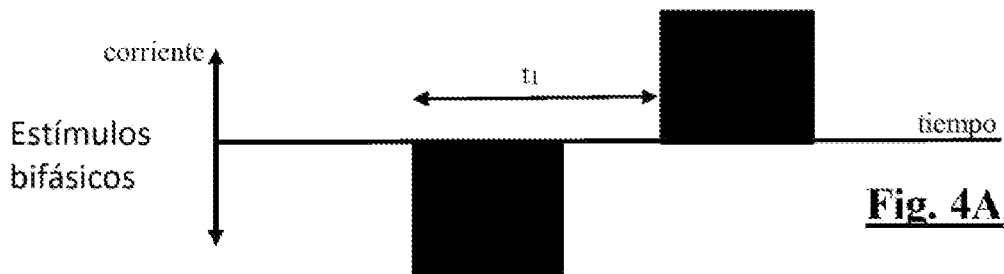


Fig. 4A

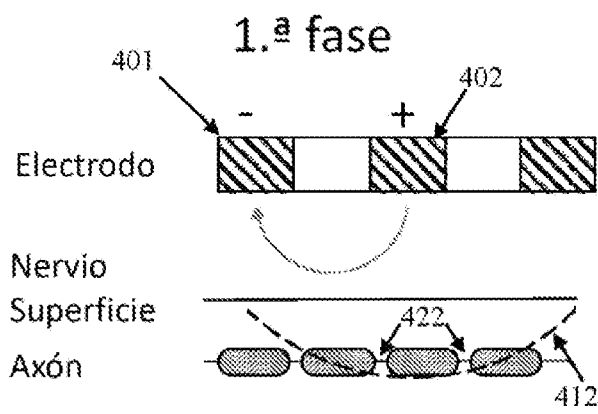


Fig. 4B

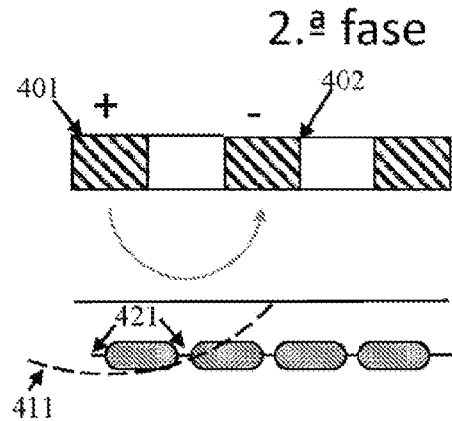


Fig. 4C

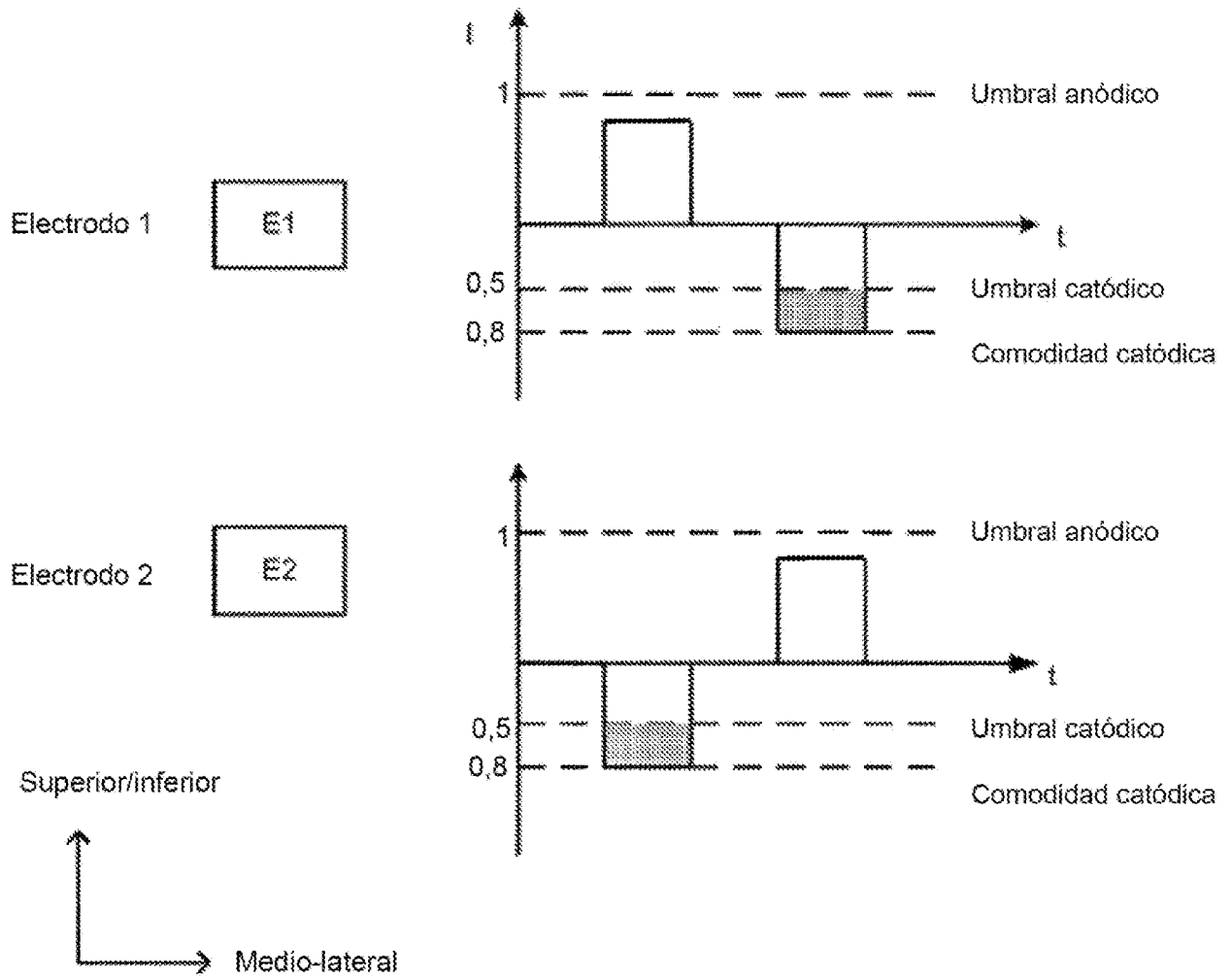


Fig. 4D

Fig. 5A

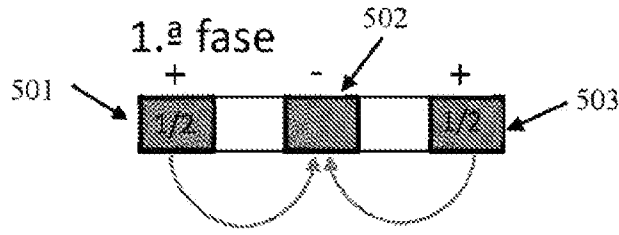


Fig. 5B

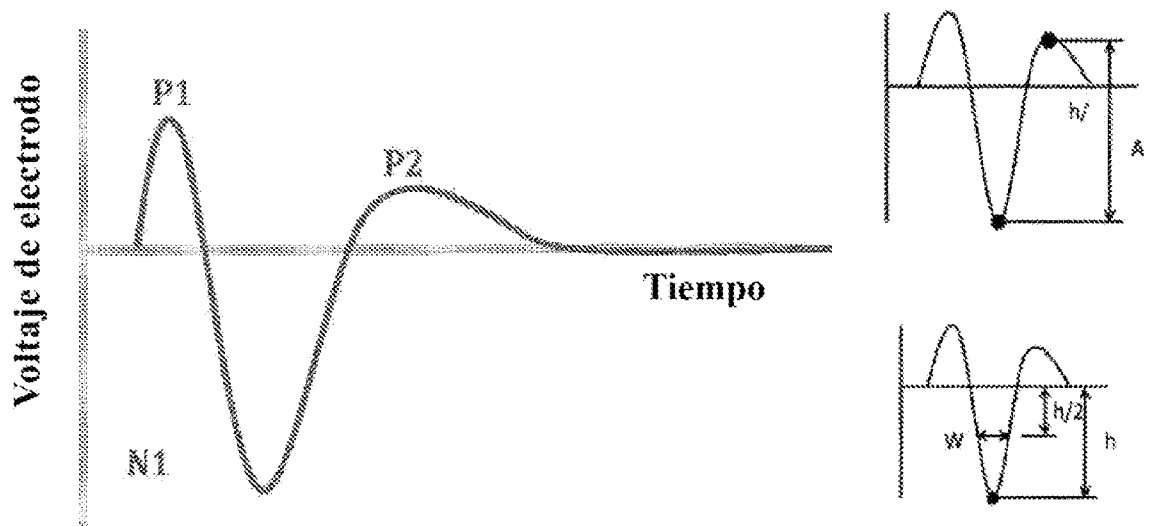
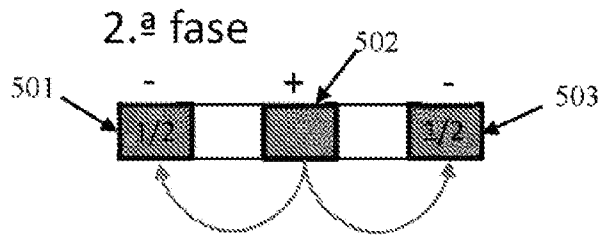


Fig. 6

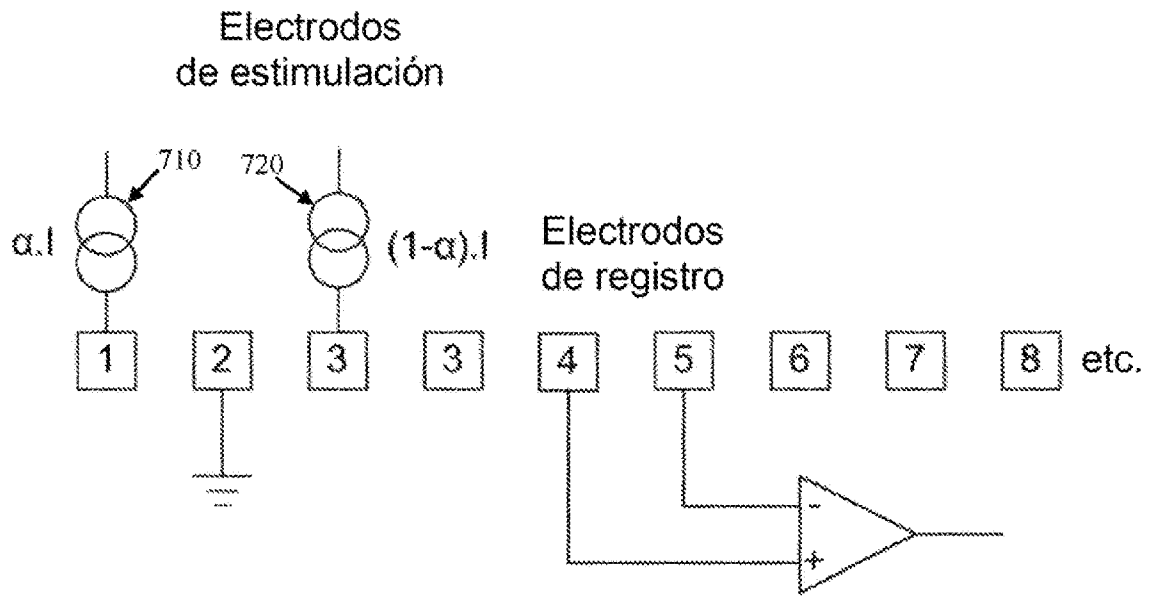


Fig. 7

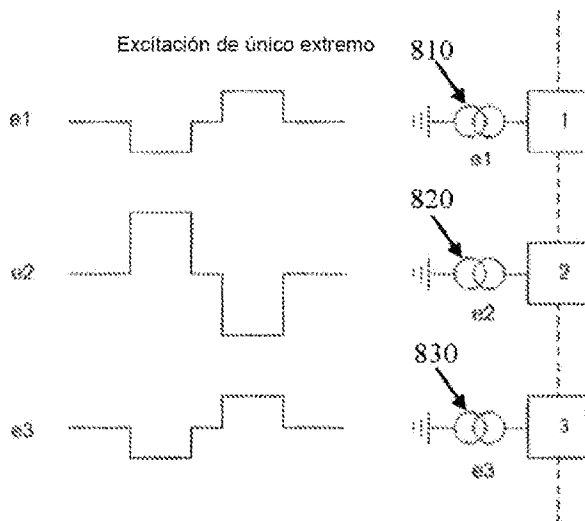


Fig. 8

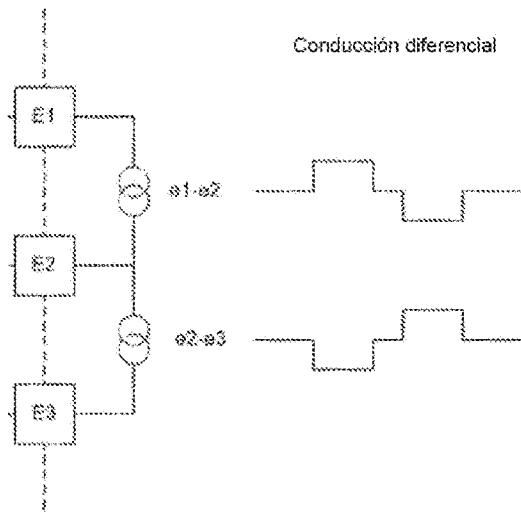


Fig. 9

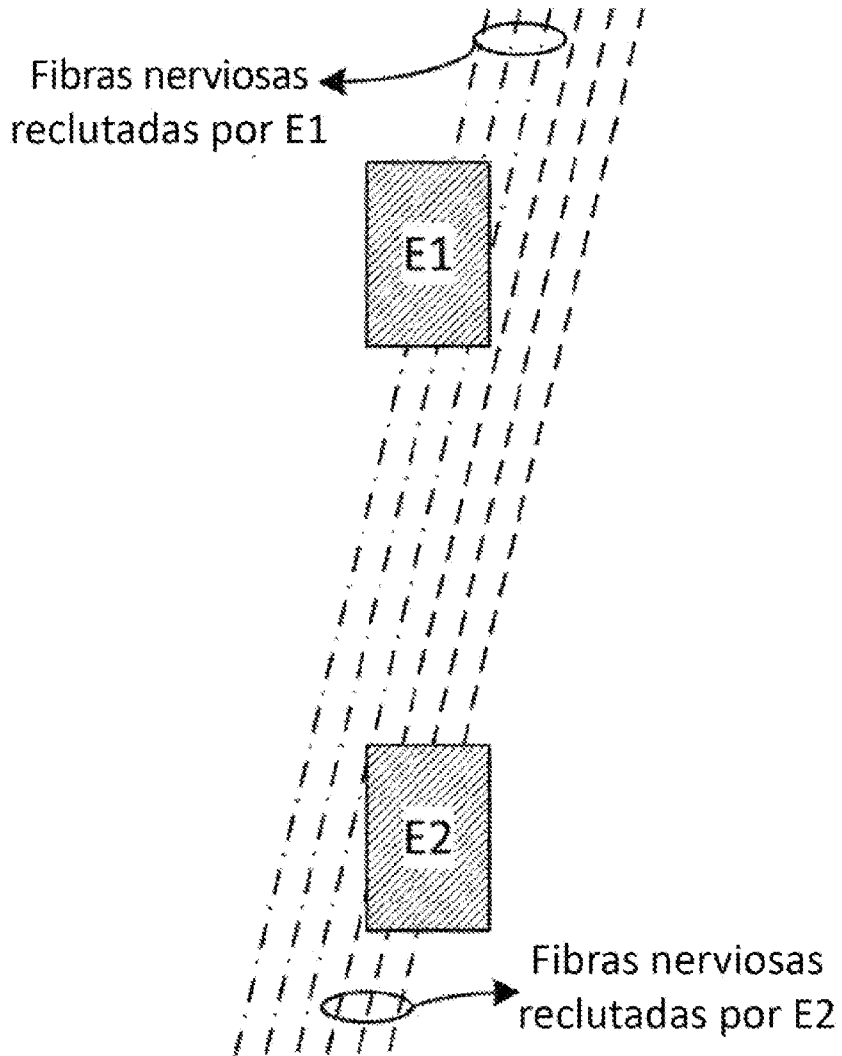


Fig. 10A

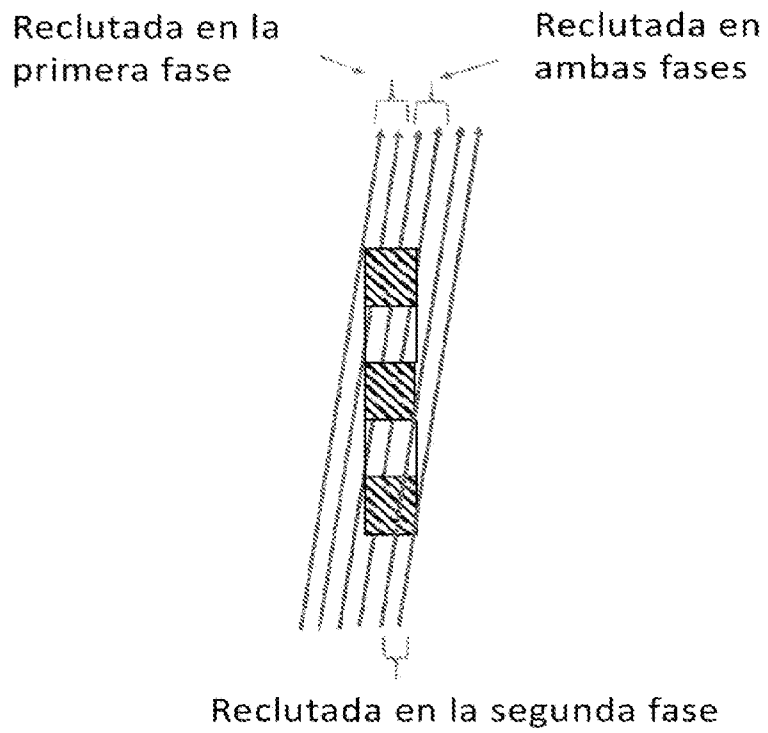


Fig. 10B

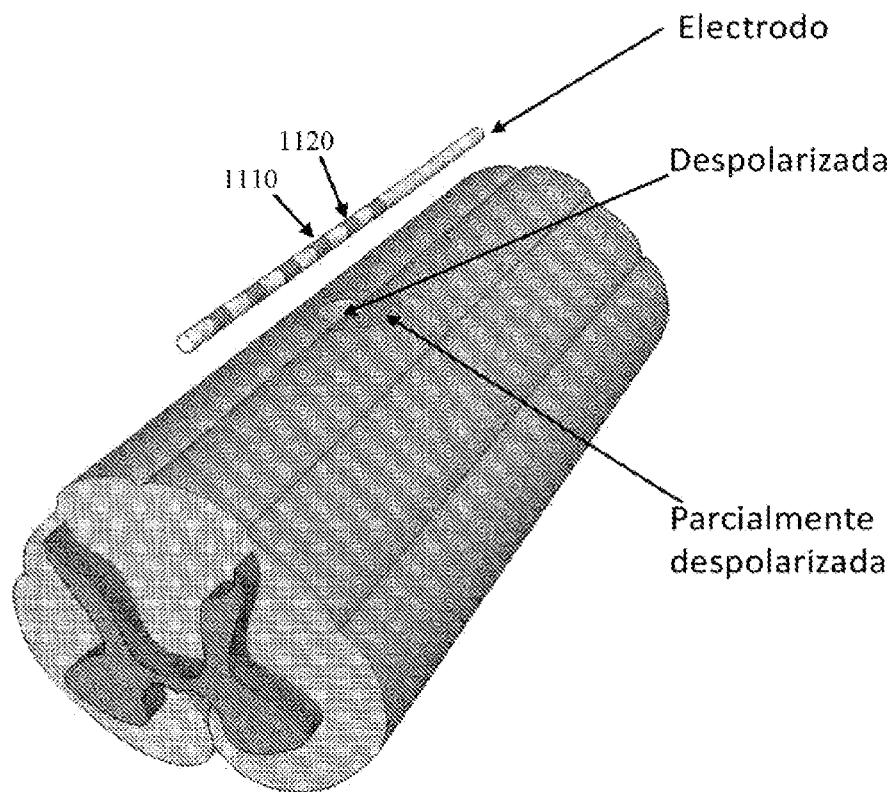


Fig. 11A

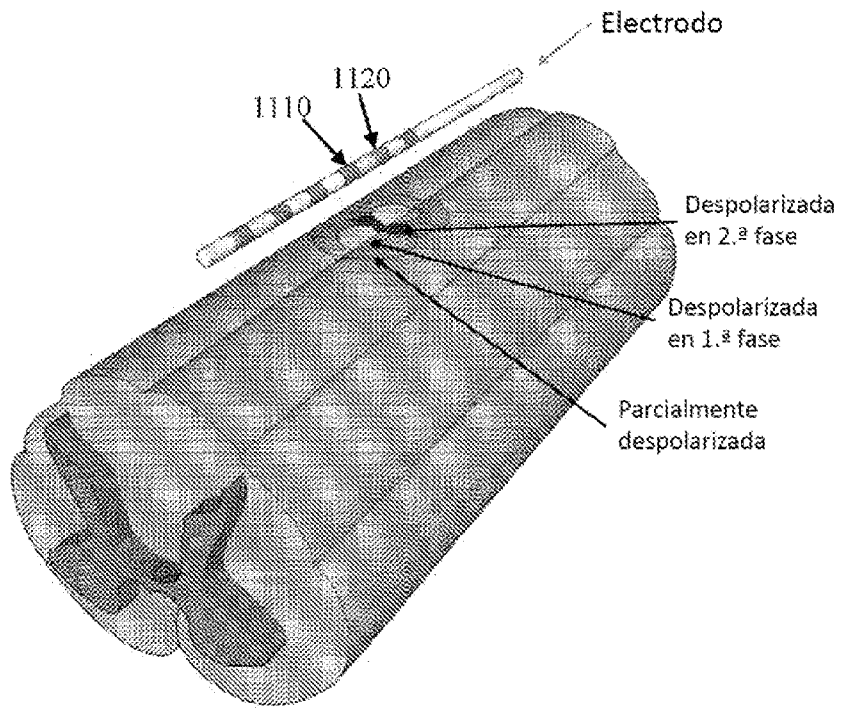


Fig. 11B

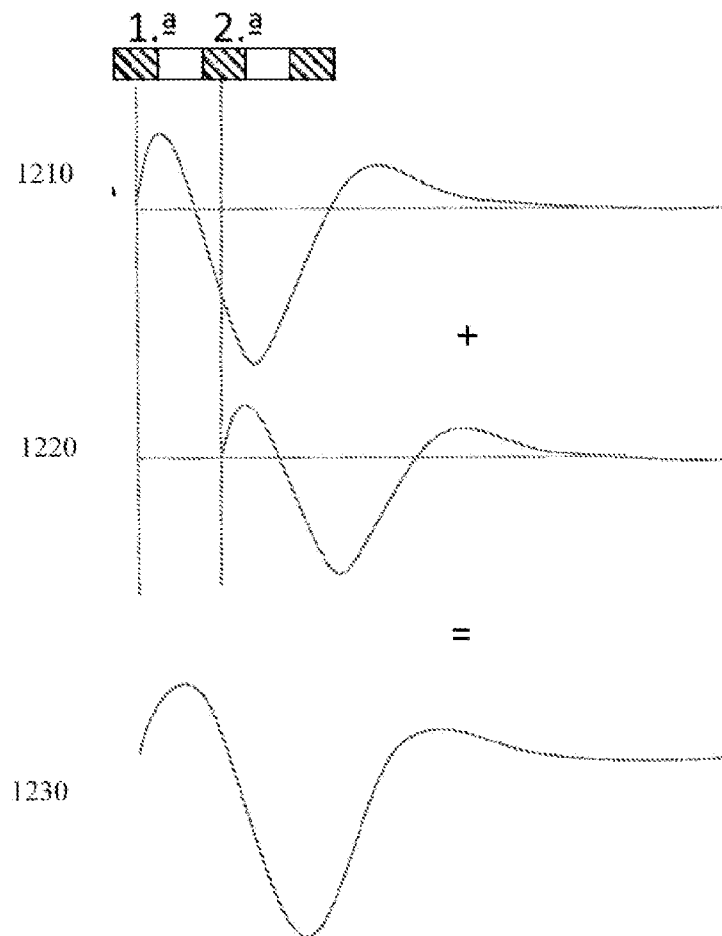
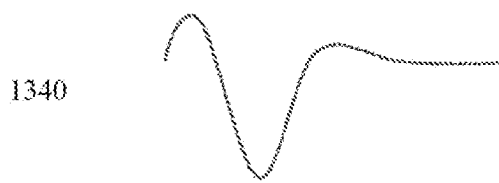
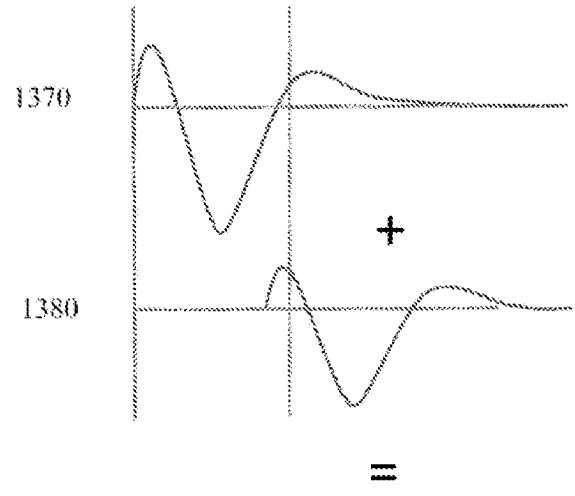
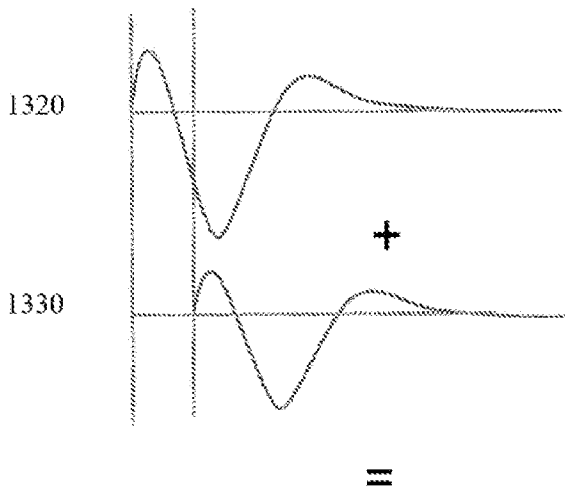
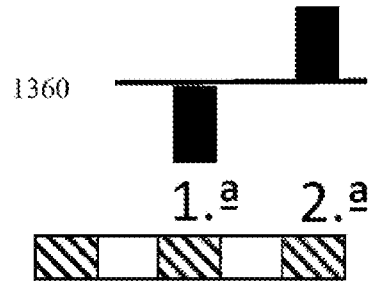
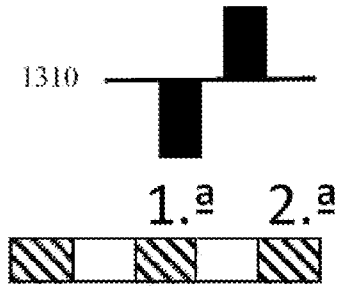


Fig. 12



≠

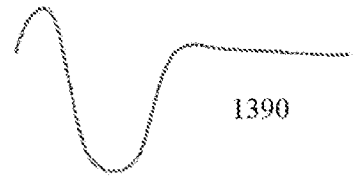


Fig. 13A

Fig. 13B

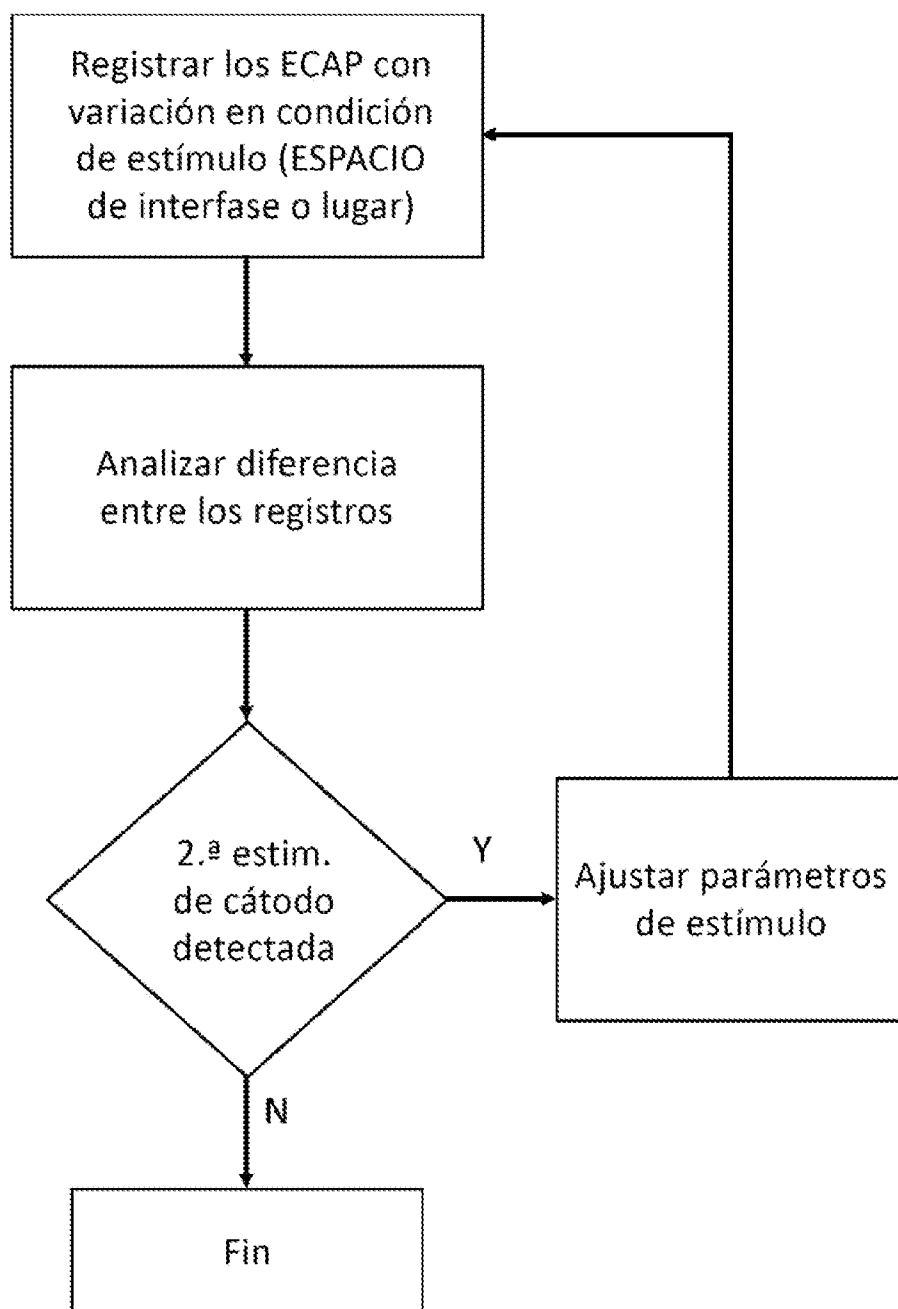


Fig. 14

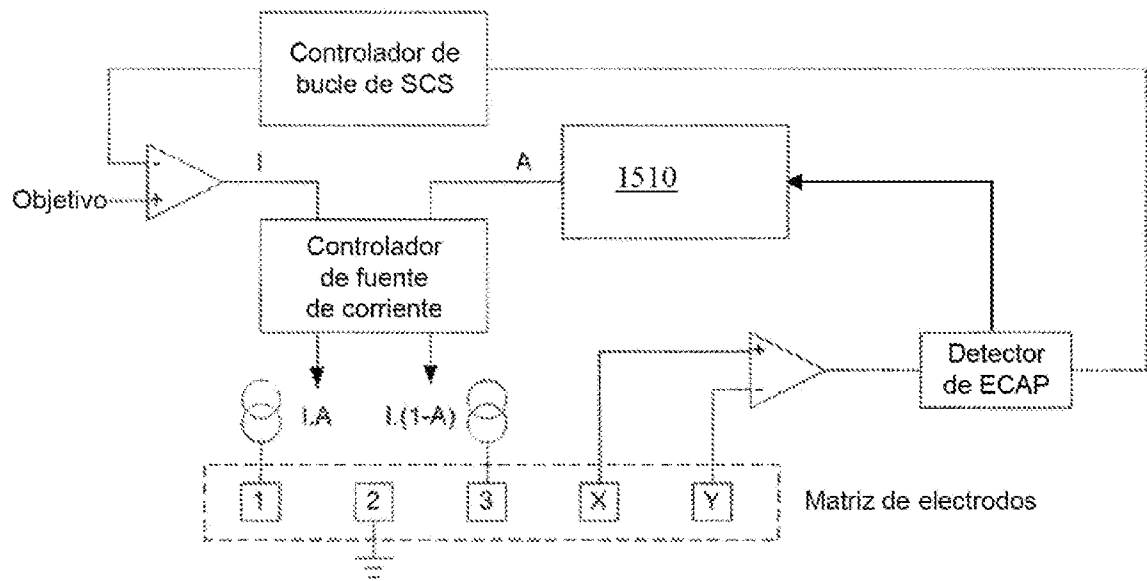


Fig. 15

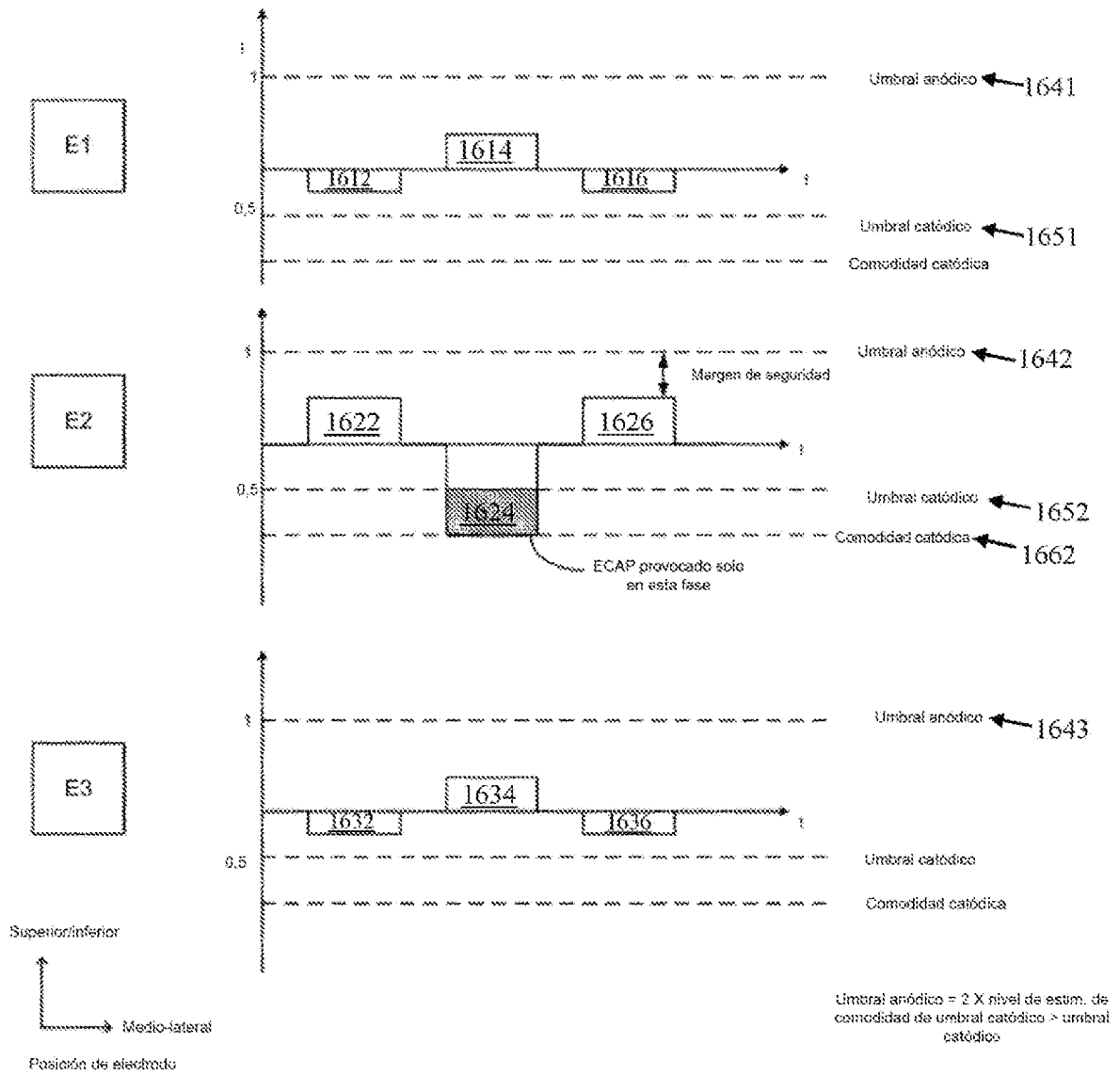
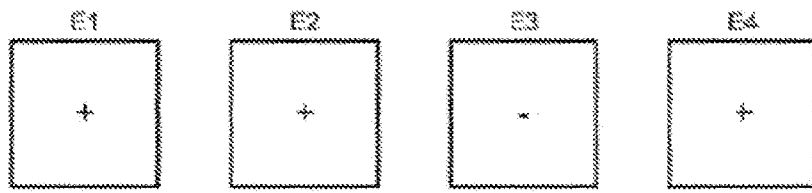
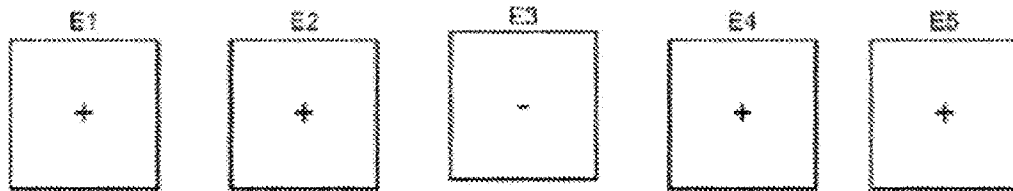


Fig. 16



Cuadripolar

Fig 17A



Pentapolar

Fig. 17B

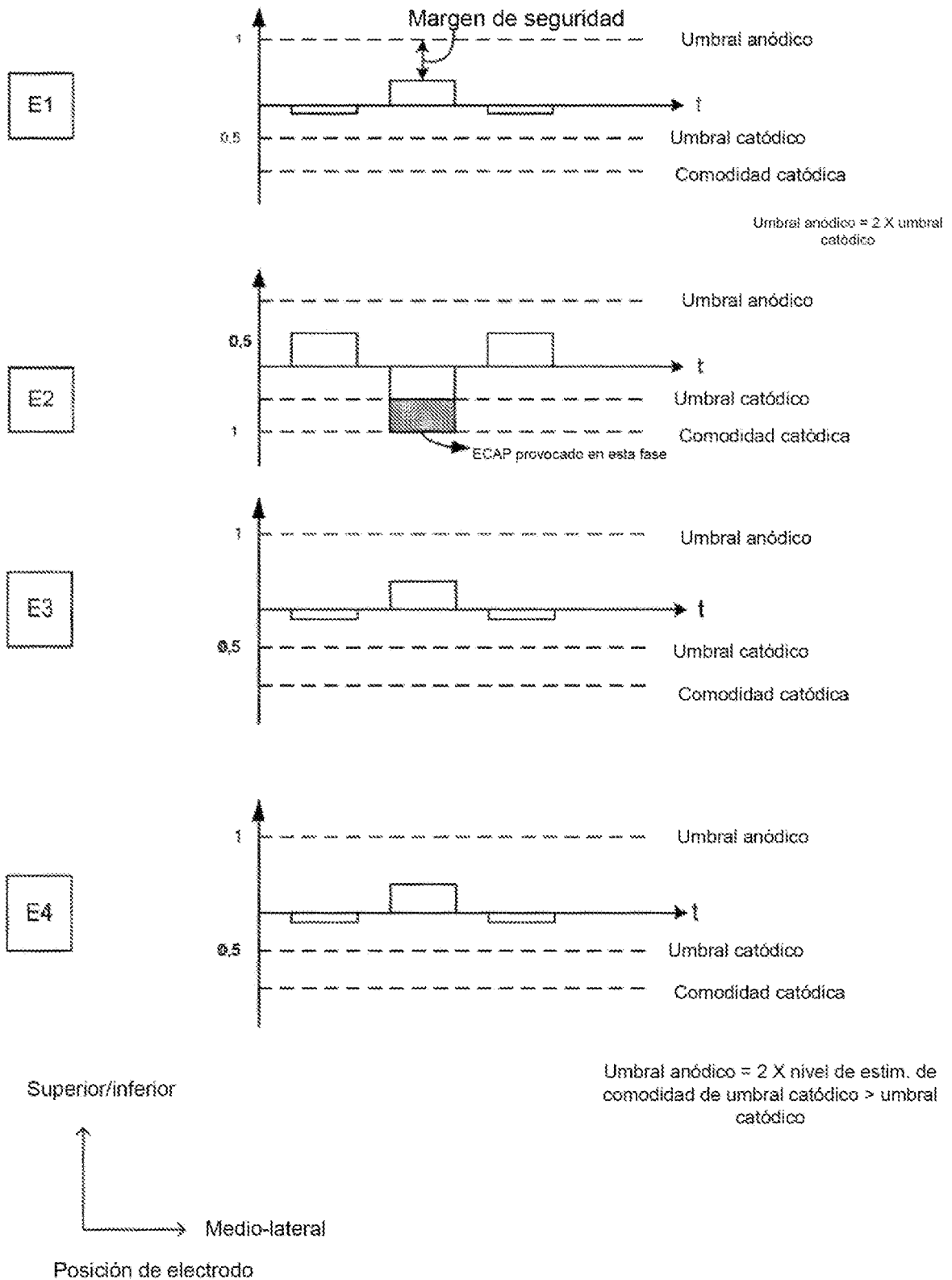


Fig. 18