

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 936 070**

51 Int. Cl.:

**A61N 1/04** (2006.01)

**A61N 1/05** (2006.01)

**A61N 1/36** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2016 PCT/CA2016/050575**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2016 WO16183689**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2016 E 16795603 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2022 EP 3297720**

54 Título: **Sistemas para el tratamiento de la disfunción urinaria**

30 Prioridad:

**21.05.2015 US 201562165037 P**

**05.06.2015 US 201562171549 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.03.2023**

73 Titular/es:

**EBT MEDICAL, INC. (100.0%)**  
**25 Stafford Street, Suite 201**  
**Toronto, ON M5V 0G3, CA**

72 Inventor/es:

**JOHN, MICHAEL, SASHA y**  
**YOO, PAUL, B.**

74 Agente/Representante:

**FERNÁNDEZ POU, Felipe**

ES 2 936 070 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

Sistemas para el tratamiento de la disfunción urinaria

5 Campo

El concepto del tema se relaciona con el campo de la modulación del tejido biológico.

10 Antecedentes

La tecnología de estimulación nerviosa (neuroestimulación) incluye aplicaciones tales como la neuromodulación eléctrica, la estimulación eléctrica funcional y la estimulación eléctrica terapéutica. La estimulación nerviosa es una herramienta clínica eficaz que se utiliza para tratar diversos trastornos y afecciones médicas crónicas. Los ejemplos incluyen (1) estimulación cerebral profunda (DBS) para tratar la enfermedad de Parkinson y el temblor esencial, (2) estimulación de la médula espinal para tratar el dolor y la disfunción urinaria, y (3) estimulación de los nervios periféricos para tratar la vejiga hiperactiva, trastornos y disfunciones del piso pélvico, dolor, apnea obstructiva del sueño, dolor de cabeza, migraña, epilepsia, depresión, hipertensión, trastornos cardíacos y accidente cerebrovascular. Los nervios periféricos pueden incluir, por ejemplo, el nervio vago, el nervio occipital, los nervios craneales, los nervios espinales, los nervios pudendos, los nervios cutáneos y los nervios ciático y femoral.

La eficacia terapéutica de la tecnología de neuroestimulación se atribuye a la activación selectiva de un tejido específico o un circuito neural, utilizando una señal de estimulación apropiada para un objetivo seleccionado. Esto normalmente se logra mediante un bajo reclutamiento de tejido o circuitos neurales no objetivo. La activación no intencionada de tejido nervioso no objetivo, por un campo de estimulación amplio o incorrectamente localizado, puede impedir el beneficio terapéutico. La modulación no intencionada de sistemas biológicos también puede deberse, por ejemplo, a efectos inhibitorios en lugar de, o además de efectos excitatorios, u otra actividad no deseada o respuestas fisiológicas. La modulación no deseada puede producir efectos secundarios y resultados contrarios a la respuesta prevista.

El método del estado de la técnica para abordar el problema de la activación nerviosa selectiva consiste en minimizar la distancia entre un electrodo estimulante y los objetivos nerviosos y, en ciertos casos, aislar el electrodo con material aislante. Esto suele requerir la implantación precisa de un electrodo, cables de conexión y un generador de impulsos (por ejemplo, para la estimulación del cerebro o la médula espinal). Esta solución puede implicar una cirugía altamente invasiva que puede estar asociada con un riesgo y una incomodidad significativos. Las desventajas pueden incluir daño neural o vascular, cirugías de revisión, reemplazo periódico del generador de impulsos, complicaciones quirúrgicas e infecciones potencialmente mortales.

El sistema nervioso periférico proporciona un sustrato neural que es relativamente propicio para la estimulación nerviosa selectiva de ramas nerviosas individuales. Sin embargo, la viabilidad a largo plazo de los sistemas de neuroestimulación implantados de forma permanente puede complicarse por problemas relacionados con el movimiento mecánico repetido de los cables conductores conectados al generador de impulsos (por ejemplo, fractura de cable y/o migración de componentes). Aunque la estimulación eléctrica transcutánea puede proporcionar un enfoque más simple y no invasivo, la activación nerviosa selectiva no se logra fácilmente.

En muchos casos, la capacidad de activar selectivamente un objetivo neuronal específico mediante sistemas de estimulación nerviosa implantados también está lejos de ser ideal cuando se deben implantar sistemas con múltiples componentes. Los métodos del estado de la técnica destinados a mejorar la selectividad de la estimulación implican el diseño y la implementación de diversos tipos de interfaces neurales: cables DBS de estimulación cerebral profunda multipolares (o multicontacto), electrodos tipo paleta multipolares para la estimulación subcutánea o de la médula espinal, conjuntos de microelectrodos (por ejemplo, Utah Array o Michigan Probe, o electrodos del Huntington Medical Research Institute) y electrodos de manguito nervioso multicontacto (por ejemplo, Cyberonics Inc., Case Western Reserve University). Un objetivo principal de estos diseños de electrodos es maximizar la cantidad de contactos de electrodos de modo que se pueda usar una ubicación de estimulación 'ubicada de manera óptima' o una 'combinación óptima de uno o más contactos de electrodos' para lograr resultados terapéuticos efectivos. La selectividad mejorada de la estimulación nerviosa puede aumentar la eficacia del tratamiento en algunos casos, tal como la estimulación no intencionada de los nervios adyacentes.

Los avances en la estimulación nerviosa mínimamente invasiva se han realizado clínicamente. Se han desarrollado sondas de electrodos implantables inalámbricas para lograr métodos menos invasivos de estimulación nerviosa selectiva. El BION (Alfred Mann Foundation, Boston Scientific) es un electrodo cubierto de vidrio o cerámica que se puede inyectar percutáneamente en una región de interés. Puede autoalimentarse o cargarse pasivamente mediante pulsos de radiofrecuencia (RF). El uso a largo plazo puede complicarse por la migración del BION desde su ubicación original del implante. Esta migración puede causar efectos terapéuticos reducidos y efectos secundarios aumentados provocados por la estimulación debido a la

activación de otro tejido (no objetivo). Los sistemas de estimulación nerviosa (por ejemplo, MicroTransponder Inc. SAINT™ System) que son más pequeños, menos costosos y técnicamente menos complicados que el BION pueden ser ventajosos en el tratamiento de algunos trastornos. Micron Devices ha desarrollado un neuroestimulador implantable, similar al BION, que utiliza energía inalámbrica en la RF y/o intervalo de frecuencia de microondas y antenas no inductivas que reciben energía electromagnética radiada desde una fuente ubicada fuera del cuerpo del paciente para producir estimulación nerviosa. Energous Technology está desarrollando tecnología inalámbrica que utiliza múltiples antenas para proporcionar una mejor transmisión y recolección de energía inalámbrica y se está desarrollando dentro del espacio de los dispositivos implantables. Estas tecnologías pueden permitir factores de forma más pequeños.

Otro ejemplo de tecnología de estimulación nerviosa es el microelectrodo flotante activado por luz (FLAME). FLAME utiliza un enfoque de diseño análogo al BION; sin embargo, en lugar de pulsos de RF, el electrodo implantado convierte la luz infrarroja cercana en pulsos eléctricos. Actualmente, el uso clínico de la tecnología FLAME es limitado, principalmente debido a la mala penetración de la luz en el tejido biológico y otros obstáculos técnicos.

Los estimuladores magnéticos transcutáneos (TMS), denominados "estimuladores magnéticos transcraneales" cuando se utilizan para la estimulación cerebral, se utilizan para tratar trastornos tales como la migraña (por ejemplo, Neuralieve Inc.) mediante el uso de un dispositivo de estimulación magnética externa para estimular tejidos centrales o periféricos. Los campos inducidos dentro del tejido por uno o más pulsos (estimulación electromagnética pulsada) pueden estar menos localizados de lo deseado.

La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) es otro método no invasivo para activar el tejido nervioso. Empresas tales como Cefaly han diseñado sistemas TENS para trabajar específicamente en las células nerviosas afectadas por el dolor. El sistema TENS desarrollado por Cefaly funciona introduciendo impulsos eléctricos para actuar sobre los nervios que transmiten el dolor de la migraña tal como una bifurcación de nervios conocida como nervio trigémino. Además del dolor, los sistemas TENS se han utilizado para aplicar campos eléctricos al cerebro para modular el sueño, la ansiedad, la depresión, el dolor, la atención, la memoria y otros tipos de procesamiento cognitivo/sensorial. También se están desarrollando sistemas de decenas para mejorar el rendimiento de los atletas. El sistema y el método actuales pueden usarse con un sistema TENS de este tipo para centrarse en un área, o población, de nervios que se activan eléctricamente.

Electrocore Inc. ha desarrollado estimuladores eléctricos no invasivos (por ejemplo, TENS) e implantables accionados magnéticamente que estimulan eléctricamente nervios tal como el nervio vago. Para la terapia de estimulación del nervio vago (VNS), se coloca un dispositivo manual en la superficie de la piel justo encima del nervio vago, que se palpa con la arteria carótida pulsante. La eficacia clínica de este enfoque está actualmente en proceso de validación. Dadas las características anatómicas del nervio vago (por ejemplo, la distancia desde la superficie de la piel, incrustado dentro de un haz neurovascular), puede haber desafíos asociados con la VNS con base en TENS. Factores tales como pacientes con sobrepeso con tejido subcutáneo (por ejemplo, depósitos de grasa) pueden resultar desafiantes, ya que esto aumenta la distancia entre el electrodo estimulante y el objetivo vagal.

Uroplastia ha desarrollado sistemas de estimulación tanto cutánea como percutánea para el tratamiento de trastornos urológicos. La terapia principal actualmente implementada implica la estimulación del nervio tibial posterior, que se basa en la inyección percutánea de un electrodo de aguja cerca del tobillo del paciente.

Tanto Electrocore Inc como Uroplastia se dedican actualmente al desarrollo de sistemas de estimulación implantables para activar el tejido nervioso, en los que el estimulador implantado funciona de forma inalámbrica mediante inducción magnética. Este enfoque evita la necesidad de usar una batería implantable, cables percutáneos o subcutáneos que se conectan a una fuente de energía y también puede disminuir la complejidad del circuito implantado. Este sistema aún no ha completado los ensayos clínicos, por lo que actualmente se desconocen las desventajas asociadas.

La modulación del tejido biológico, tal como el tejido nervioso, presenta la oportunidad de tratar una miríada de condiciones y trastornos biológicos y fisiológicos. La modulación puede incluir la interacción y el control de los procesos naturales de un paciente. La modulación del tejido puede incluir modulación nerviosa tal como inhibición (por ejemplo, bloqueo), activación, modificación, regulación positiva, regulación negativa u otro tipo de alteración terapéutica de la actividad. La respuesta biológica resultante puede ser eléctrica y/o de naturaleza química y puede ocurrir dentro de los sistemas nerviosos central o periférico, o los sistemas nerviosos autónomos o somáticos. Al modular la actividad del sistema nervioso, por ejemplo, mediante la activación o el bloqueo de los nervios, se pueden lograr muchos resultados funcionales. Las neuronas motoras pueden estimularse para provocar contracciones musculares. Las neuronas sensoriales pueden bloquearse para aliviar el dolor o estimularse para proporcionar una señal de biorretroalimentación a un sujeto. En otros ejemplos, se puede usar la modulación del sistema nervioso autónomo para ajustar diversos parámetros fisiológicos involuntarios, tales como la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea.

Solicitud de patente de EE. UU. 2013/006322 representa un sistema para la estimulación eléctrica de aplicar pulsos eléctricos transcutáneos a un tejido nervioso.

## Sumario

5

La invención se define en la reivindicación 1. Otros aspectos y realizaciones preferidas se definen en las reivindicaciones adjuntas. Los aspectos, formas de realización y ejemplos de la presente descripción que no están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forman parte de la invención y se proporcionan únicamente con fines ilustrativos. Además, los procedimientos presentados en la presente descripción se proporcionan con fines ilustrativos y no forman parte de la presente invención. Se proporciona un sistema de estimulación transcutánea de tejido que incluye un generador eléctrico colocado en el exterior del paciente. Un estimulador se acopla eléctricamente al generador eléctrico y se coloca sobre la superficie de la piel del paciente. Un miembro eléctricamente conductor implantado se coloca sobre, o contiguo a, un tejido nervioso objetivo para la estimulación del tejido nervioso objetivo para modificar las señales del campo eléctrico generadas por el generador eléctrico y proporcionadas por el estimulador con el fin de modular señales desde el tejido nervioso al cerebro, al sistema nervioso central o periférico, u otro objetivo, del paciente.

10

15

Los sistemas de estimulación se describen por proporcionar ventajas relacionadas con el aumento de la eficacia terapéutica de la estimulación nerviosa, mejorar la comodidad de un paciente en relación con otras soluciones terapéuticas, disminuir el coste del tratamiento, y/o proporcionar un tratamiento simple y/o procedimiento de implantación.

20

Un objetivo del sistema actual es proporcionar sistemas que proporcionen estimulación nerviosa selectiva y estimulen ramas nerviosas específicas o porciones seleccionadas de un nervio o fascículo nervioso.

25

Otro objetivo del sistema actual es proporcionar uno o más componentes implantados pequeños para proporcionar una estimulación nerviosa selectiva y, por lo tanto, ofrecer una terapia clínica mejorada a largo plazo. Este sistema tiene como objetivo evitar la activación del tejido nervioso no objetivo, lo que puede limitar los efectos terapéuticos generales y exacerbar los efectos secundarios provocados por la estimulación.

30

Otro objetivo del sistema actual es proporcionar un sistema de estimulación nerviosa que tenga componentes externos y un elemento pasivo implantado que esté configurado para permitir que la terapia logre el mismo beneficio terapéutico, o mejor, que el que se lograría de otro modo utilizando solo la estimulación nerviosa transcutánea sin elemento pasivo implantado.

35

Otro objetivo es proporcionar sistemas para proporcionar estimulación de tejido usando configuraciones complementarias o "pareadas" de elementos de estimulación externos y elementos pasivos implantados subcutáneamente.

40

Otro objetivo es proporcionar sistemas para proporcionar un aumento selectivo en la excitabilidad neural, donde un solo objetivo neural (ubicado entre uno o más nervios) se activa de forma independiente o varios nervios se activan de forma independiente usando uno o más elementos implantados y aplicando diferentes parámetros de estimulación tales como ubicación del estimulador, contactos de electrodos que están activos, amplitud, frecuencia, ciclo de trabajo y forma de onda.

45

Otro objetivo es proporcionar sistemas para lograr una activación nerviosa terapéutica efectiva con una amplitud de estimulación relativamente más baja y/o ancho de impulso más corto que lo que se puede lograr usando métodos de la técnica anterior (por ejemplo, TENS).

50

Otro objetivo es proporcionar sistemas para la activación reducida de tejido nervioso no objetivo (es decir, minimizar el desbordamiento de la estimulación).

Otro objetivo es proporcionar sistemas para disminuir los efectos secundarios provocados por la estimulación nerviosa.

55

Otro objetivo es proporcionar sistemas y métodos para proporcionar estimulación nerviosa eléctrica transcutánea mejorada, estimulación intravascular del tejido nervioso y activación selectiva aumentada del tejido del sistema nervioso periférico y central.

60

Otro objetivo es proporcionar sistemas para proporcionar TENS mejorada para ciertas fibras durante VNS (por ejemplo, fibras B mielinizadas pequeñas y/o fibras C amielínicas), evitando, por ejemplo, las fibras tipo A.

Otro objetivo es proporcionar sistemas para proporcionar una modulación mejorada de tejidos objetivo que pueden incluir tejido glandular, tejido graso o lipídico, tejido óseo, tejido muscular y tejido nervioso.

65

Otro objetivo es proporcionar sistemas para mejorar una serie de condiciones clínicas y sus tratamientos



- relacionados que incluyen, por ejemplo: a) tratamiento de la vejiga hiperactiva (o cualquier trastorno o condición relacionada con la actividad o la micción de la vejiga) mediante estimulación del nervio tibial posterior o del nervio sacro; b) dolor crónico y tratamiento mediante estimulación de la zona lumbar o de las extremidades inferiores; c) tratamiento relacionado con la migraña y el dolor de cabeza; d) apnea obstructiva del sueño y
- 5 tratamiento relacionado con la estimulación del nervio hipogloso, vagal o laríngeo superior; e) diversas afecciones tales como epilepsia, dolor de cabeza y depresión que pueden tratarse mediante estimulación del nervio vago; y f) diversas otras condiciones que pueden ser tratadas mejorando la selección como objetivo de tejido específico.
- 10 Otro objetivo es proporcionar sistemas para proporcionar estimulación de tejido utilizando configuraciones, materiales, orientaciones, realizaciones y espaciamentos mejorados de elementos de estimulación externa, elementos de estimulación cutánea y elementos pasivos implantados que no están conectados físicamente a las fuentes de estimulación.
- 15 Otro objetivo es proporcionar sistemas para proporcionar la estimulación de un primer objetivo de tejido que es aproximadamente cutáneo y también proporcionar la estimulación de un segundo objetivo que es un nervio que está relativamente distal a la superficie de la piel.
- Otro objetivo es proporcionar sistemas para potenciar otras terapias con el fin de aumentar el número de
- 20 pacientes que se benefician, aumentar la magnitud de los beneficios terapéuticos, y/o disminuir la frecuencia de intervenciones terapéuticas repetidas que pueden ser significativamente más invasivas.
- Otro objeto del presente sistema es permitir que los campos eléctricos inducidos magnéticamente, o la estimulación de luz o sonido, logren una modulación más específica del tejido objetivo o de los circuitos
- 25 neurales.
- Otro objeto del sistema es permitir un enfoque funcional y/o la conformación de un campo TMS para que se promueva la activación selectiva.
- 30 Breve descripción de las figuras
- Las Figs. 1a-1b muestran un diagrama esquemático de una realización de un sistema mejorado de estimulación nerviosa transcutánea (eTNS) implementado en una extremidad inferior, donde el sistema, o
- 35 modelo de elementos finitos del mismo, incluye un electrodo de superficie y un elemento pasivo (componente pasivo implantable o "IPC") que se coloca muy cerca del nervio tibial posterior, y la Fig. 1b es un primer plano del área delimitada por el cuadro discontinuo de la Fig. 1a.
- La Fig. 1c muestra un diagrama esquemático que representa otra realización del sistema mejorado de estimulación nerviosa, o modelo de elementos finitos del mismo, e incluye un par de electrodos de superficie
- 40 estimulante, con longitudes (L1, L2) y anchos (W1, W2), colocados en la superficie de la piel de un paciente, con una distancia entre electrodos (D1), así como un implante (IPC) ubicado a una determinada distancia de profundidad (D2) de la superficie de la piel.
- La Fig. 2a es un gráfico que muestra los resultados de una simulación por ordenador que representa la relación
- 45 entre la función de activación (AF: medida de la excitabilidad neural) y la distancia entre el IPC y el nervio objetivo, donde la distancia entre el electrodo de superficie y el nervio es mantenido constante (una AF más alta indica un umbral de activación nerviosa más bajo).
- La Fig. 2b es un gráfico que muestra los resultados de la simulación por ordenador que representan los efectos
- 50 del IPC en la AF, y se aumentó la distancia entre el electrodo de superficie y el nervio objetivo (profundidad desde la superficie de la piel = 7 mm a 30 mm).
- La Fig. 3a es un gráfico que muestra los resultados modelados de la "excitabilidad neural" relativa en función de la profundidad del nervio desde la superficie de la piel (la excitabilidad relativa se calculó como la relación
- 55 de la AF entre la condición de "IPC presente" y condición "IPC ausente").
- La Fig. 3b es un gráfico que muestra resultados modelados de los efectos de la conductividad eléctrica del IPC sobre la excitabilidad neural relativa (AF).
- La Fig. 4a es una representación gráfica que muestra datos de simulaciones por ordenador (de acuerdo con la
- 60 configuración que se muestra en la Fig. 1c) que calcularon la AF generada por TENS convencional (sin IPC) en función de la profundidad del nervio (D2, distancia de profundidad a nervio del electrodo de estimulación cutánea) y la distancia entre los electrodos de superficie del ánodo y el cátodo (D1, la distancia entre electrodos es el eje x).
- 65 La Fig. 4b es una representación gráfica que muestra datos de simulaciones por ordenador que ilustran los

efectos del grosor del IPC (es decir, el grosor de la pared cilíndrica del manguito nervioso) sobre la mejora de la excitabilidad neural ("Máx AF") y muestra que, en comparación con el caso de 'sin IPC', un grosor de IPC de menos de 0.3 mm aumenta la AF, mientras que se encontró que un grosor superior a 0.3 mm reduce la excitabilidad neural.

5

La Fig. 4c es una representación gráfica que muestra datos de simulaciones por ordenador que muestran la Máx AF normalizada en función tanto del grosor del manguito nervioso (IPC) como de la distancia de profundidad del nervio desde la superficie de la piel (ND).

10 La Fig. 5a es un gráfico de datos de simulaciones por ordenador (modelo de elementos finitos de la Fig. 1a escalado a las dimensiones de una rata), que representa la relación entre la longitud del IPC (tipo manguito) y la distancia entre el estimulante bipolar electrodos de superficie (similar a la configuración que se muestra en la Fig. 1c).

15 La Fig. 5b es un gráfico de datos de simulaciones por ordenador (modelo de elementos finitos de la Fig. 1a escalado a las dimensiones de un humano) de estimulación nerviosa transcutánea mejorada (eTENS) que está de acuerdo con los hallazgos de un modelo experimental en ratas (es decir, resultados de la Fig. 5a).

20 La Fig. 6a es un gráfico de datos de un modelo de ordenador de eTENS (a escala de las dimensiones de una rata) que involucra estimulación de superficie monopolar en la que el electrodo de superficie (área = 1 mm × 1 mm) e IPC (longitud del manguito nervioso, NCL = 1 mm) son de dimensiones similares e inicialmente alineados como se muestra en el diagrama insertado (desalineación = 0 mm) y en el que la excitabilidad relativa (% AF normalizada a TENS sin IPC) se calcula a medida que el IPC se desplaza a lo largo del nervio (el electrodo de superficie está estacionario) de modo que la desalineación aumenta de 0 mm a 6.5 mm.

25

La Fig. 6b es un gráfico de datos de un modelo de ordenador de eTENS (a escala de las dimensiones de una rata) que involucra estimulación de superficie monopolar, en el que las dimensiones del electrodo de superficie (área = 1 mm × 1 mm) son más pequeños que el IPC (longitud del manguito nervioso, NCL = 5 mm), y en el que el IPC se desplaza a lo largo del nervio (el electrodo de superficie está fijo), de modo que la desalineación aumenta de 0 mm a 6.5 mm.

30

La Fig. 7 es un gráfico de datos relacionados con los efectos de la conductividad eléctrica del IPC (modelo de estimulación monopolar en la Fig. 6a) sobre la "excitabilidad neural relativa (%)", a medida que los valores de conductividad se incrementaron de  $9.43 \times 10^{-14}$  a  $9.43 \times 10^{11}$ .

35

La Fig. 8 es un gráfico de datos de un modelo informático de eTENS (modelo de estimulación monopolar en la Fig. 6a), donde se simulaban los efectos de la longitud del IPC en la excitabilidad relativa para un IPC con un grosor del manguito nervioso de 0.02 mm (NCT, consulte la Fig. 4b), y donde la longitud del IPC ("con manguito alrededor del nervio") se incrementó de 0 mm (condición de línea base sin IPC) a 10 mm para 4 casos diferentes de profundidad del nervio (ND) desde la superficie de la piel.

40

La Fig. 9a es un gráfico de datos de un experimento realizado en una rata anestesiada, donde se colocó un electrodo de superficie (5 mm × 5 mm) en la superficie posteromedial de la extremidad trasera para estimular el nervio tibial posterior y se insertó un par de cables de acero inoxidable aislados en el pie ipsilateral para medir la activación muscular (EMG). El electrodo "anódico" de retorno era una aguja insertada percutáneamente a través de la almohadilla de grasa abdominal, ipsilateral a la pierna estimulada.

45

La Fig. 9b muestra la configuración experimental de una simulación por ordenador, donde se colocó un electrodo de superficie (10 mm × 10 mm) sobre un conjunto de nervios periféricos (diámetro = 1 mm, longitud = 100 mm) y el nervio objetivo (a1) se colocó directamente debajo del electrodo de estimulación a una profundidad de 3 mm desde la superficie de la piel. Se colocaron nervios adicionales tanto en forma vertical (a2 a a5) como lateral (a12 a a15) con respecto a a1. La distancia entre cada nervio fue de 10 mm.

50

La Fig. 9c es un gráfico de datos derivados de la simulación por ordenador de la Fig. 9b, donde el nervio objetivo (a1) muestra una AF aumentada que alcanza su punto máximo cuando la longitud del IPC está entre 10 y 40 mm, mientras que los nervios no objetivo muestran una AF reducida. apoyando tanto una sensibilidad como una especificidad aumentadas, respectivamente, al electrodo de estimulación.

55

La Fig. 10a es una vista esquemática del sistema que contiene puntos de referencia neuroanatómicos relevantes para la neuromodulación eléctrica de la vejiga urinaria, con la vejiga urinaria y la uretra inervadas por los nervios pélvico y pudendo, respectivamente.

60

La Fig. 10b representa esquemáticamente el nervio tibial posterior (PTN) y el nervio safeno que descienden por la cara posteromedial de la pierna humana. El PTN se divide en la rama del nervio plantar medial (MPN), la rama del nervio plantar lateral (LPN) y los nervios calcáneos; mientras que el nervio safeno inerva la piel y capas de tejido subyacentes a lo largo de la superficie medial-posterior del área de la parte inferior de la

65

pierna/tobillo/pie. Las ubicaciones de implante candidatas adecuadas para manguitos nerviosos (que pueden servir como IPC de la presente invención o que pueden funcionar como electrodos junto con un neuroestimulador implantado) se muestran próximas a nervios individuales.

- 5 La Fig. 11 muestra esquemáticamente las raíces nerviosas espinales seleccionadas que convergen para formar los nervios pudendo (S2-S4) y tibial posterior (L4-S3). Dos objetos colocados quirúrgicamente (por ejemplo, manguitos nerviosos) se indican como IPC (10f y 10g) en las raíces S3 y L4, respectivamente.

- 10 La Fig. 12 es un conjunto de gráficos de datos experimentales que caracterizan los efectos de la estimulación con PTN en la vejiga de ratas anestesiadas con uretano. A la estimulación con PTN de 5 Hz (trazado superior), se encontraron inhibición aguda durante la estimulación (barra negra) e inhibición prolongada después de la estimulación (barra gris etiquetada como POST-STIM). A la estimulación PTN de 50 Hz (traza inferior), solo se encontró excitación posterior a la estimulación (barra gris etiquetada como POST-STIM).

- 15 Las Figs. 13a, b, c son gráficos que muestran datos resumidos de estimulación eléctrica de (A) PTN, (B) nervio plantar medial (MPN) y (C) nervio plantar lateral (LPN) en ratas anestesiadas (por ejemplo, sumarios de datos sin procesar como el que se ve en la Fig. 12). Se observa inhibición vesical (definida por % de reducción en la tasa de contracción de la vejiga (BRC) con respecto a la línea base) durante la estimulación a frecuencias más bajas (por ejemplo, 5 Hz a 20 Hz), mientras que la excitación de la vejiga se observa a 50 Hz para la estimulación de PTN y LPN.

- 20 Las Figs. 14a, b, c son gráficos de datos resumidos del porcentaje de experimentos (un total de 11 ratas) que exhibieron una reducción aguda en BRC (es decir, inhibición vesical aguda) durante cada prueba de estimulación de 10 minutos de PTN, MPN y LPN en ratas anestesiadas.

- 25 Las Figs. 14 d, e, f son gráficos de datos resumidos del porcentaje de experimentos (total 11 ratas) que exhibieron una reducción prolongada en BRC (es decir, inhibición prolongada de la vejiga) después de cada prueba de estimulación de 10 minutos de PTN, MPN y LPN en ratas anestesiadas.

- 30 La Fig. 15 es un gráfico de datos experimentales de una rata anestesiada, donde la estimulación eléctrica (0.3 mA, 5 Hz) del nervio safeno (se accedió a la rama por debajo de la rodilla) dio como resultado una disminución aguda del 25 % en BCR durante la estimulación, como se evidencia, por el trazo superior, mientras que el comercio medio muestra otra actividad registrada y el trazo inferior muestra la duración del tren de pulsos.

- 35 La Fig. 16 muestra realizaciones ejemplares alternativas de diferentes patrones de estimulación nerviosa eléctrica que se pueden usar con la presente invención para mejorar diversas terapias de neuromodulación.

- 40 La Fig. 17 es un diagrama de bloques de flujo lógico que muestra un método para proporcionar tratamiento a un paciente.

- La Fig. 18a es un diagrama esquemático de un sistema de estimulación de tejidos que se puede utilizar para realizar la presente invención que incluye la provisión de estimulación de tejidos.

- 45 La Fig. 18b es un diagrama esquemático de un sistema de estimulación de tejidos que incluye un sistema de estimulación eléctrica implantable que puede usarse para realizar la presente invención.

- La Fig. 19 es un diagrama esquemático de un sistema alternativo de estimulación nerviosa que puede usarse con estimulación transcutánea.

- 50 La Fig. 20a es un diagrama esquemático de una realización de un sistema para la activación selectiva (con base en eTENS) de múltiples nervios utilizando un paradigma de estimulación bipolar.

- 55 La Fig. 20b es un diagrama esquemático de una realización de un sistema para la activación selectiva (con base en eTENS) de múltiples nervios utilizando un paradigma de estimulación monopolar.

- La Fig. 21 es un diagrama esquemático del sistema de estimulación nerviosa transcutánea mejorada (eTNS) para activar eléctricamente el tejido nervioso en sitios del cuello y la parte superior del pecho.

- 60 La Fig. 22a es un diagrama de flujo de bloques lógicos para un método de uso del sistema eTNS para estimular el uso de más de un IPC.

- La Fig. 22b es un diagrama de flujo de bloques lógicos para un método de uso del sistema eTNS como prueba de detección médica.

- 65 La Fig. 22c es un diagrama de flujo de bloques lógicos de un método para proporcionar un primer tratamiento

de estimulación y un segundo tratamiento de estimulación para proporcionar terapia.

La Fig. 23a es un diagrama esquemático de una realización del sistema objeto en el que una pluralidad de IPC proporciona la conformación de un campo eléctrico.

5

La Fig. 23b es un diagrama esquemático de una realización alternativa del sistema objeto en el que una pluralidad de IPC proporciona la conformación de un campo eléctrico.

La Fig. 24a es un diagrama esquemático de una realización de un controlador para un sistema TNS portátil.

10

La Fig. 24b es una vista esquemática en perspectiva de un sistema TNS portátil.

La Fig. 24c es una vista esquemática en perspectiva de un estimulador para proporcionar estimulación tisular usando al menos un estimulador.

15

La Fig. 24d es una vista esquemática en perspectiva de un estimulador para proporcionar estimulación tisular usando dos estimuladores.

La Fig. 25 es una vista esquemática de un estimulador de conjunto de contactos múltiples.

20

La Fig. 26a es una vista esquemática de una realización de un conjunto estimulador de múltiples contactos y un conjunto de IPC de múltiples contactos.

La Fig. 26b es una vista esquemática de una realización de un IPC, en la que el material conductor está limitado a una sola tira conductora.

25

La Fig. 26c es una vista esquemática de una realización de un IPC, donde se aplica un material aislante a la superficie externa del material conductor.

La Fig. 27 es una vista esquemática de otra realización de un sistema TNS portátil y plantillas de estimulación.

30

Las Figs. 28a-e muestran vistas esquemáticas de otras realizaciones de IPC.

Las Figs. 29a, b muestran vistas esquemáticas de aún otras realizaciones de IPC.

35

Las Figs. 30a-d muestran vistas esquemáticas de realizaciones adicionales de IPC.

La Fig. 31 es una vista esquemática de una realización de un IPC, que se utiliza para lograr una activación nerviosa mejorada mediante estimulación eléctrica transvascular.

40

La Fig. 32 es una vista esquemática de dos conjuntos de estimuladores de superficie y un IPC.

La Fig. 33 es una vista esquemática de una realización de un componente activo implantable.

La Fig. 34 muestra gráficos de datos experimentales para cambios en la presión de la vejiga provocados por la estimulación del nervio safeno (SAFN) en una rata anestesiada. En comparación con la línea base, la inhibición de la vejiga tanto aguda como prolongada se logra mediante estimulación a 25  $\mu$ A y 20 Hz.

45

La Fig. 35 muestra datos experimentales de inhibición vesical aguda (durante SAFN a 25  $\mu$ A y 10 Hz), seguida inmediatamente por excitación vesical durante la fase de respuesta prolongada (10 minutos después del tren de impulsos de estímulo).

50

Las Figs. 36a y 36b muestran sumarios del porcentaje de experimentos que dieron como resultado respuestas vesicales inhibitorias, neutras o excitatorias (aguda y prolongada), a través de frecuencias de estimulación entre 2 Hz y 50 Hz, aplicadas a 25  $\mu$ A.

55

La Fig. 37 muestra un sumario del cambio porcentual en las tasas de contracción de la vejiga (BCR) para todos los ensayos de estimulación SAFN (25  $\mu$ A) que se identificaron como inhibitorios (> 10% de disminución en BCR).

60

La Fig. 38 muestra un sumario del cambio porcentual medio en BCR para todos los ensayos de estimulación SAFN (25  $\mu$ A) que se identificaron como excitatorios (> 10% de aumento en BCR).

La Fig. 39 muestra datos experimentales para la inhibición de la vejiga tanto aguda como prolongada provocada por la estimulación con SAFN aplicada a 50  $\mu$ A y 10 Hz, con la actividad de la vejiga antes de la estimulación marcada con un círculo en el panel central.

65

La Fig. 40 muestra datos resumidos del porcentaje de experimentos que dieron como resultado respuestas vesicales inhibitoras, neutras o excitatorias, en amplitudes de estimulación de 25  $\mu$ A, 50  $\mu$ A y 100  $\mu$ A, todas aplicadas a 10 Hz.

5

La Fig. 41 es un sumario de los cambios porcentuales en BCR para todos los ensayos de estimulación SAFN a 10 Hz que se identificaron como inhibitorios (panel superior) y excitatorios (panel inferior).

10

La Fig. 42 es una vista esquemática de pequeños dispositivos "microneuroestimuladores" y realizaciones de manguitos nerviosos configurados para estimular los nervios objetivo.

La Fig. 43 es una vista esquemática de una realización alternativa de un manguito nervioso, donde los contactos de los electrodos están ubicados para proporcionar una estimulación selectiva de los objetivos nerviosos.

15

La Fig. 44 es una vista esquemática de realizaciones de un conjunto de electrodos que tiene canales para separar físicamente y estimular selectivamente los objetivos del fascículo nervioso.

La Fig. 45 es una vista esquemática de una realización alternativa de un sistema de estimulación nerviosa.

20

La Fig. 46 es una vista esquemática de una realización alternativa de un sistema de estimulación nerviosa.

La Fig. 47 es un dibujo esquemático de un electrodo periférico que es un manguito nervioso diseñado para activar selectivamente una o más ramas de un tronco nervioso compuesto, tal como el nervio tibial posterior.

25

La Fig. 48 es una vista esquemática de otras realizaciones de un electrodo que es un manguito nervioso.

La Fig. 49 es una vista esquemática de otras realizaciones de un manguito nervioso.

La Fig. 50a es un diagrama de un conjunto de electrodos planares y de tipo conductor de contacto múltiple para activar selectivamente una o más ramas nerviosas tales como ramas del nervio safeno y el nervio tibial posterior.

30

Las Figs. 50b-d son diagramas esquemáticos de un neuroestimulador implantable y un sistema de estimulación que utiliza un accesorio de rejilla de conjunto de electrodos.

35

La Fig. 50e es un diagrama esquemático de diversos tipos de neuroestimuladores, estimuladores y ubicaciones de estimulación cerca y en un pie.

La Fig. 51 es un dibujo esquemático de una serie de electrodos de contacto múltiple que se implantan para activar selectivamente uno o más objetivos de la médula espinal lumbar y/o raíces nerviosas espinales lumbares.

40

La Fig. 52 muestra los pasos de un método para proporcionar estimulación nerviosa.

45

Las Figs. 53a, b muestran sistemas neuroestimuladores que tienen al menos un neuroestimulador que se puede implantar en una ubicación para proporcionar estimulación a múltiples objetivos en la columna vertebral o en las extremidades inferiores.

La Fig. 54 muestra realizaciones alternativas de sistemas de neuroestimulación implementados en el lado medial de una pierna.

50

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Ahora se hará referencia de forma detallada a las modalidades de la presente descripción, cuyos ejemplos se ilustran en las figuras adjuntas. Siempre que sea posible, se usarán los mismos números de referencia en todos los dibujos para hacer referencia a los mismos componentes o a componentes similares. Cuando se proporcionan títulos a las diferentes secciones de la divulgación, estos son simplemente para resaltar ciertos temas en la solicitud y no pretenden restringir o limitar el concepto de la invención de ninguna manera.

60

Las realizaciones de la presente divulgación se refieren en general a sistemas y métodos para modular tejido a través del suministro de energía. La modulación/estimulación de tejido, que incluye modulación nerviosa o neuronal, puede causar, por ejemplo, inhibición (por ejemplo, bloqueo), excitación, modificación, regulación, y/o alteración terapéutica de la actividad y patrones de actividad. Estos cambios pueden ocurrir en los sistemas nerviosos central, periférico o autónomo. La modulación tisular puede incluir proporcionar energía al tejido para crear un cambio de voltaje y, en el caso de un nervio, puede ser suficiente para que el nervio active o propague

65

una señal eléctrica (potenciales de acción). La modulación/estimulación nerviosa también puede tomar la forma de inhibición nerviosa, que puede incluir proporcionar suficiente energía al nervio para evitar que el nervio propague señales eléctricas o "bloqueo nervioso". La inhibición nerviosa se puede realizar utilizando una aplicación de energía aproximadamente continua o en curso, y también se puede realizar mediante la aplicación de suficiente energía para inhibir la función del nervio durante algún tiempo después de la aplicación. Otras formas de modulación neural pueden modificar la función de un nervio, provocando, por ejemplo, un mayor o menor grado de sensibilidad. Como se menciona en el presente documento, la modulación de un nervio puede incluir la modulación de un nervio completo y/o modulación de una porción de un nervio. Por ejemplo, se puede realizar la modulación de una neurona motora y solo puede dar lugar a cambios en aquellas partes de la neurona que están próximas o distales a la ubicación a la que se aplica un campo de energía.

Las Figs. 1a y 1b muestran una realización de la invención que es un sistema y un método novedosos para mejorar la modulación selectiva de tejido biológico objetivo, tal como diversos componentes del sistema nervioso. La Fig. 1a muestra un electrodo 14 de superficie cutánea ubicado cerca de un tejido objetivo 12, como el nervio tibial posterior. Se logra un aumento selectivo en la excitabilidad neural (es decir, umbral de estimulación reducido) del tejido objetivo 12 colocando un 'implante' 10 biológicamente compatible lo suficientemente cerca del tejido 12 neural objetivo, como se muestra en la Fig. 1b (primer plano del objetivo 12 de la Fig. 1a, que muestra el implante 10 incrustado dentro del epineuro). En determinadas circunstancias, la presencia de este implante 10 también puede aumentar la cantidad de carga eléctrica o energía necesaria para activar los nervios 16a, 16b no objetivos ubicados en las proximidades del objetivo, lo que respalda una mayor selectividad o especificidad de estimulación (nota: anatómicamente, 16a y 16b son vasos sanguíneos de la vena tibial posterior y de la arteria, sin embargo, en este ejemplo los estamos tratando como nervios no objetivo con fines ilustrativos). En la mayoría de las realizaciones, el implante 10 (o el componente pasivo implantable "IPC") es al menos parcialmente conductor eléctrico y tiene al menos una porción conductora que puede ser una superficie conductora. La porción conductora es preferiblemente un material altamente conductor para promover la activación nerviosa eléctrica. El IPC no está conectado físicamente a ninguna fuente de energía eléctrica, sino que está posicionado para modificar el campo eléctrico, la energía o la potencia que afecta el tejido 12 (nervioso) objetivo. El IPC se puede asegurar físicamente directamente al tejido nervioso o al tejido conjuntivo circundante, por ejemplo, mediante una sutura. El IPC puede tener una porción de conector para ayudar con su implantación y fijación. En una realización, el IPC sirve para modificar el campo generado por un estimulador 14 localizado en la piel, tal como un electrodo que recibe señales de estimulación de un estimulador 18 nervioso externo (también denominado neuroestimulador o generador de impulsos).

En otra realización de la invención que se puede usar, por ejemplo, para probar, ajustar y seleccionar parámetros de terapia, los componentes del sistema y el tejido objetivo se pueden simular usando un modelo de software compuesto por un código de ordenador que se puede implementar mediante un procesador en un ordenador, por ejemplo, un modelo de elementos finitos de la parte inferior de la pierna humana. Un modelo de elementos finitos análogo de la extremidad inferior humana puede aproximarse a este escenario configurando el electrodo de superficie virtual a una corriente constante (por ejemplo, -1 mA, cátodo) y la superficie de corte proximal de la pierna virtual como el retorno (ánodo). Sin embargo, en el mundo real, el electrodo de retorno se puede colocar en cualquier parte del paciente o, alternativamente, la estimulación cutánea (superficial) se puede administrar mediante un par de electrodos (configuración bipolar). El electrodo 14 puede ser bipolar con porciones tanto de ánodo como de cátodo (por ejemplo, electrodos de anillo concéntrico), con material no conductor entre ellos, o puede ser monopolar con el electrodo de retorno ubicado en una ubicación distal. La Fig. 1a muestra una configuración de electrodos, donde el electrodo 14 se coloca al nivel de la piel 20 cerca del IPC 10.

La Fig. 1c muestra una realización alternativa del sistema mejorado de estimulación nerviosa que tiene al menos dos electrodos 22a, 22b de superficie que se colocan en la superficie 20 de la piel en una configuración bipolar donde un electrodo sirve como ánodo (+) y el otro como cátodo (-). Aunque, en este ejemplo, las longitudes L1 y L2 del estimulador y los anchos W1/W2 del estimulador están ajustados a 5 mm y 2 mm, respectivamente, los anchos y longitudes de los dos electrodos pueden ser diferentes, y los estimuladores de electrodos también pueden tener formas diferentes (en lugar de que ambos sean rectangulares). El IPC 10 puede implementarse como un electrodo de tipo manguito semianular o anular que está realizado como un manguito cilíndrico hueco que envuelve parcial o completamente un nervio 12 y está en estrecho contacto con la superficie exterior del nervio. La distancia entre electrodos ("IE") está indicada por la flecha de dos puntas D1 ubicada entre los dos estimuladores 22a, 22b, mientras que la profundidad (distancia entre los estimuladores de superficie y el IPC) está representada por la flecha de dos puntas D2. Una fuente 18 eléctrica está conectada a un par de electrodos cutáneos que están fijados a la piel 20 de un paciente cerca de al menos un IPC 10. Los electrodos pueden incluir al menos un electrodo 22a de ánodo y al menos un electrodo 22b de cátodo para que la corriente fluya a través del tejido entre los al menos dos electrodos y también proporcione estimulación eléctrica al tejido objetivo, tal como el nervio 12, y sea influenciado por al menos un IPC, posicionado dentro del paciente. Como se mostrará, ciertas características del sistema de terapia (y los parámetros correspondientes del modelo) pueden influir en la capacidad de los estimuladores 22a, 22b externos para estimular el nervio 12. Por ejemplo, a) los anchos W1, W2 y las

longitudes L1, L2 de los estimuladores 22a, 22b de electrodos de superficie, b) la distancia D1 entre los dos estimuladores en relación con la longitud del IPC, c) la distancia D2 entre al menos un estimulador y el IPC, d) la alineación entre el borde de al menos un estimulador y al menos un borde o "extremo" del IPC, e) la distancia entre el IPC y el nervio, y f) la conductividad del IPC, todos pueden contribuir a mejorar la modulación eléctrica del tejido 12 nervioso. Otros factores, tales como el grosor, la forma y la orientación del IPC en relación con al menos un estimulador, también pueden alterar la excitabilidad del nervio objetivo. El sistema que se muestra en la Fig. 1c, ilustra cómo se puede implementar físicamente, cuando se usa para modular la actividad nerviosa de un paciente, y cómo se puede simular como un modelo de ordenador que se calcula mediante un procesador para una prueba/evaluación, ajustar y seleccionar los parámetros de la terapia. En esta realización, el IPC se modeló como una cubierta cilíndrica hueca colocada alrededor de la superficie exterior del nervio e incluyendo contacto con ella.

Una realización de un método para implementar clínicamente el sistema de estimulación puede implicar un proceso de evaluación que puede denominarse proceso de evaluación de IPC, cuando se usa un IPC. El paso inicial del proceso puede incluir la creación de un modelo físico o informático (o una combinación de ambos) que simule, por ejemplo, al menos un estimulador, el paciente y el tejido del paciente, al menos uno de los tejidos objetivo y no objetivo, y no hay IPC o al menos un IPC. Cuando se comparan dos simulaciones, una en la que el IPC está presente y otra en la que el IPC está ausente, los dos resultados modelados pueden compararse para evaluar el efecto del IPC. En el siguiente paso, el modelo se puede ajustar para simular cómo un cambio en cada parámetro modelado puede afectar el tejido estimulado y, en consecuencia, se pueden derivar protocolos y parámetros de estimulación adecuados para su uso posterior en un paciente. En un paso siguiente, el modelo y los resultados simulados se utilizan para personalizar un sistema de estimulación mejorado para su uso con un paciente individual. Los parámetros del modelo se pueden ajustar con base en las medidas del paciente. Por ejemplo, la medición del paciente puede incluir mediciones estructurales y anatómicas obtenidas mediante la medición física de las características del paciente, tal como mediante la obtención de datos detectados, incluyendo datos de imágenes relacionados con luz/láser, ecografía, MRI, rayos X u otra modalidad de imagen. Las mediciones del paciente también pueden incluir mediciones funcionales de impedancia, flujo sanguíneo (por ejemplo, mediciones de espectroscopia infrarroja), EMG, datos relacionados con la contracción muscular (por ejemplo, de la vejiga), datos relacionados con la capacidad de la vejiga y similares. El proceso de evaluación de IPC, tal como el que se acaba de divulgar, se puede realizar en pasos 34 y/o 48 de la Fig. 17, y/o este proceso se puede realizar dentro, antes o fuera de los otros pasos que se muestran en la figura. Los datos de medición del paciente también se pueden utilizar para ajustar los parámetros del protocolo de estimulación y los componentes del sistema (por ejemplo, la forma de IPC), utilizados durante la terapia, de acuerdo con los pacientes individuales. Esto se puede hacer para mejorar la terapia y puede ocurrir durante un paso de evaluación inicial de la terapia, por ejemplo, como en el paso 250 de la Fig. 22c. Las mediciones del paciente se pueden utilizar de forma intermitente (por ejemplo, cada 6 meses a un año de estimulación PTN de mantenimiento) para confirmar que se mantienen los ajustes de estimulación adecuados o que requieren modificaciones.

Un número de ventajas de un aspecto de la invención puede demostrarse mediante modelos informáticos. Las simulaciones respaldan la idea de mejorar selectivamente la excitabilidad neuronal mediante la manipulación del gradiente de potencial extracelular que se genera a lo largo del tejido nervioso objetivo mediante estímulos eléctricos. Este gradiente de voltaje se puede caracterizar de acuerdo con un modelo ampliamente referenciado en la literatura para predecir la excitabilidad neural relativa (Rattay, F. (1989). "Analysis of models for extracellular fiber stimulation." IEEE Trans Biomed Eng 36(7): 676-682). Esto se denomina "función activadora" (AF) y se define como la segunda derivada espacial del potencial extracelular a lo largo de un axón. En un modelo de ordenador implementado como código de ordenador para ser procesado por un ordenador con un procesador de acuerdo con la invención, el modelo permite que un usuario altere parámetros modelados tales como la longitud, posición, forma, grosor y conductividad de al menos un IPC, distancia del IPC a un nervio, parámetros para caracterizar un nervio y el tejido biológico circundante, incluyendo, por ejemplo, la conductividad eléctrica, la distancia del IPC a al menos un estimulador, la forma del estimulador, los estimuladores adicionales que se pueden usar, las distancias tridimensionales entre los estimuladores y modos de estimulación tal como monopolar o bipolar y si un generador de señales simuladas utiliza un estimulador como cátodo o ánodo en la provisión de señales de estimulación simuladas. La salida del modelo puede incluir resultados tales como la función de activación de un nervio.

Los datos simulados que se mostrarán en el presente documento se obtuvieron utilizando un conjunto limitado de protocolos de estimulación (por ejemplo, un solo impulso de estado estable). Aunque el sistema a menudo puede funcionar de forma lineal, para permitir que los pares estimulador-IPC funcionen bien cuando se utiliza un conjunto más grande de protocolos de estimulación, puede ser necesario ajustar la configuración del sistema y los emparejamientos estimulador + IPC (especialmente para estímulos de muy alta frecuencia, tales como, por ejemplo, por encima de 1kHz). El modelado se puede repetir para una variedad de señales de estimulación alternativas (por ejemplo, frecuencias, formas de impulso, polaridades y duraciones) y la configuración del sistema se puede ajustar para acomodarlas. Alternativamente, sólo las señales de estimulación determinadas empíricamente como exitosas para una configuración de sistema dada pueden usarse durante la provisión del tratamiento de estimulación. Además, se pueden derivar tablas de consulta

para diferentes señales de estimulación y configuraciones del sistema, de modo que los componentes del sistema puedan seleccionarse o ajustarse posteriormente fácilmente de manera apropiada para una terapia en particular. Los datos de las tablas de consulta pueden utilizarse para determinar las características de los IPC y los estimuladores de acuerdo con las señales/parámetros de estimulación y geometrías de los componentes del sistema. El ajuste/evaluación de la configuración del sistema puede ocurrir en el paso 48 de la Fig. 17, o paso 250. También se puede modelar la influencia de las porciones no conductoras del IPC en la activación nerviosa.

Los datos de simulación derivados computacionalmente que se muestran en las Figs. 2a-8, 9b, y 9c se obtuvieron implementando un modelo tridimensional de elementos finitos que consistía en electrodos de superficie, un nervio periférico (endoneurio, perineuro y capas de epineuro), un IPC (cilindro hueco tipo manguito o varilla maciza), tejido biológico (dermis, grasa, músculo y hueso), y un gran baño salino. Los estímulos eléctricos se aplicaron de forma monopolar o bipolar. La estimulación monopolar (modelada según la Fig. 1a) se logró colocando el electrodo de superficie en la interfaz de la piel como cátodo y la superficie de los otros objetos anatómicos (por ejemplo, el extremo cortado distal de la pierna) como el ánodo. Para la estimulación bipolar (modelada según la Fig. 1c), se estableció un electrodo como cátodo y el otro como ánodo. Todos los valores de conductividad eléctrica se obtuvieron de la bibliografía (Yoo and Durand, Selective Recording of the Canine Hypoglossal Nerve Using a Multi-contact Flat Interface Nerve Electrode, IEEE Trans Biomed Eng, 2004). El potencial extracelular resultante (dentro de la región del endoneurio) obtenido del modelo de elementos finitos se utilizó para calcular la AF de las fibras nerviosas individuales. En MATLAB esto se calculó como la segunda diferencia espacial de potencial extracelular.

En ausencia de un IPC, las señales de estimulación eléctrica proporcionadas por los electrodos de superficie normalmente estimularían el tejido 12 neuronal objetivo y cualquier nervio no objetivo que se encuentre muy cerca del estimulador de superficie. Es una ventaja de la presente invención proporcionar el IPC para aumentar la excitación neural de los nervios objetivo y, por lo tanto, modular eficazmente uno o múltiples circuitos neurales que producen efectos terapéuticos. Aunque los mecanismos exactos del nuevo fenómeno que es la base de este aspecto del sistema y el método no se comprenden completamente, puede ser útil conceptualizar el sistema de la siguiente manera. En una realización, el IPC puede actuar para modificar el potencial eléctrico extracelular generado por los electrodos de superficie, con el fin de enfocar el campo eléctrico (es decir, actuar como un "pararrayos") y, por lo tanto, "mejorar" la segunda derivada espacial de este campo a lo largo de un nervio objetivo dado. Esta mejora se puede ver en relación con los cambios en la función de activación del nervio (AF). La AF se usa comúnmente para cuantificar la excitación del tejido nervioso. De esta manera, la presente invención puede servir para proporcionar varias ventajas tales como enfocar el campo hacia un objetivo de tejido previsto y lejos del tejido adyacente para producir una terapia mejorada con menos efectos secundarios provocados por la estimulación. Otra ventaja es que el sistema y el método permiten que la terapia eléctrica use menos energía, en uno o más estimuladores, para suministrar la terapia y obtener un efecto dado que normalmente no se puede lograr sin más energía, o que pueden no ser alcanzables en absoluto en ausencia del IPC. Usar menos energía en el sitio de estimulación también puede brindar otras ventajas, tal como una mayor comodidad para el paciente.

Se pueden obtener ventajas adicionales si las características físicas de IPC se configuran para mejorar el rendimiento, tal como puede ocurrir, en diversas realizaciones, como parte del paso 48 de la Fig. 17, o el paso 250 de la Fig. 22c. Por ejemplo, como se mostrará, el IPC puede proporcionar mayores mejoras en el rendimiento cuando tiene un tamaño, una forma, un material y una propiedad eléctrica apropiados (por ejemplo, mayor conductividad que el tejido circundante). Cuando se configura de acuerdo con ciertas consideraciones (por ejemplo, el tamaño y la ubicación de al menos un estimulador), la presencia del IPC 10 puede reducir el umbral de activación neto del tejido neural objetivo. La "modificación" de un campo de estimulación, de acuerdo con la presente invención, puede incluir la modulación funcional (por ejemplo, redirigir, bloquear, enfocar, retransmitir, dar forma, y/o teniendo un efecto sobre) el campo de estimulación, de modo que la energía que llega al tejido objetivo mejora los efectos del estímulo aplicado en un grado mayor que el que se puede lograr en ausencia del IPC.

Una realización de la invención comprende implantar un IPC como se muestra en el bloque 30 de la Fig. 17 (por ejemplo, un manguito nervioso metálico colocado quirúrgicamente parcial o totalmente alrededor de una rama nerviosa específica) que se usará junto con diversos dispositivos transcutáneos, percutáneos (por ejemplo, electrodo de agujas), implantado u otros de estimulación eléctrica, como en el paso 36. Estos pueden incluir dispositivos de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) convencionales, electrodos de cables multicontacto implantados (por ejemplo, dispositivo Medtronic Interstim), sistemas de estimulación nerviosa intravascular, neuroestimuladores espinales implantables y sistemas de estimulación cerebral profunda. Diversos parámetros físicos del IPC (por ejemplo, forma, largo, ancho, espesor, densidad, curvatura, materiales resistividad/conductividad, permitividad relativa) también se puede utilizar para dar forma, mejorar y/o de lo contrario, modifique los campos, y el parámetro se puede establecer o ajustar en el bloque 34 en relación con al menos un estimulador (es decir, "emparejamiento estimulador-IPC"). En realizaciones, los campos pueden ser producidos por estimuladores eléctricos, estimuladores de sonido o estimuladores magnéticos, tales como los que se usan en la estimulación magnética transcraneal (TMS). Cuando se usa con dispositivos de



estimulación magnética, el IPC puede moldearse, colocarse y orientarse en relación con una o más bobinas que generan uno o más campos de estimulación. Cuando el IPC se utiliza con estimuladores TMS, el método y el sistema pueden denominarse TMS mejorado (eTMS). Cuando se realiza como parte de una realización de eTMS, el IPC se puede construir utilizando material con una conductividad eléctrica más baja que la utilizada para eTENS. En una realización, la fuente 18 eléctrica de la Fig. 1c puede reemplazarse por una fuente magnética que utiliza bobinas magnéticas tales como estimuladores 22a, 22b, (y que puede estar separada del IPC por distancias representadas por parámetros denominados D2+D3) para proporcionar un campo magnético tal como un campo magnético variable en el tiempo. Cuando la configuración de la Fig. 1c se realiza como un modelo, con la fuente 18 eléctrica reemplazada por al menos un generador de fuente magnética, los parámetros adicionales del modelo se pueden relacionar con la fuerza, la orientación, la distancia (por ejemplo, D2/D3), ubicación tridimensional y forma de una o más bobinas magnéticas. El uso de un estimulador magnético con al menos una bobina 152 (que puede realizarse, por ejemplo, mediante el dispositivo 400' de estimulación de la Fig. 24c, o 50 de la Fig. 18a) se muestra en relación con proporcionar estimulación vagal de un paciente, mediante implante estimulante #3 142c, en la Fig. 21.

Las siguientes son definiciones no limitativas de varios términos que se utilizarán en esta divulgación que se proporcionan para facilitar la comprensión de la invención. En partes de la divulgación, los términos pueden usarse de forma ligeramente diferente, como debería ser evidente en esas partes.

**Objetivos** Los objetivos para la excitación mejorada pueden incluir cualquier componente anatómico del sistema nervioso humano. La activación de objetivos puede usarse para modular circuitos neurales o reflejos para lograr un efecto clínico o terapéutico deseado. Estos pueden incluir uno o varios nervios del sistema nervioso periférico o una cadena nerviosa simpática y/o todas las estructuras y nervios asociados en comunicación con la cadena nerviosa simpática. Ciertos objetivos pueden ser muy ventajosos para la presente invención, tales como objetivos que se mueven o giran u objetivos que son pequeños. Por ejemplo, puede ser más fácil estimular un IPC que ha sido implantado en una parte del globo ocular que está acoplado a un estimulador que se encuentra fuera del globo ocular, que intentar implantar de forma crónica un electrodo que es capaz de transmitir energía a lo largo de un camino que requiere que el electrodo permanezca fijo e ininterrumpido durante un período de tiempo. Otro ejemplo es un objetivo que puede estar dentro del sistema vestibular, o un nervio facial o craneal que es propenso al movimiento, lo que dificultaría el uso de un electrodo fijo relativamente más grande. Otro objetivo puede estar en el pie, o cerca de un tobillo, donde el uso de un IPC pequeño con un estimulador externo no será propenso al mismo daño o riesgo de migración del electrodo que un electrodo que está atado a un estimulador y que experimenta fuerzas de cizallamiento y tracción. Como se divulgará, los objetivos para la estimulación dirigida utilizando IPC también pueden ser diversos tipos de tejido, tales como músculo o hueso.

**Condiciones** Las condiciones médicas que pueden ser tratadas por métodos del presente sistema y método incluyen una multitud de afecciones y disfunciones tales como, pero no limitadas a condiciones, esqueléticas, inmunológicas, vasculares/hematológicas, relacionadas con el sueño, metabólicas, musculares/conectivas, neurológicas, visuales, auditorias/vestibulares, dermatológicas, endocrinológicas, olfativas, cardiovasculares, reproductivas, sexuales, urinarias, miccionales, psiquiátricas, gastrointestinales, respiratorias/pulmonarias, inflamatorias, infecciosas (bacterianas, virales, fúngicas, parasitarias), traumáticas, iatrogénicas, del piso pélvico, afecciones médicas y quirúrgicas inducidas por medicamentos y neoplásicas. Otras afecciones para las que se puede aplicar la tecnología se describen a lo largo de esta memoria descriptiva.

**Tratamiento** Como se usa en el presente documento, el término "tratar" una afección médica abarca, por ejemplo, regular terapéuticamente, prevenir, mejorar, aliviar los síntomas de, reducir los efectos de, y/o diagnosticar una condición médica. Como se usa en el presente documento, el término "estado médico" abarca cualquier afección, enfermedad, trastorno, función, anomalía o déficit influido por el sistema nervioso. Además, los métodos de la presente invención se pueden usar para tratar más de una afección médica al mismo tiempo. Los ejemplos no limitativos de afecciones médicas que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen afecciones médicas genéticas, esqueléticas, renales, dentales, inmunológicas, vasculares o hematológicas, musculares o del tejido conjuntivo, neurológicas, oculares, visuales (tratadas con o sin estimulación visual simultánea), auditivas o vestibulares, tinnitus (tratado con o sin estimulación auditiva concurrente), dermatológicas, endocrinológicas, olfativas, cardiovasculares, reproductivas, urinarias, fecales, psiquiátricas, gastrointestinales, respiratorias/pulmonares, neoplásicas o inflamatorias. Además, la afección médica puede ser el resultado de cualquier etiología incluyendo causas vasculares, isquémicas, trombóticas, embólicas, infecciosas (incluyendo bacteriana, viral, parasitaria, fúngica, abscesal), neoplásicas, inducidas por medicamentos, metabólicas, inmunológicas, colagénica, traumáticas, quirúrgicas/iatrogénicas, idiopáticas, endocrinológicas, alérgicas, degenerativas, congénitas o malformaciones anormales.

Además, el tratamiento puede incluir estimulación. La estimulación puede incluir cualquier tipo de modulación de la actividad fisiológica o biológica relacionada. Por lo tanto, la estimulación y la modulación pueden usarse indistintamente cuando la intención es describir la influencia de un campo generado sobre el tejido humano. Otras afecciones para las que la tecnología se puede aplicar para el "tratamiento" se describen a lo largo de esta memoria descriptiva. El tratamiento también puede incluir brindar un beneficio a un ser humano al producir

un efecto deseado, tal como la estimulación proporcionada para promover la pérdida de peso.

Componente de implante. El componente implantado que a menudo se denomina componente pasivo implantable "IPC" puede ser tan simple como un elemento conductor pasivo. El IPC también puede tener una estructura de seguridad, tal como solapas que se pueden plegar mecánicamente para ubicar y asegurar el IPC en su lugar. El IPC puede tener al menos un orificio de sutura para asegurar el IPC en su lugar. Los IPC pueden tener muchas formas y tamaños y pueden tener dimensiones físicas que se configuran en función del objetivo de tejido donde se utilizará, la distancia del objetivo al estimulador y el tamaño de un estimulador, así como otros factores. El IPC puede tener porciones y superficies conductoras y no conductoras, así como más de una porción conductora, que no son eléctricamente continuas con una sección conductora diferente. Cuando un IPC tiene un circuito que es impulsado por campos eléctricos o magnéticos o tiene componentes activos como un circuito, entonces el IPC se convierte en un componente activo implantable "IAC", ya como un neuroestimulador que es alimentado externamente o autoalimentado por energía interna. El IPC puede configurarse de modo que se puedan conectar generadores de impulsos implantables permanentes al IPC en el caso de que el IPC se utilice, o se utilice posteriormente, como manguito nervioso. En este caso el IPC funciona como un electrodo de un neuroestimulador implantado. Permitir que un IPC se conecte a un neuroestimulador implantable puede ser ventajoso, como puede ocurrir si se descubre que la estimulación cutánea proporcionada en combinación con un IPC es ineficaz, o se vuelve ineficaz con el tiempo y luego se utilizará un estimulador implantable para proporcionar señales de estimulación a el IPC sin tener que implantar otro electrodo. En diversas realizaciones de la invención, se puede usar un IPC, IAC, un manguito nervioso o un neuroestimulador implantable para proporcionar señales de estimulación al tejido objetivo. Debe entenderse que estos ejemplos no son limitativos. Por ejemplo, en el caso de estimulación selectiva de ramas nerviosas, una realización de la invención puede realizarse aproximadamente usando cualquiera de los siguientes: IPC, IAC, neuroestimulador autoalimentado o alimentado externamente que funciona con un manguito nervioso de contacto múltiple.

Estimulador Un estimulador es un componente del sistema que proporciona una señal de estimulación al tejido. Un estimulador puede referirse a un electrodo de decenas, un cable de electrodo que tiene al menos un contacto eléctrico, uno o más contactos de electrodos, manguito nervioso, un electrodo de contacto múltiple, un cable de estimulación espinal, una bobina magnética, un sonido, vibración o transductor de luz u otro componente para emitir energía para modular el tejido. El estimulador transmite al menos una señal de estimulación al tejido que es proporcionada, por ejemplo, por un generador de señales eléctricas, magnéticas o sónicas, un generador de impulsos o un neuroestimulador implantado. En un sistema de neuroestimulación, generalmente se entiende que el neuroestimulador suministrará una señal de estimulación a un estimulador que se puede realizar como al menos un electrodo.

Pares estimulador-IPC. Se puede seleccionar o ajustar al menos un estimulador y al menos un IPC para que funcionen bien juntos de la manera prevista para proporcionar una estimulación dirigida mejorada a un objetivo de tejido, en comparación con lo que ocurre cuando no se usa un IPC. Por ejemplo, un par estimulador-IPC puede incluir un estimulador que tenga una dimensión física establecida en relación con el IPC de modo que los dos estén bien "emparejados". La dimensión física de un IPC o (al menos un) estimulador puede incluir, por ejemplo, la forma, el tamaño, la longitud, la orientación y el grosor de al menos una porción conductora. Además, un par estimulador-IPC puede combinarse configurándose de modo que el estimulador y el IPC tengan al menos un borde alineado, lo que se ha demostrado, en algunos casos, para proporcionar una mayor mejora de los efectos sobre el objetivo en el campo de estimulación.

Campos eléctricos y orientaciones del estimulador IPC. Diversos tipos de señales y campos pueden incluir eléctricos, magnéticos o ambos (y también pueden ser (ultra)sonido, vibración o láser/luz). En algunas realizaciones, una señal de modulación puede incluir una amplitud moderada y una duración moderada, mientras que, en otras realizaciones, una señal de modulación puede incluir una amplitud más alta y una duración más corta. Diversas amplitudes y/o duraciones de las señales inductoras de campo proporcionadas por estimuladores tales como 88, 90 pueden dar como resultado señales de modulación funcionales (es decir, superumbral). El hecho de que una señal inductora de campo alcance el nivel de una señal de modulación puede depender de muchos factores (por ejemplo, la distancia desde un nervio en particular que se va a estimular; si el nervio está ramificado; orientación del campo eléctrico inducido con respecto al nervio; tipo de tejido presente entre los estimuladores de electrodos y el nervio; tamaño del IPC; idoneidad del emparejamiento entre el estimulador y el IPC, etc.). El hecho de que una señal que induce un campo constituya una señal de modulación (que da como resultado un campo de energía que puede causar la modulación nerviosa) o una señal de submodulación (que da como resultado un campo de energía que no pretende causar la modulación nerviosa) puede verse afectado por la alineación adecuada (por ejemplo, orientación del eje x, y, y/o z y/o desplazamiento) de al menos un borde del IPC y el estimulador. Tanto los campos de modulación como los de submodulación pueden crearse como parte de la invención.

Protocolo de estimulación/tratamiento/terapia. Los protocolos pueden implementarse bajo el control de un algoritmo de bucle cerrado o abierto implementado mediante un circuito de procesamiento de un neuroestimulador implantable, bajo la dirección de un médico, según lo ajuste o seleccione un paciente durante

la terapia, o de otra manera. Se entiende que muchos de los protocolos que se describen en el presente documento para neuroestimuladores implantables los realiza igualmente bien un médico en una clínica o un paciente en casa, con las modificaciones apropiadas, sin apartarse del espíritu de la invención divulgada. Cualquier protocolo que se describa como llevado a cabo por un dispositivo implantable con electrodos también puede considerarse típicamente un candidato para ser realizado por un sistema de estimulación parcial o totalmente externo, y viceversa. En general, se entiende que un paso de un método de estimulación descrito en el presente documento puede incorporarse dentro de un protocolo de estimulación realizado, por ejemplo, mediante un sistema de neuroestimulación completamente implantable. Un protocolo de terapia/tratamiento puede incluir no solo un protocolo de estimulación, sino también un protocolo de detección y también puede incluir reglas y algoritmos sobre cómo procesar los datos detectados y cómo cambiar los parámetros de estimulación con base en los resultados de la evaluación de los datos detectados. El protocolo de terapia también puede incluir la provisión de terapia farmacológica suministrada simultáneamente bajo el control de un dispositivo o por parte del paciente.

La Fig. 2a muestra un gráfico de los resultados de una AF modelada de un solo axón ubicada dentro del nervio tibial posterior (PTN) en respuesta a un impulso de corriente simulado (-1 mA) aplicado por un estimulador de electrodo de superficie. Se utilizó un modelo computacional de elementos finitos para evaluar la mejora de la excitabilidad del PTN. El modelo consistió en una extremidad inferior humana reconstruida tridimensionalmente con un electrodo de superficie colocado sobre el PTN. El ánodo era la superficie de corte proximal de la parte inferior de la pierna (la más alejada del electrodo de superficie). Como se indica en la Fig. 1a, el IPC 10 se simula como un material altamente conductor colocado muy cerca del nervio y se modeló como una varilla con un diámetro = 0.2 mm y longitud = 5 mm. El gráfico muestra los efectos simulados de variar la distancia entre el IPC 10 y el nervio 12 objetivo en la AF calculado. En todas las simulaciones, se utilizó el valor máximo de AF para determinar la excitabilidad del nervio objetivo. La AF se calculó para una serie de simulaciones, donde la distancia entre el implante y el PTN se redujo de 8 mm (fuera del epineuro) a 0 mm (contacto directo con el haz nervioso, perineuro). Los resultados de la Fig. 2a indican que el IPC, para la longitud, el diámetro, la forma y la conductividad dados, comienza a mejorar la excitabilidad neural a una distancia de aproximadamente 3 mm del nervio. Esta mejora continúa aumentando hasta casi 8 veces cuando el implante se incrusta dentro de la capa de tejido conectivo que rodea al nervio mismo (el "epineuro"). El gráfico sugiere que, con esta configuración, se obtiene un gran beneficio a medida que la distancia entre el IPC y el nervio se reduce por debajo de 2 mm. Las modificaciones a la configuración del sistema modelado o del mundo real (por ejemplo, tamaño y ubicación del estimulador, IPC o nervio) pueden cambiar la forma del gráfico. Sin embargo, en una realización típica del IPC, el componente conductor probablemente se implantará para residir a lo largo del nervio que estimula, de modo que toda su longitud quede adyacente al nervio. En una realización, el IPC se implanta para residir aproximadamente paralelo al nervio objetivo y se asegura en dos o más sitios, como en su extremo proximal y distal, para impedir la migración y la rotación.

La Fig. 2b muestra los resultados simulados que reflejan cambios en la AF como la distancia entre el IPC y la combinación de nervios ("Implante+Nervio") y se aumenta al menos uno de los electrodos estimulantes. Los efectos del implante sobre la excitabilidad neural se cuantificaron comparando la AF máxima entre el caso de control (etiquetado como "sin IPC" en la figura) con el caso en el que se colocó un IPC muy cerca del nervio (es decir, dentro del epineuro). El implante provocó un aumento del 184 % en la AF para un nervio ubicado a 7 mm de la superficie de la piel (es decir, el sitio del electrodo de estimulación). En comparación con el nervio sin IPC (etiquetado como 'sin IPC', línea discontinua), la AF es consistentemente mayor con el IPC colocado cerca del nervio (etiquetado como "IPC dentro del epineuro", línea continua). Además, a una distancia del estimulador al IPC de 30 mm, la AF lograda por el IPC es similar a la lograda a una distancia del estimulador al nervio de menos de 10 mm, cuando no se usa IPC. También se pueden obtener beneficios a distancias mayores que las que se muestran en el gráfico (y otros gráficos descritos en el presente documento, que no pretenden ser limitativos).

Las simulaciones por ordenador repetidas a distancias del estimulador al nervio de hasta 3 cm (según la Fig. 2b) mostraron que la AF cae precipitadamente sobre los 15 mm iniciales y las asíntotas en aproximadamente 25 mm. Esta tendencia es la misma para ambos casos (con y sin IPC), pero muestra claramente que IPC mejora la excitabilidad neural en todas las profundidades nerviosas.

La Fig. 3a muestra los resultados modelados de la "excitabilidad relativa" del nervio objetivo, calculados como la relación de la AF de una condición de "IPC presente (varilla)" en comparación con una condición de "IPC ausente (sin varilla)" (véase la Fig. 2b). La pendiente positiva indica que el efecto de excitabilidad neuronal mejorado debido al IPC es relativamente mayor para los nervios ubicados más lejos del estimulador de electrodos de superficie. Los resultados de la simulación de la Fig. 3a sugieren que la amplitud de estimulación requerida para la activación nerviosa transcutánea puede reducirse significativamente usando un IPC. Los datos de la Fig. 3a sugieren que la amplitud de estimulación en la superficie puede reducirse a aproximadamente un 25-50 % de la intensidad de estimulación original, ya que la excitabilidad relativa (RE) se mueve de aproximadamente 1,8x a aproximadamente 4x.

La Fig. 3b muestra los efectos de la conductividad eléctrica del IPC (implante tipo varilla) en el RE (excitabilidad

relativa) del nervio objetivo. La mejora de la excitabilidad neural (cuantificada como la excitabilidad relativa) se logra al máximo cuando la conductividad eléctrica del IPC es igual o superior a  $4 \times 10^2$  S/m (o aproximadamente  $1.00 \times 10^3$  en el gráfico). Este límite inferior corresponde a una conductividad eléctrica que es aproximadamente 5 órdenes de magnitud mayor que la del nervio (por ejemplo, epineuro). Estos resultados sugieren que la mayoría de los metales altamente conductores servirían como materiales IPC apropiados para mejorar la TENS, siendo el platino o el oro buenos candidatos. Por supuesto, se pueden usar diversas aleaciones conductoras y material semiconductor que se puede dopar adecuadamente para crear al menos partes del IPC.

La Fig. 4a muestra los efectos de la profundidad del nervio (desde la superficie de la piel) sobre la distancia entre electrodos entre dos estimuladores de electrodos de superficie (estimulación bipolar, véase la Fig. 1c). El efecto se cuantificó mediante la AF máxima calculado a partir de simulaciones informáticas del PTN de rata que simplemente incluían estimuladores de superficie y no incorporaban la colocación subcutánea de un IPC. Estos resultados son relevantes para las realizaciones de estimulación transcutánea de la invención que tienen electrodos de superficie bipolares. El modelo de elementos finitos, que tiene una configuración monopolar que se ilustra en la Fig. 1a, y que se usó para generar los resultados presentados en Fig. 2a, 2b y la Fig. 3a, 3b, se modificó para aproximarse a la estimulación eléctrica transcutánea del PTN en una rata. Esta modificación simplemente implicó escalar todos los componentes del modelo al de los roedores: radio del nervio (0.38 mm), profundidad del nervio (1.5 mm), grosor de la piel (0.46 mm), par de electrodos de superficie (2 mm  $\times$  1 mm) que comprenden electrodos anódico y catódico. Los resultados de este modelo informático indican que la activación nerviosa óptima (AF máxima) se logra cuando la distancia entre electrodos (estimulador) se aproxima a la profundidad del nervio desde la superficie de la piel (1 a 3 mm). El AF máximo a una distancia entre estimuladores de 1 mm mostró una baja excitación neural para todas las profundidades nerviosas. Esto sugiere que la corriente eléctrica está efectivamente en cortocircuito entre los electrodos catódico y anódico. Cuando se utiliza un IPC, los resultados pueden cambiar debido a las dimensiones físicas del IPC y los estimuladores, tanto en términos absolutos y/o términos relativos.

Estos resultados indican que los pares de electrodos bipolares activan más fácilmente los nervios más profundos cuando se utiliza una mayor separación. En una realización del sistema 6, que se muestra en la Fig. 1c, la distancia entre estimuladores D1 debe variarse proporcionalmente a la distancia entre un estimulador de superficie y el nervio D2. Los efectos relacionados con la separación de los electrodos de superficie, en relación con la profundidad del objetivo de tejido estimulado, pueden ser aplicables tanto si se usa un IPC como si no. En general, si los electrodos se colocan más juntos, el área de mayor densidad de corriente será relativamente superficial, mientras que los electrodos más espaciados harán que la densidad de corriente sea mayor en el tejido más profundo. El tamaño del estimulador de electrodos también cambiará la densidad de corriente, y los electrodos más grandes disminuirán la densidad de corriente en relación con los electrodos más pequeños. En consecuencia, colocar un electrodo más pequeño más cerca del nervio o IPC con un electrodo más grande (electrodo dispersivo) alejado (más lejos) del objetivo del tejido debería causar que la densidad de corriente sea mayor cerca del electrodo más pequeño (cerca del objetivo del tejido). Por lo tanto, las características del tamaño y la posición del electrodo aplicado cutáneamente alterarán las características de la densidad y la trayectoria de la corriente. Cuando se utiliza un IPC, esta relación también debe considerarse en relación con las especificaciones del IPC. Si el IPC y los estimuladores están "emparejados" con respecto a las características seleccionadas, para aumentar la eficacia de la estimulación, entonces se debe considerar este emparejamiento con respecto a factores tales como la profundidad del IPC/nervio, y puede ser parte del paso 250. La estimulación de un nervio más profundo puede requerir una mayor separación de los estimuladores de superficie, lo que, a su vez, puede requerir una mayor longitud de IPC. Estas, así como otras consideraciones, pueden usarse en los ajustes a los sistemas de estimulación y métodos de la presente invención para proporcionar terapia a un paciente.

La Fig. 4b muestra un gráfico de resultados de simulación generados por ordenador que exploran el efecto del grosor del IPC. Estos resultados de las características físicas del IPC son relevantes y se pueden utilizar para guiar el ajuste de las características de forma del IPC. En lugar del IPC modelado como una varilla cilíndrica sólida colocada dentro del epineuro (Fig. 1b), el IPC se modeló como un manguito cilíndrico simple envuelto alrededor del nervio (Fig. 1c). Este diseño práctico y simple se usa actualmente para muchos electrodos de manguito nervioso implantables. Con la longitud del manguito establecida en 5 mm, el grosor del cilindro se varió desde cero (sin reflejar IPC) hasta 1.2 mm. Los resultados de este estudio sugieren que la excitabilidad neural mejora al máximo con IPC más delgados (por ejemplo, 20  $\mu$ m de grosor), al menos en el caso de implantes con una longitud de 5 mm y una profundidad nerviosa relativamente poco profunda de 2 mm. Diversas formas de modificar las características físicas del IPC también pueden servir para aumentar la excitabilidad, además de ajustar la característica de forma para crear un IPC delgado. Por ejemplo, las características físicas se pueden seleccionar para que el IPC creado a partir de una malla, o utilizando material con diferente conductividad eléctrica, también se pueda simular para evaluar el rendimiento y/o seleccionado para su uso para proporcionar una excitabilidad mejorada. En una realización, el uso de un material como malla que disminuye la masa del implante aumenta la flexibilidad y la adaptabilidad del IPC y aumenta la comodidad del paciente, o tiene otras ventajas, puede mejorar el rendimiento del sistema y disminuir la probabilidad de eventos adversos. Además, debe tenerse en cuenta que, para las señales y los parámetros de simulación

investigados en el estudio, un grosor de IPC de menos de 0.3 mm aumentó la AF, mientras que se encontró que un grosor superior a 0.3 mm reducía la excitabilidad neural. Cuando se usa una configuración de estimulación bipolar, un sistema de terapia puede depender de diferentes grosores de IPC para activar "selectivamente" los nervios objetivo. Dado que se encontró que aumentar el grosor del IPC por encima de una

- 5 cierta dimensión (por ejemplo, grosor del IPC = 0.3 mm) aumenta el umbral de activación, en una realización, se puede usar un IPC de mayor grosor por encima de ese grosor umbral para suprimir la activación de nervios no objetivo adyacentes a esta profundidad de nervio en particular. En combinación con esto, se puede usar en el nervio objetivo un IPC más delgado, configurado para aumentar la excitabilidad de un nervio.
- 10 La Fig. 4c es una representación gráfica que muestra datos de simulaciones por ordenador que involucran un estimulador monopolar utilizado para activar un nervio periférico colocado a diferentes profundidades. En esta realización, la MAF (función de activación máxima) normalizada aumentó a medida que disminuyó el grosor del IPC (implante tipo manguito), a profundidades nerviosas (ND) de 2 mm y 3.5 mm. Los efectos mejorados de reducir el grosor del IPC en estas profundidades nerviosas relativamente poco profundas corroboran
- 15 nuestras simulaciones que usaron estimuladores bipolares (Fig. 4b). Sin embargo, a profundidades nerviosas más profundas (5 mm y 10 mm), la MAF normalizada aumentó a medida que aumentaba el grosor del IPC. Esta mejora en la excitabilidad neural indica que una mayor conductividad eléctrica general del IPC puede desempeñar un papel importante para los nervios ubicados relativamente más lejos de la superficie de la piel. Como resultado, esto sugiere que la activación de la eTENS de los nervios a profundidades nerviosas
- 20 relativamente mayores puede mejorarse aún más, por ejemplo, mediante el uso de diferentes materiales IPC (por ejemplo, mayor conductividad eléctrica) y dimensiones más grandes (por ejemplo, grosor o longitud, véase la Fig. 8).

La Fig. 5a muestra un gráfico de resultados simulados de las combinaciones de distancia entre electrodos y longitud de IPC para lograr una activación nerviosa periférica efectiva (es decir, el umbral de activación más bajo). En un modelo de estimulación de PTN de rata (por ejemplo, según la configuración de la Fig. 1b), el pico de cada traza corresponde a una longitud de IPC que es muy similar en dimensiones físicas a la distancia entre electrodos. Los datos sugieren que la mejora de la excitación neural mejora cuando la distancia entre electrodos se aproxima a la longitud del IPC, o es un poco menor que ella, para el intervalo de longitudes de IPC que se

25 muestra y para la forma de onda de estimulación y el protocolo utilizados. Se estudiaron los cambios en la AF en respuesta a la variación de la longitud del implante, desde 0 mm (sin implante) hasta 15 mm. Estas simulaciones se repitieron para diferentes distancias entre electrodos: 2.75 mm, 5 mm, y 7.5 mm. Para cada distancia entre electrodos y configuración bipolar dadas, la AF máxima se alcanzó cuando la longitud del implante se aproximó a esta distancia (por ejemplo, 8 mm de longitud del implante para una distancia entre electrodos de 7.5 mm). En consecuencia, en un sistema para proporcionar terapia eTENS 6, la longitud de IPC se puede establecer en proporción a la distancia entre al menos 2 estimuladores, como ser igual, ligeramente menor o tener otra relación con la distancia entre los dos electrodos.

En la Fig. 5a, los puntos de datos de cero mm son equivalentes a no usar ningún IPC ("sin IPC"). En consecuencia, cualquier sistema y método que utilice un IPC que aumente la AF por encima de la condición sin IPC puede proporcionar una excitabilidad nerviosa mejorada. Además, cualquier AF que esté por debajo de la condición sin IPC, por ejemplo, longitudes de IPC de aproximadamente 12 a 15 mm cuando la distancia entre electrodos es cualquiera de las probadas en la figura, servirá para disminuir la excitabilidad de ese nervio. En consecuencia, proporcionar los IPC que provoquen disminuciones en la excitabilidad de los nervios no

30 objetivo puede proporcionar una estrategia para aumentar aún más la activación selectiva de un nervio objetivo. Incluso cuando no se discutió explícitamente, en todas las demás figuras de esta solicitud, cuando la AF cae por debajo de la condición sin IPC, los resultados podrían entenderse como relevantes para proporcionar una mayor selectividad de la estimulación del nervio objetivo cuando el IPC se usa con nervios no objetivo.

También se realizaron simulaciones por ordenador adicionales utilizando un solo electrodo de superficie monopolar que se alineó con el centro del IPC 10. El ancho (W) se mantuvo igual, pero se varió la longitud. El electrodo anódico (de retorno) se modeló colocado lejos del cátodo activo. Los resultados de este estudio mostraron que la AF máxima (es decir, el umbral de estimulación más bajo) se logró cuando la longitud (L) del electrodo único fue mayor que el IPC. En otras palabras, cuando se dimensionó el electrodo monopolar para encajar exactamente entre el par de electrodos en la Fig. 1c, no se encontró la activación óptima. Si bien los resultados de la Fig. 5a, sugieren que la estimulación nerviosa óptima se logra cuando los bordes opuestos del IPC se alinean (aproximadamente) con los de los electrodos de superficie, esto puede ser cierto para la estimulación bipolar pero no monopolar. Es probable que, en una realización de un sistema clínico, los bordes del IPC y al menos un electrodo deban estar aproximadamente alineados (por ejemplo, alineación espacial y angular), mientras que la alineación de dos bordes paralelos solo puede mejorar la estimulación bipolar. Los datos iniciales han sugerido que, en el caso de la estimulación monopolar, se obtiene una mayor activación cuando el electrodo monopolar es más largo que el IPC (datos no mostrados). En consecuencia, en una realización del sistema que usa un electrodo monopolar, al menos la longitud o el ancho del estimulador debe ser mayor que el IPC y, además, solo un borde del IPC debe alinearse con un borde del electrodo estimulador.

La Fig. 5b muestra un gráfico de simulaciones por ordenador usando el modelo PTN humano original (intervalo

de distancia entre electrodos: 2 cm a 8 cm) que confirma que los resultados del modelo PTN de rata se traducen en dimensiones físicas más grandes.

La Fig. 6a muestra datos de un modelo de ordenador que simuló eTENS utilizando un electrodo de superficie monopolar. Cuando ambos bordes del electrodo (longitud de 1 mm a lo largo del nervio) y el IPC (longitud del manguito nervioso de 1 mm) están alineados (desalineación = 0 mm), la AF está realmente por debajo del TENS sin ningún IPC. Sin embargo, a medida que el IPC se mueve a lo largo del nervio, la AF se vuelve aproximadamente 1,25 veces mayor que la de la TENS convencional. En este ejemplo (profundidad del nervio = 2 mm), el 'efecto potenciador' del IPC persiste incluso con un espacio entre bordes (distancia entre el borde derecho del electrodo y el borde izquierdo del IPC) de hasta 1 mm (es decir, desalineación = 2 mm). Más allá de esta desalineación, el IPC tiene un efecto insignificante sobre la excitabilidad neuronal. En consecuencia, en una realización del sistema que usa un electrodo monopolar, la alineación del IPC y el estimulador debe ajustarse, por ejemplo, según el paso 48 en la Fig. 17, de modo que el espacio entre los bordes proporcione una mejora AF. La profundidad del nervio en este ejemplo fue de solo 2 mm y se pueden obtener diferentes resultados de la función de excitabilidad relativa cuando se simula para otras profundidades del nervio que luego se pueden usar para ajustar las realizaciones clínicas de los sistemas y métodos de la presente invención.

La Fig. 6b muestra datos de un modelo de ordenador que es similar a la Fig. 6a, pero con un IPC más largo (longitud del manguito nervioso = 5 mm). Estos resultados muestran que si el IPC es más largo que el electrodo de superficie y si el electrodo se superpone con el manguito nervioso (desalineación de hasta 2,5 mm), la AF del nervio objetivo aumenta entre 1,4 y 1,8 veces la de la TENS convencional. Se logra la mejora máxima (AF aumentado en 2,2 veces) cuando el espacio entre los bordes (entre el electrodo y los bordes del IPC) está entre 0.0 mm y 1.0 mm (lo que ocurre cuando la desalineación es de aproximadamente 3 mm). En espacios entre bordes superiores a 2,5 mm (desalineación superior a 5 mm), el IPC no afecta la excitabilidad neural. Debería ser bastante fácil implementar la presente invención durante el tratamiento con espacios entre los bordes que producen al menos 25 % de aumento en la excitabilidad en comparación con cuando no se usa IPC. Aunque aquí no se exploran los efectos de la alineación del IPC en ubicaciones nerviosas más profundas, los resultados iniciales indican que el efecto de alineación puede ser menos pronunciado para los nervios más alejados de la superficie de la piel (similar a lo que se observa con el grosor del manguito nervioso, la Fig. 4c).

La Fig. 7 muestra un gráfico de resultados generados computacionalmente que exploran los efectos de la conductividad eléctrica del IPC en la excitabilidad neural relativa usando estimulación monopolar (profundidad del nervio = 2 mm, grosor del IPC 0.02 mm). Para valores de conductividad superiores  $9.43\text{E}+2$ , se observa una excitación neural mejorada (como se muestra en la Fig. 3b). Sin embargo, a valores de conductividad eléctrica entre  $9.43\text{E}-4$  y  $9.43\text{E}-1$  se observan efectos insignificantes del IPC (ningún cambio en la excitabilidad relativa); mientras que a valores de conductividad inferiores a  $9.43\text{E}-5$  se observa una excitación reducida del nervio sobre el que se implanta el IPC. Estos hallazgos sugieren un nuevo sistema y método para aumentar la activación selectiva de un nervio objetivo en el que se implanta un IPC altamente conductivo en el nervio objetivo. Además, se puede colocar un IPC poco conductivo sobre o cerca de uno o más nervios no objetivo para impedir la activación no deseada. Al igual que con las otras características del sistema, las características conductivas adecuadas para uno o más IPC se pueden seleccionar o ajustar en función de modelos simulados o en función de la configuración del sistema, incluyendo, por ejemplo, el número y la posición de IPC y estimuladores que se utilizarán durante tratamiento.

La Fig. 8 muestra la relación entre la longitud del IPC y la profundidad del nervio (ND). En este modelo computacional, el IPC era un manguito nervioso con un espesor de 0.02 mm y el IPC+nervio se colocó en 4 profundidades nerviosas diferentes: ND = 2 mm, 3.5 mm, 5 mm y 10 mm desde la superficie de la piel. Para este ejemplo de estimulación monopolar, los datos indican que aumentar la longitud del IPC puede aumentar notablemente la excitabilidad neural. Este "efecto de mejora" es más pronunciado para los nervios que se encuentran más lejos de la superficie de la piel. Para profundidades nerviosas poco profundas (2 mm), los efectos de aumentar la longitud del IPC disminuyen más allá de los 4 mm, y el aumento de la excitabilidad neural muestra una meseta en aproximadamente 1.5 veces la TENS convencional (sin IPC). Por el contrario, en lugares más profundos (10 mm ND), la AF continúa aumentando hasta longitudes de IPC de 9.5 mm, donde la excitabilidad neural alcanza un múltiplo de 6.5 de la TENS convencional. En una realización del sistema y método para proporcionar estimulación eTENS, la longitud del IPC se puede ajustar, según el paso 48 en la Fig. 17, para derivar el aumento deseado en la excitabilidad neural. Además, en algunas realizaciones, para nervios más profundos, se deben seleccionar IPC más largos para proporcionar una mejora mejorada de la excitabilidad neural. Además, para objetivos nerviosos más profundos, aumentar el grosor del IPC puede proporcionar una mayor excitabilidad del nervio objetivo (la Fig. 4b muestra una MáxAF aumentada con un grosor más bajo, en comparación con grosores más altos, porque el objetivo nervioso era relativamente superficial).

Las Figs. 9a, b, c muestran los efectos de un IPC sobre las propiedades de reclutamiento de la estimulación nerviosa transcutánea. Estos resultados se obtuvieron a partir de experimentos con ratas (Fig. 9a) y simulaciones por ordenador (Fig. 9b, 9c). La Fig. 9a muestra datos que respaldan la excitabilidad mejorada de

IPC que se obtuvo a partir de estudios in vivo en ratas anestesiadas. Se colocó un electrodo estimulante de superficie monopolar (catódico) (5 mm × 10 mm) sobre el PTN de la pierna izquierda inmediatamente rostral al calcáneo (hueso del tobillo). El electrodo de retorno (ánodo) se conectó a una aguja insertada a través de la almohadilla de grasa abdominal, ipsilateral al electrodo de cátodo activo. Un par de cables de acero inoxidable sin funda se insertaron en el pie, ipsilateralmente al electrodo catódico y se conectaron a un amplificador de bajo ruido. Este electrodo se usó para registrar el electromiograma (EMG) provocado por la estimulación transcutánea de PTN. Los resultados de un experimento se muestran en la Fig. 9a, que ilustra que la presencia del IPC 10 alrededor del PTN (inmediatamente rostral al tobillo) reduce el umbral de estimulación nerviosa en 30 % del observado cuando no se utilizó IPC. La figura caracteriza el reclutamiento de la actividad EMG del pie que se obtuvo mediante PTNS transcutáneo, con (línea continua) y sin un IPC (línea discontinua) colocado alrededor del nervio. El implante se implementó experimentalmente como un manguito de aluminio. Los datos indican que el IPC 10 de la presente invención puede efectivamente (1) reducir el umbral de estimulación (etiquetado como "A" en la figura) para activar el PTN (2000 uA frente a 2800 uA) y (2) producir mayor actividad EMG (37 mV frente a 21 mV), como puede ocurrir a través del reclutamiento de más fibras PTN, o activación coherente mejorada, mediante estimulación transcutánea. Además de que el umbral se produce a una amplitud de estimulación más baja, la actividad EMG máxima del pie en la condición sin IPC nunca alcanza el máximo alcanzado en la condición IPC. La EMG sirve como un índice proxy para sugerir que el IPC mejora la activación sincrónica coherente o el reclutamiento de un mayor número total de fibras, en respuesta a la estimulación nerviosa.

La Fig. 9b muestra un diagrama del modelo informático, que se usó para investigar los efectos del IPC (implantado en el nervio objetivo "a1") sobre la excitabilidad neural de los nervios no objetivo (a2-a5 y a12-a15). La Fig. 9c compara la función de activación derivada computacionalmente (es decir, la excitabilidad nerviosa) de múltiples nervios, donde uno (a1) ha sido instrumentado con un IPC. A medida que se aumentó la longitud del IPC de 0.1 mm a 4 mm, la excitabilidad del nervio objetivo mostró un aumento del 50 % al 100 % en la AF; mientras que hubo pocos cambios en la excitabilidad de los nervios no dirigidos. Además, en longitudes de IPC de 10 mm a 60 mm, las propiedades de excitación de los nervios dirigidos (a1) y no dirigidos comienzan a divergir de manera más espectacular. El cambio porcentual en AF para el objetivo a1 alcanza un pico a los 20 mm (aumento del 342 %), mientras que los nervios restantes presentan una disminución de la excitabilidad del 40 % al 60 % más allá de esta longitud de IPC. Estos datos respaldan una realización del sistema y el método para proporcionar estimulación eTENS, donde el IPC se proporciona para un nervio objetivo para aumentar la sensibilidad a la estimulación, y dentro de ciertos intervalos, el IPC también puede aumentar la especificidad de la estimulación al disminuir el efecto del campo eléctrico en nervios no objetivo.

Si bien los datos experimentales (Fig. 9a) confirman una excitación neuronal mejorada lograda por un IPC colocado alrededor del nervio objetivo, los resultados del modelo de ordenador (Fig. 9b) muestran que el IPC puede reducir concomitantemente la excitabilidad de los nervios circundantes (no objetivo). En consecuencia, un solo IPC de alta conductividad puede minimizar cualquier efecto secundario provocado por la estimulación normalmente causado por la activación no deseada del tejido nervioso adyacente. Si bien el mecanismo para mejorar la selectividad, en un nivel de estimulación dado, aún no se comprende por completo, es posible que el IPC proporcione una ruta de menor resistencia para el campo eléctrico y, por lo tanto, disminuya la dispersión del campo alrededor del área del IPC. Como tal, como se describirá más adelante, las realizaciones que usan 1 o más IPC se pueden usar para dar forma, sesgar, deformar, enfocar o guiar un camino eléctrico (o campo magnético) a través del tejido. Puede ser que cuando se usa en humanos para estimular diferentes objetivos, las pautas para producir un emparejamiento mejorado pueden ser diferentes. Por ejemplo, con los IPC más largos que los que se probaron aquí, se puede encontrar que la alineación del borde del estimulador mejora el emparejamiento cuando se alinea con el medio en lugar del borde de un IPC. Tanto los resultados modelados como los empíricos se pueden utilizar para mejorar los sistemas de estimulación utilizando uno o más IPC. Además, con los IPC probados usando longitudes de al menos 1 cm, datos recientes no publicados del laboratorio del Dr. Yoo han indicado que los IPC más largos son mejores y, en consecuencia, en una realización, un IPC debe tener al menos 1 cm de largo. En una realización adicional, puede ser que el IPC pueda ser incluso más largo si el objetivo del nervio es accesible a lo largo de esa longitud para proporcionar una mejora mejorada de la estimulación.

#### *Tratamiento de la incontinencia y trastornos relacionados*

Un uso central de los sistemas y métodos de la presente invención se relaciona con el tratamiento de la disfunción crónica del tracto urinario inferior, tal como la vejiga hiperactiva y la hipoactividad del detrusor relacionada con la retención urinaria. Para simplificar, el término vejiga hiperactiva (OAB) puede usarse para referirse a diversos tipos de trastornos de vaciado y disfunciones urológicas (por ejemplo, trastornos del suelo pélvico), sin pretender ser limitativo. Las siguientes realizaciones de ejemplo de la invención para el tratamiento de trastornos se proporcionan en el contexto de que las realizaciones y los principios pueden generalizarse al tratamiento de modulación tisular de otros trastornos para proporcionar diversos beneficios.

La Fig. 10a y la Fig. 10b muestran diversas realizaciones de sistemas mejorados de estimulación nerviosa, en los que se puede lograr la activación selectiva de los nervios objetivo colocando un IPC 10 muy cerca, en

contacto directo, incrustado dentro o envuelto alrededor de estos haces nerviosos. Dependiendo de un protocolo terapéutico específico, se pueden usar uno o más IPC para mejorar la estimulación nerviosa transcutánea en uno o más sitios. En realizaciones, los nervios objetivo pueden incluir, por ejemplo, el nervio pudendo, el nervio pélvico, el nervio tibial posterior, el nervio plantar medial, el nervio plantar lateral, el nervio calcáneo, el nervio safeno, la raíz del nervio sacro y la raíz del nervio lumbar.

En la Fig. 10a, la vejiga 28 urinaria y la uretra 29 se muestran esquemáticamente en el lado izquierdo de la figura como innervadas principalmente por objetivos nerviosos tales como los nervios pélvico 24 y pudendo 26, cuya activación eléctrica puede ser mejorada por los IPC 10a y 10b, respectivamente. Una realización de un sistema y método de estimulación selectiva del nervio pélvico o pudendo puede lograrse proporcionando terapia de acuerdo con un protocolo de terapia para administrar pulsos eléctricos usando un estimulador que es al menos uno de los electrodos intrauretrales o intravesiculares, o usando al menos un conjunto de electrodos. El estimulador estimularía objetivos nerviosos para los que se han implantado previamente IPC (por ejemplo, nervio pudendo). Esta configuración puede tener ventajas como permitir que un electrodo de estimulación migre ligeramente mientras el IPC permanece bien situado con respecto al objetivo del nervio. El estimulador puede implantarse permanentemente o insertarse temporalmente de manera similar al cateterismo uretral (por ejemplo, como en casos de espina bífida, disfunción neurógena del intestino o de la vejiga) y puede recibir señales de estimulación de un neuroestimulador que tenga un generador de impulsos. La activación selectiva de un objetivo neural que incluye al menos un subconjunto de nervios dentro del nervio pudendo (por ejemplo, nervio genital dorsal, nervio al esfínter uretral y nervio al esfínter anal externo) también puede lograrse implantando estratégicamente un IPC y estimulando un electrodo implantado emparejado con el IPC usando un generador de impulso. El generador de impulsos puede ser externo al paciente y proporciona una señal de estimulación mediante conectividad por cable o inalámbrica. La estimulación terapéutica también se puede proporcionar utilizando TENS o TMS para proporcionar una señal de estimulación a un IPC desde diversos lugares, tal como en la superficie posterior (por encima del músculo glúteo mayor). Las posibles indicaciones clínicas para el uso combinado de un IPC y un electrodo de estimulación pueden incluir, por ejemplo, retención urinaria, incontinencia urinaria, incontinencia fecal, incontinencia de esfuerzo y dolor urinario y pélvico.

La Fig. 10b muestra ejemplos de nervios que innervan la parte inferior de la pierna y el pie. El nervio tibial posterior (PTN) desciende por la cara posteromedial de la pantorrilla antes de dividirse en el nervio plantar medial (MPN), el nervio plantar lateral (LPN) y los nervios calcáneos. El nervio safeno (SAFN) es un nervio sensorial cutáneo que se ramifica del nervio femoral en la parte superior del muslo. El nervio desciende por la cara medial-anterior de la pierna, proporciona una rama sensorial a la rodilla y continúa bajando por la pierna para proporcionar innervación sensorial a la cara medial-posterior de la parte inferior de la pierna. Las ubicaciones de implante adecuadas para manguitos nerviosos, que están conectados a neuroestimuladores implantados o que sirven como los IPC (10c-f) de la presente invención, se muestran próximas a nervios individuales (no se muestra un manguito en el nervio calcáneo para evitar el desorden de la figura). La estimulación selectiva de MPN o LPN también se puede realizar implantando IPC adyacentes a una unión donde el PTN se divide en MPN y LPN. Se puede colocar al menos un estimulador 14 sobre la piel junto a cualquiera de los IPC para proporcionar terapia eTENS. En la figura, el estimulador aparece justo encima del tobillo y se muestra en una porción anterior del tobillo, en lugar de en la parte posterior, para evitar que la figura se abarrota. Se pueden usar diversos puntos de referencia anatómicos para ayudar a proporcionar estimulación de SAFN y sus ramas colocando correctamente, por ejemplo, un electrodo de aguja percutáneo, un electrodo TENS, un estimulador implantado, un neuroestimulador IPC. Como se revisará más a fondo como discusión de la Fig. 50e, en una realización clínica de ejemplo, el estimulador se coloca alrededor de 1 cm a 3 cm en dirección cefálica y alrededor de 1 cm anterior a la medial para proporcionar estimulación de la rama anterior de la porción distal del SAFN. En otra realización, el estimulador puede implantarse entre el maléolo medial y el tendón tibial anterior, justo lateral a la vena safena. Alternativamente, se puede usar una ubicación cefálica (por ejemplo, 3 o 5 cm) y más posterior al maléolo medial y superficial al PTN para apuntar a la rama posterior de la porción distal del SAFN. En los procedimientos quirúrgicos, el SAFN puede bloquearse farmacológicamente cerca del tobillo para proporcionar anestesia en el pie, lo que sugiere que la ubicación y el acceso a esta parte más distal del SAFN son relativamente superficiales y predecibles. El acceso a las ramas anterior o posterior de la porción distal del SAFN se ubican superficialmente al PTN, que comúnmente está a 1.5 cm a 2 cm de la superficie de la piel en el área del tobillo, y en una realización colocar un estimulador de 0.5 a 1.5 cm por debajo la piel puede proporcionar una ubicación de objetivo adecuada. En algunos individuos, la división de la porción distal del SAFN en ramas anterior y posterior en ubicaciones mayores de 3 cm por encima del maléolo medial y, por lo tanto, el acceso a estas ramas puede variar de un paciente a otro. Las ubicaciones adicionales para la estimulación incluyen la porción distal del SAFN que puede terminar en múltiples ubicaciones: el tegumento proximal a la punta del maléolo medial, la cara anterior del maléolo medial cerca del borde posterior de la vena safena mayor, cerca de la cara posterior del maléolo medial y áreas cutáneas cercanas al hallux. En consecuencia, el SAFN puede estimularse utilizando una aguja, IPC o un estimulador en una ubicación dirigida al maléolo medial o adyacente al mismo. Además, se pueden estimular múltiples ramas más pequeñas de SAFN cerca de la piel que innervan. Cuando el SAFN se estimula por vía percutánea o cutánea, el electrodo de retorno se puede realizar, por ejemplo, como un electrodo desechable adherido al empeine del pie, o en la cara medial del calcáneo en la misma pierna en la que se estimula el SAFN, o en un sitio cara medial de la rodilla. La guía por ultrasonido podría mejorar las tasas de éxito para



localizar correcta y fácilmente el SAFN. En una realización, la colocación correcta de un dispositivo de estimulación dirigido al SAFN puede confirmarse aún más mediante el informe del paciente de 'hormigueo cutáneo o parestesia', que será diferente del evocado por la estimulación de PTN que a menudo se percibe como una sensación que se irradia hacia el pie o la activación del músculo del pie). En una realización, la activación eléctrica selectiva del PTN o SAFN puede ocurrir con éxito cuando se acompaña de una sensación cutánea percibida y reportada por los pacientes. Por el contrario, la estimulación de PTN generalmente evocará sensaciones que se irradian a lo largo del pie, mientras que la activación de SAFN generará sensaciones cutáneas en la superficie media de la parte inferior de la pierna. También se pueden seleccionar otras ubicaciones para los IPC, como colocar un IPC al nivel de la rodilla del paciente o por debajo de ella, para mejorar la estimulación de un nervio tal como el nervio safeno. Una serie de sitios y métodos para estimular diversos nervios de las extremidades inferiores (que son objetivos adecuados para algunas realizaciones de la invención), y registrar las respuestas a la estimulación para medir la respuesta neural, se describen en Capítulo 6, pág. 125-145, de *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice* (2013), 4th Jun Kimura (ed), Oxford University Press, que se incorpora en el presente documento como referencia.

El modelo clínico actual de estimulación de PTN para el tratamiento de trastornos de la vejiga es que al proporcionar estimulación del "tronco" de PTN, se estimulan las múltiples ramas nerviosas (por ejemplo, LPN y MPN) que convergen y pasan a través de este tronco nervioso. La estimulación, tal como la estimulación percutánea, del PTN se considera una forma eficaz de proporcionar estimulación nerviosa en el tratamiento de OAB, ya que un objetivo de estimulación puede servir para estimular múltiples vías nerviosas relevantes. Los resultados experimentales que se muestran en las Figs. 13-15 se derivaron utilizando un modelo animal novedoso que se basa en un paradigma de llenado vesical continuo (llenado y vaciado repetidos) que puede proporcionar resultados más realistas que otros modelos de función vesical. Este modelo, los resultados y los paradigmas de estimulación de ramas nerviosas de los experimentos que se realizaron, brindan colectivamente una nueva comprensión de la estimulación periférica y PTN y el tratamiento de OAB y muestran, por primera vez, que la estimulación selectiva de ramas nerviosas puede proporcionar un beneficio clínico sobre la estimulación troncal PTN completa. Por ejemplo, para una frecuencia particular, la estimulación del MPN y el LPN muestran cambios inhibidores más grandes que la estimulación de todo el tronco nervioso del PTN en la actividad de contracción de la vejiga en relación con un nivel de línea base previo a la estimulación. La estimulación selectiva de la rama del nervio PTN puede conducir a mayores efectos terapéuticos y menos pacientes que no responden. Estos descubrimientos, y la comprensión proporcionada a partir de ellos, respaldan el diseño de nuevos sistemas y métodos de tratamiento, y sirven como una ventaja de la presente invención.

La novedad de los hallazgos experimentales presentados aquí puede estar respaldada en parte por la diferencia entre estos resultados y los informados por otros (por ejemplo, Su et al, 2013) en los que la vejiga se mantuvo a un volumen constante, mientras que el modelo utilizado aquí se basa en el llenado y vaciado continuo de la vejiga. Esta diferencia apoya la idea de que, si no se proporciona un tipo realista de micción en el modelo animal, entonces los efectos de la estimulación que se evalúan a diversas frecuencias pueden tener efectos diferentes a los que se muestran aquí. El "paradigma de llenado continuo de la vejiga" utilizado para obtener estos datos es novedoso en comparación con los modelos de la técnica anterior y el llenado continuo de la vejiga puede hacer que el protocolo de estimulación produzca efectos diferentes a los que ocurren con los modelos comúnmente utilizados en la técnica anterior. En consecuencia, los resultados relacionados con la estimulación que se muestran en las Figs. 12 y 13-15 pueden estar ausentes, en contraste con, y llevar a diferentes conclusiones sobre la eficacia clínica de protocolos de estimulación particulares, en comparación con los resultados encontrados previamente por otros.

La Fig. 11 muestra objetivos de estimulación que son raíces nerviosas espinales que convergen para formar los nervios pudendo (S2-S4) y tibial posterior (L4-S3). Se indican dos IPC colocados quirúrgicamente (10f-g) cerca de las raíces S3 y L4. La estimulación eléctrica puede ocurrir fuera de la médula espinal o puede realizarse usando un sistema que estimula los objetivos neurales (por ejemplo, después de una laminectomía o mediante la colocación quirúrgica o percutánea de electrodos) accediendo a un objetivo a través del capataz (por ejemplo, estimulación sacra). En esta realización de ejemplo, los nervios cerca de los IPC se modulan mediante estimuladores externos al paciente, tal como en la piel del paciente (es decir, la parte inferior de la espalda) superficiales a las ubicaciones de los IPC. Cuando los IPC se implantan como parte de una terapia para el tratamiento del dolor, entonces los IPC se pueden implantar en, o cerca de, una o más raíces nerviosas (o la propia médula espinal) relevantes para las vías de señalización del dolor para suprimir las señales relacionadas al dolor. Cuando los IPC se implantan como manguitos nerviosos que se usan con un neuroestimulador implantado, los IPC se pueden realizar como electrodos de contacto múltiple de uno o más cables conectados al neuroestimulador 110, o contactos de electrodos en la carcasa del propio neuroestimulador.

La Fig. 12 ilustra los resultados de un experimento en ratas anestesiadas que indica que la estimulación eléctrica directa de la PTN puede modular la función de la vejiga de manera dependiente de la frecuencia. La configuración experimental utilizada para generar estos datos implicó el cateterismo de la cúpula de la vejiga en ratas anestesiadas con uretano. El catéter está conectado, en serie, a un transductor de presión y una

jeringa llena de solución salina. A continuación, se utiliza una bomba de infusión para realizar un nuevo "paradigma de llenado vesical continuo", en el que se provocan contracciones reflejas repetidas de la vejiga (Fig. 12, trazo superior). El gráfico superior muestra un tren de pulsos eléctricos de 10 minutos entregados al PTN a 5 Hz. En este ejemplo de PTNS de 5 Hz, se puede ver visualmente una reducción leve pero notable en la frecuencia de contracción de la vejiga durante la prueba de estimulación de 10 minutos (cambio "agudo" en relación con la línea base previa a la estimulación). A esto le sigue una inhibición completa de la vejiga que persiste más allá del final de la prueba de PTNS (inhibición posterior a la estimulación "prolongada"). Por el contrario, el gráfico inferior muestra la recuperación de la actividad de la vejiga después de una prueba de PTNS de 10 minutos aplicada a 50 Hz. Este ejemplo en particular muestra la transición abrupta de una vejiga flácida (con fugas pasivas) antes del PTNS a una que genera contracciones vesicales sostenidas y robustas después de esta PTNS de alta frecuencia. El efecto de excitación de la vejiga sigue siendo persistente después de la terminación de PTNS. Mientras que el trazo superior muestra un ejemplo de un protocolo de estimulación que se puede usar durante el tratamiento para disminuir la actividad de la vejiga, la parte inferior muestra cómo se puede usar el protocolo de estimulación para modular la vejiga para aumentar las contracciones.

En este modelo, se accedió quirúrgicamente al PTN y se implantó un electrodo de manguito nervioso estimulador bipolar directamente en el nervio. La amplitud de estimulación se fijó en 6 veces el umbral requerido para provocar una contracción del pie (es decir, la amplitud mínima que funciona para esta configuración experimental, o "6xTm"). Aunque no se observó en este ejemplo, esta respuesta de excitación de la vejiga ocurrió típicamente durante la estimulación y la actividad evocada continuó después del final del tren de pulsos de 10 minutos en el período posterior a la estimulación.

Las Figs. 13a, 13b, 13c, muestra los datos resumidos de un conjunto de 11 experimentos que siguieron el mismo protocolo de estimulación PTN y el "paradigma de llenado continuo de la vejiga" usado en la Fig. 12. Hay una clara modulación dependiente de la frecuencia de la vejiga urinaria en respuesta a la estimulación eléctrica del tronco del PTN que es distinta en comparación con la estimulación selectiva de la rama nerviosa, como se muestra en la Fig. 13a para el PTN, la Fig. 13b para el nervio plantar medial (MPN), y la Fig. 13c para el nervio plantar lateral (LPN). Las Figs. 13a-c y las Figs. 14a-f son similares a los datos que se muestran en Kovacevic M y Yoo PB, Reflex neuromodulation of bladder function elicited by posterior tibial nerve stimulation in anesthetized rats. Am J Physiol Renal Physiol. 2015;308(4): F320-9, incorporado por referencia en el presente documento.

Es importante tener en cuenta que cada intervalo de frecuencia de estimulación puede exhibir respuestas únicas provocadas por PTNS. La Fig. 13a muestra que el PTNS dio como resultado la inhibición de la vejiga a bajas frecuencias, tal como 5 Hz a 20 Hz; mientras que la excitación de la vejiga se observa en respuesta a la estimulación a frecuencias más altas, tal como 50 Hz. La estimulación a 5 Hz y 20 Hz provoca inhibición tanto aguda (etiquetada como "Stim" en la figura) como prolongada (etiquetada como "post") de la vejiga; La estimulación de 10 Hz evocó principalmente una inhibición vesical aguda con una inhibición prolongada más débil; y la estimulación de 50 Hz provoca una excitación vesical tanto aguda como prolongada. Aunque se puede utilizar un protocolo de estimulación que proporciona al menos una señal modulada dentro de un intervalo de aproximadamente 5-20 Hz como terapia para la disfunción de la vejiga, en una realización alternativa el protocolo de estimulación se puede adaptar aún más. Por ejemplo, se puede hacer una distinción entre los resultados agudos observados para la modulación de la actividad de la vejiga que resultaron durante la estimulación con los resultados prolongados obtenidos después de la estimulación. La respuesta aguda puede ser tan relevante como la respuesta posterior a la estimulación en el tratamiento de la OAB. Por ejemplo, cuando la duración de la estimulación se aumenta más allá de los 10 minutos utilizados aquí, y/o se repite periódicamente o se proporciona continuamente durante el tratamiento, entonces la respuesta aguda puede dominar la respuesta a la terapia. Además, cuando se utiliza un sistema y un método para proporcionar una modulación aguda de una condición de la vejiga (por ejemplo, la detección de un evento para el cual se proporciona modulación en respuesta, tal como cuando el paciente presiona un botón en un programador externo que indica que los síntomas de urgencia de la vejiga son demasiado graves) entonces la respuesta aguda puede ser más relevante que la respuesta prolongada para determinar los parámetros de terapia del protocolo de estimulación. En consecuencia, con base en estos resultados, en algunas personas, la terapia PTNS que incluye un protocolo de estimulación que proporciona al menos una señal en el intervalo de 5 Hz o 20 Hz para la estimulación PTN puede ser adecuada para tratar los síntomas de vejiga hiperactiva idiopática. Un protocolo de estimulación que utilice una señal en el intervalo de 10 Hz para la estimulación de PTN podría ser adecuado para el tratamiento de los síntomas de la vejiga neurogénica (por ejemplo, lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple o diabetes). Con respecto a frecuencias de estimulación más altas, los datos sugieren un protocolo de estimulación que utiliza una señal en el intervalo de 50 Hz (por ejemplo, 50+/-10 Hz) para la estimulación de PTN podría ser adecuado para modular la retención urinaria (relacionada con la hipoactividad del detrusor) o la retención intestinal (es decir, estreñimiento). Si bien se utilizaron 50 Hz, los intervalos de frecuencia más altos, tal como 100 Hz (o más), también pueden resultar en la modulación (por ejemplo, excitación) de la actividad de la vejiga.

La Fig. 13b muestra datos resumidos de experimentos (la misma configuración que la Fig. 12 y la Fig. 13a), en los que se activó el MPN mediante estimulación nerviosa directa. En estos experimentos con ratas, la activación

selectiva del MPN provocó una fuerte inhibición de la vejiga a 5 Hz (prolongada) y 10 Hz (aguda y prolongada). Aunque la estimulación de 50 Hz del MPN no logró provocar una respuesta excitatoria de la vejiga como fue el caso del PTN, la estimulación de 20 Hz parece provocar un efecto excitatorio prolongado. En una realización, se puede usar un método que usa un protocolo de estimulación MPN que tiene al menos una frecuencia seleccionada del intervalo de 5 a 20 Hz para tratar OAB, mientras que se puede preferir la limitación a aproximadamente el intervalo de 5 a 10 Hz cuando la estimulación no es continuamente proporcionada, y se puede preferir 10 Hz cuando la estimulación se produce de forma continua. Estos datos sugieren que, en lugar de estimular todo el PTN, la estimulación de baja frecuencia del MPN es adecuada para tratar los síntomas de OAB. Además, un protocolo de estimulación que utilice estimulación MPN de 20 Hz puede ayudar a tratar la retención urinaria. La inconsistencia de la respuesta excitatoria a 20 Hz sugiere que la estimulación eléctrica del PTN u otras ramas del PTN (por ejemplo, LPN o nervio calcáneo), al menos a 20 Hz, puede ser un mejor candidato para la mediación exitosa de este reflejo excitatorio de la vejiga que el MPN. Para estimular el MPN, los estimuladores externos, tales como los electrodos TENS que proporcionan estimulación solos o junto con los IPC, pueden colocarse a lo largo de la superficie plantar medial del pie, en regiones cercanas al dedo gordo del pie, o en otra ubicación adecuada, tal como cerca de la unión donde el PTN se ramifica en LPN y MPN o en las respectivas raíces nerviosas espinales. También se puede proporcionar estimulación percutánea, óptica, (ultra) con base en sonido u otros tipos de estimulación usando estimuladores configurados apropiadamente.

La Fig. 13c muestra datos resumidos de experimentos (usando la misma configuración que las Figs. 13a, 13b y las Fig. 14a, b, c) donde se activó el LPN mediante estimulación nerviosa directa. En estos experimentos con ratas, la activación selectiva del LPN provocó una fuerte inhibición de la vejiga a 10 Hz y 20 Hz (aguda y prolongada), mientras que la estimulación a 50 Hz (similar a la estimulación del PTN, Fig. 13a) provoca un efecto excitatorio agudo y prolongado. Estos datos sugieren que, en lugar de estimular todo el PTN o el MPN, la estimulación de baja frecuencia del LPN (10 Hz a 20 Hz) es adecuada para tratar los síntomas de la vejiga hiperactiva, mientras que la estimulación del MPN de 50 Hz ayudará a tratar la retención urinaria. Para estimular el LPN, en una realización, la estimulación de la superficie se puede administrar a lo largo de la superficie plantar lateral del pie, las regiones cercanas a los dedos más pequeños u otra ubicación adecuada, como cerca de la unión donde el PTN se ramifica en el LPN y el MPN o en las raíces nerviosas espinales respectivas.

Las Figs. 14a-a-14c muestran los datos resumidos (de 11 experimentos con ratas) de la tasa de respuesta positiva de la inhibición aguda de la vejiga (definida como una disminución mínima del 10 % en la tasa de contracción de la vejiga (BCR)) que resultó durante la estimulación nerviosa. Esto se expresa como el porcentaje de experimentos que provocaron cambios en respuesta a la estimulación de PTN, MPN y LPN. En general, las frecuencias a las que la estimulación nerviosa dio como resultado reducciones estadísticamente significativas en BRC, las Figs. 13a, b, c, produjo tasas de respuesta en el intervalo de 50% a 67%. Curiosamente, la estimulación del MPN de 10 Hz produjo una respuesta inhibidora de la vejiga aguda en cada experimento, lo que sugiere que esta configuración de parámetros de estimulación podría usarse para maximizar la tasa de respuesta del paciente para el tratamiento de OAB, y especialmente para proporcionar estimulación aguda al MPN para aliviar los síntomas agudos de la vejiga tales como la urgencia o la incontinencia. En una realización, se puede proporcionar estimulación percutánea al MPN insertando la aguja debajo del maléolo medial después de la unión del PTN en LPN/MPN. En una realización adicional, esta estimulación de MPN se puede proporcionar si la estimulación percutánea del PTN no es efectiva. En una realización adicional, la terapia se puede proporcionar primero, por ejemplo, a 20 Hz en el sitio convencional para la estimulación de PTN y luego, por ejemplo, a 10 Hz en el MPN para los que no responden. Alternativamente, la terapia puede incluir proporcionar estimulación en ambos sitios durante una sola sesión de tratamiento para mejorar las tasas de respuesta del paciente.

Las Figs. 14d-a-14f muestran los datos resumidos (de 11 experimentos con ratas) de la tasa de respuesta positiva de inhibición prolongada de la vejiga (definida como una disminución mínima del 10 % en BCR) que resultó después de cada ensayo de estimulación nerviosa. Esto se expresó como el porcentaje de experimentos que provocaron cambios en respuesta a la estimulación de PTN, MPN o LPN. En general, las frecuencias a las que la estimulación nerviosa dio como resultado reducciones estadísticamente significativas en BRC (Figs. 13d, e, f) produjo tasas de respuesta en el intervalo de 75% a 82%. Curiosamente, la estimulación de LPN de 10 Hz produjo una respuesta inhibidora de la vejiga prolongada en cada experimento, lo que sugiere que este valor de parámetro de estimulación podría usarse al estimular LPN para maximizar la tasa de respuesta prolongada del paciente a la terapia percutánea u otra utilizada para tratar OAB, especialmente los síntomas crónicos de vejiga hiperactiva.

La Fig. 15 muestra datos de muestra que demuestran los efectos de la estimulación del nervio safeno en la función de la vejiga en curso. Este estudio se realizó en una rata anestesiada que utilizó el "paradigma de llenado vesical continuo". Un tren de 10 minutos de pulsos eléctricos (ancho de pulso = 0.2 ms, frecuencia = 5 Hz, amplitud = 0.3 mA) se aplicó al nervio safeno usando un electrodo de manguito nervioso. En este ensayo de estimulación única, se encontró una disminución notable en BRC (aproximadamente una disminución del 25 %) que indicaba una inhibición de la vejiga refleja. Esta evidencia experimental sugiere que la estimulación del nervio safeno podría proporcionar un objetivo terapéutico para el tratamiento de OAB ya sea como un solo objetivo nervioso o en combinación con otros sustratos neurales (por ejemplo, PTN, MPN,

LPN, nervio pudendo), cada uno activado eléctricamente de acuerdo con parámetros de estimulación efectivos. Los resultados también sugieren que el objetivo SAFN puede producir modulación de la vejiga mediante una señal de estimulación que es 25 % de la amplitud utilizada para los sitios PTN, MPN y LPN, lo que indica un reflejo vesical más sensible que puede ser especialmente eficaz para proporcionar terapia y, además, puede tener éxito en pacientes que no respondieron a otros objetivos tales como PTN.

Los resultados experimentales que se muestran en las Figs. 12-15 proporcionan una nueva comprensión de la estimulación de los nervios periféricos para el tratamiento de OAB. Como se muestra en la Fig. 13a, b, c, la estimulación nerviosa selectiva puede proporcionar ventajas terapéuticas sobre la estimulación completa del tronco de PTN porque, por ejemplo, a ciertas frecuencias, tanto el MPN como el LPN muestran mayores disminuciones posteriores al estímulo en BCR en relación con los niveles previos al estímulo. Clínicamente, en humanos, la terapia que usa estimulación nerviosa selectiva también puede conducir a mayores efectos clínicos de la estimulación terapéutica, permitir un mayor tiempo entre los tratamientos de mantenimiento y puede conducir a una disminución del número de pacientes que no responden. Además, la combinación de los datos de la Fig. 13a, b, c con los datos de la Fig. 14a, b, c, sugiere además que la terapia de estimulación selectiva de MPN y LPN puede conducir, no solo a respuestas fisiológicas más grandes, sino que también puede beneficiar a una mayor proporción de pacientes, en comparación con la estimulación del tronco PTN. Aunque la respuesta aguda global a 10 Hz fue de aproximadamente -40 % BRC tanto para PTN como para MPN, la estimulación selectiva de MPN mostró una tasa de respuesta del 100 % entre los 11 experimentos, mientras que PTN estuvo por debajo de 75%, lo que sugiere que el MPN puede proporcionar una terapia exitosa, o una terapia aguda, a un mayor número de pacientes que el PTNS. De manera similar, la combinación de los datos de la Fig. 13d, e, f con los datos de la Fig. 14d, e, f, indica que el nivel medio del grupo de la respuesta general posterior a la estimulación (es decir, prolongada) a 10 Hz fue de aproximadamente -30% BRC tanto para MPN como para LPN durante el período posterior a la estimulación. Sin embargo, en comparación con la estimulación MPN, la estimulación LPN selectiva no solo mostró una tasa de respuesta similar para "reducciones superiores al 20 %" en la BRC, sino que también mostró una reducción mínima del 10 % en BRC en todos los experimentos restantes (es decir, en general 100 % de tasa de respuesta). Esto sugiere que el LPN puede ser un objetivo superior para proporcionar con mayor frecuencia al menos un nivel mínimo de terapia en el tratamiento a largo plazo de OAB (por ejemplo, donde la estimulación puede no ocurrir de manera crónica).

Se pueden extraer varias conclusiones adicionales de la combinación de los nuevos datos de la Fig. 13a, b, c, d, e, f y 14 a, b, c, d, e, f. Por ejemplo, los datos sugieren que los protocolos de tratamiento que utilizan la estimulación de PTN pueden proporcionar una eficacia terapéutica inferior que la estimulación de rama LPN y/o MPN selectiva como se refleja en una proporción total más baja de respondedores y un efecto fisiológico más pequeño (por ejemplo, prolongado a 10 Hz). En segundo lugar, un sistema y método de tratamiento de OAB que utilice un protocolo de estimulación que combine la estimulación selectiva de al menos dos de los objetivos de PTN, LPN y MPN puede producir mejores resultados (tamaño y prevalencia de) que el uso de un protocolo de estimulación en un solo sitio y tal protocolo es una realización de la invención. En tercer lugar, un sistema y método de tratamiento de OAB que utilice un protocolo de estimulación que combine la estimulación de al menos dos frecuencias (por ejemplo, alterna), aplicado a al menos uno de los objetivos de PTN, LPN y MPN puede producir una terapia mejorada que el uso de protocolos de estimulación que utilizan un solo sitio y una sola frecuencia de estimulación y tal protocolo es una realización de la invención. Además, el tratamiento que usa un protocolo de estimulación del tronco de la PTN que tiene una frecuencia de 20 Hz, puede modular simultáneamente una rama nerviosa (por ejemplo, MPN) de manera que aporte señales que aumenten en lugar de disminuir la BRC (por ejemplo, véase la Fig. 13b) y disminuir el cambio neto en BRC. Por el contrario, la estimulación nerviosa selectiva de sólo una de las ramas nerviosas puede producir la disminución deseada en BRC, sin este tipo de efecto secundario no deseado. Estos descubrimientos, así como otros conocimientos basados en estos datos, sirven, en parte, como base innovadora, novedosa y no obvia para una serie de métodos y sistemas de la presente invención. En relación con estos resultados, es interesante notar que un tratamiento común de Uroplastia del PTN utiliza un protocolo de estimulación percutánea que tiene una señal con un nivel de corriente de 0.5 a 9.0 mA que se modula a 20 Hz. Los datos de la Fig. 13a sugieren que 5 Hz, y posiblemente 10 Hz cuando la estimulación se produce de forma continuada, puede proporcionar un mayor efecto de la estimulación con PTN en el tratamiento de la OAB.

La evaluación de los datos de la Fig. 13a-c sugiere que la respuesta de la actividad vesical de PTN no es la simple suma de las respuestas de LPN y MPN (por ejemplo, la respuesta posterior a la estimulación de 10 Hz en PTN es más pequeña que la encontrada para cualquiera de las ramas individuales). Esto sugiere que la estimulación selectiva de ramas nerviosas puede ser mejor que (y/o proporcionar resultados diferentes que) estimular el tronco completo, al menos en algunos pacientes. La estimulación adicional selectiva de MPN o LPN puede proporcionar resultados terapéuticos únicos. De ello se deduce que un paciente que no responde bien a la modulación de un objetivo en particular puede responder mejor a una frecuencia diferente o a un fascículo nervioso objetivo. Los protocolos de estimulación nerviosa implementados en una clínica utilizando dispositivos de estimulación externos, o aquellos implementados por neuroestimuladores implantables, pueden primero estimular diferentes nervios de manera selectiva con un individuo durante un período de evaluación y luego pueden usar protocolos de estimulación con parámetros de sitio y frecuencia que son exitosos durante

la provisión del tratamiento.

En una realización para estimular eléctricamente el SAFN para tratar síntomas y trastornos médicos, puede implicar el uso de eTENS, donde se implanta un IPC 10f en el nervio (Fig. 10b) cerca del maléolo medial y se acopla eléctricamente con un estimulador 14 de electrodo de superficie. Otras ubicaciones posibles para implantar quirúrgicamente un IPC o un neuroestimulador pueden incluir ubicaciones subcutáneas al nivel de (1) cerca de la rodilla, (2) parte superior del muslo, (3) área pélvica y (4) nervios espinales (L2 a L4). Los parámetros de estimulación (amplitud, frecuencia, ciclo de trabajo, etc.) aplicados por electrodos de superficie en estas áreas pueden ser similares a los que se usan clínicamente para la terapia percutánea de PTN.

Estimular el SAFN en el nivel cercano a la rodilla puede tener ventajas sobre la estimulación cerca del tobillo, tanto para el tratamiento implantable como percutáneo. Por ejemplo, algunos pacientes pueden tener edema cerca del tobillo que no se extenderá a, o será tan grave cerca de la rodilla. Además, en algunos sujetos, la porción distal del SAFN puede ser simplemente difícil de localizar o acceder cerca del maléolo medial. En comparación con el tobillo, el tamaño y la cantidad de axones dentro de la rama SAFN es significativamente mayor cerca de la rodilla y puede permitir una estimulación más fácil y mayores efectos terapéuticos. Con respecto a la realización implantable, se puede encontrar que la región del tobillo está sujeta a un movimiento mayor que el tejido cerca de la rodilla, lo que conduce a mayores riesgos de migración y el paciente puede no encontrar cómodo el dispositivo implantado cerca del tobillo. En consecuencia, debido a consideraciones de comodidad del paciente, eficacia clínica, facilidad para identificar y dirigir el nervio, tratar el SAFN cerca de la rodilla puede tener ventajas.

En y por debajo del nivel de la rodilla, se puede colocar un neuroestimulador o un cable del neuroestimulador para estimular las principales ramas del nervio SAFN, tales como las ramas infrapatelares, la rama del SAFN que discurre superficialmente por la parte inferior anteromedial de la pierna, o las ramas cutáneas que se derivan del nervio principal e inervan la piel de la parte anterior del muslo y la parte anteromedial de la pierna. Mientras que la rama principal del nervio SAFN justo debajo de la rodilla es visible, sus muchas ramas más pequeñas terminan en la superficie de la piel. En una realización, el nervio SAFN se detecta usando datos de imágenes o moviéndose a una ubicación candidata, estimulando cutánea o percutáneamente, y determinando si el sujeto siente o no sensaciones en la parte inferior de la pierna, o ambas. A continuación, se puede estimular el SAFN para proporcionar tratamiento. En una realización que usa un componente de sistema implantable tal como un IPC, un neuroestimulador con cables o un microneuroestimulador con contactos en su carcasa, se puede acceder quirúrgicamente a una rama principal del SAFN y se pueden implantar los componentes del sistema relevantes. Alternativamente, se pueden estimular múltiples ramas más pequeñas de SAFN cerca de la piel que inervan. En una realización, se implanta debajo de la piel un electrodo con múltiples contactos como se ve en la Fig. 50a y se usa para estimular muchas ramas de SAFN que inervan la piel. Debido a que estos pueden no ser visibles incluso usando técnicas de ampliación o sonograma, las estimulaciones candidatas pueden evaluarse utilizando la retroalimentación del paciente. Antes de la implantación, el paciente puede someterse a un procedimiento de evaluación en el que primero se evalúa la activación correcta del SAFN mediante un electrodo percutáneo que estimula uno o más sitios candidatos. Se puede dibujar una rejilla en la pierna del paciente y los cuadrados de la rejilla se pueden usar como puntos de referencia. Se pueden registrar los sitios candidatos y las profundidades que produjeron respuestas apropiadas (por ejemplo, sensación cutánea que se irradia hacia el tobillo). En el siguiente paso, el cirujano implanta uno o más electrodos o IPC en uno o más sitios de estimulación SAFN seleccionados. Después de un intervalo durante el cual el paciente se recupera, se pueden evaluar uno o más protocolos de estimulación. Por ejemplo, cuando se usa un electrodo con contactos múltiples, se pueden evaluar diferentes combinaciones de electrodos para determinar qué electrodos cumplen un criterio tal como causar sensación cutánea. A continuación, se selecciona un contacto de electrodo para proporcionar tratamiento de estimulación y también se selecciona un segundo contacto de electrodo, o una porción de un neuroestimulador implantado puede servir como segundo electrodo. Durante el tratamiento, se puede proporcionar la estimulación y aumentar la amplitud hasta que el paciente sienta sensaciones en la parte inferior de la pierna. La amplitud utilizada durante el tratamiento subsiguiente se puede ajustar para que sea mayor, igual o menor que la amplitud que produjo la sensación dependiendo de factores tales como la comodidad del paciente y la respuesta previa a la terapia, tal como un cambio en la línea base con respecto a una medida tal como frecuencia urinaria diaria y/o episodios de incontinencia urinaria posteriores al tratamiento. Este procedimiento también se puede usar para evaluación e implantación para proporcionar tratamiento en la región del maléolo medial.

La colocación adecuada de un neuroestimulador y sus electrodos se puede realizar utilizando diversos métodos de localización además o en lugar de los que se acaban de describir cuando el objetivo del nervio son las ramas nerviosas SAFN más grandes, en lugar de las terminales cutáneas. En una realización, determinar dónde se debe implantar un estimulador es usar fluoroscopia, rayos X, y/o ecografía por ultrasonido. Se puede implantar un estimulador utilizando técnicas quirúrgicas estándar o se puede ayudar con herramientas tales como catéteres personalizados diseñados para administrar un pequeño neuroestimulador en la región objetivo. La determinación de la colocación también puede ser asistida por datos de MRI o un modelo 3D del área relevante de un paciente, y la implantación puede ser guiada por métodos con base en marcos estereotáticos, o simplemente visualmente por el cirujano si la implantación se realiza quirúrgicamente en lugar de

percutáneamente a través de un catéter guía o aguja agrandada.

En una realización, la estimulación SAFN se puede proporcionar de forma transcutánea utilizando un electrodo TENS de primera superficie colocado cerca de la rodilla y un electrodo de retorno colocado, por ejemplo, a 3 dedos de ancho por debajo del cóndilo medial de la tibia. Se puede usar un electrodo TENS relativamente grande que mide al menos 4 cm x 8 cm para minimizar cualquier molestia y/o aumentar el número de fibras SAFN que terminan en la superficie de la piel (cara medial de la parte inferior de la pierna). Luego, la amplitud de la estimulación se aumenta hasta un umbral de evaluación, por ejemplo, hasta 40 mA, hasta que se siente la sensación en la ubicación de los electrodos de superficie y en la parte inferior de la pierna. Si esto no ocurre, el electrodo TENS se mueve a otra ubicación y se repite la operación. Cuando se obtiene la sensación en la pierna, la estimulación del tratamiento puede ocurrir durante un intervalo de 30-60 minutos. En una realización, un paciente proporciona SAFN como un tratamiento complementario en el hogar todos los días, o con menos frecuencia, en combinación con tratamientos clínicos realizados por vía percutánea para producir una ventaja tal como permitir visitas de mantenimiento menos frecuentes o una respuesta terapéutica mejorada. Además, utilizando una configuración de TENS similar a la que se acaba de divulgar, datos recientes del laboratorio del Dr. Yoo han sugerido que 14 de 15 sujetos pudieron detectar una sensación cutánea de hormigueo, lo que indica que el SAFN fue estimulado con éxito por un estimulador externo previo un nivel de estimulación que causaría dolor al sujeto. Además, en el sujeto 1 que no detectó esta sensación, mover el electrodo de decenas y volver a intentarlo puede haber producido resultados positivos. Estos resultados apoyan que la estimulación del SAFN con base en TENS entre la rodilla y el tobillo, y preferiblemente más cerca de la rodilla, utilice una amplitud de aproximadamente entre 10 mA y 50 mA. Se puede obtener un beneficio terapéutico adicional si se proporciona de forma bilateral.

Ubicaciones candidatas para implantar IPC, electrodos implantables, y/o dispositivo generador de impulsos pueden incluir ubicaciones subcutáneas al nivel de (1) el tobillo, (2) la rodilla o debajo de la rodilla, (3) la parte superior del muslo, (4) el área pélvica y (5) los nervios espinales (L2 a L4). Los estimuladores de electrodos pueden ser, por ejemplo, un electrodo de tipo conductor de uno o múltiples contactos (1), electrodo de tipo manguito (2), electrodo de nervio de tipo helicoidal o espiral (3), cilindro inyectable o electrodo tipo bolita (4), o electrodo tipo cable (5). Los estimuladores de electrodos pueden recibir señales de estimulación de un generador de impulsos implantado, una fuente eléctrica externa, una fuente de TMS, una fuente de sonido o una fuente de luz (por ejemplo, láser) u otra modalidad de suministro de energía.

En una realización, un sistema de neuromodulación para modular un objetivo nervioso para modular la actividad de la vejiga comprende: a) un componente activo implantable que tiene un receptor que comprende una bobina secundaria, circuitos para convertir la energía magnética en energía eléctrica, opcionalmente almacenamiento de energía, circuitos de generación de impulsos, circuitos de seguridad y al menos un estimulador que tiene al menos un electrodo de contacto capaz de estimular al menos un nervio de la raíz espinal objetivo de un paciente seleccionado del grupo de L2, L3 y L4; b) un neuroestimulador externo que comprende una fuente de energía, un circuito para emitir señales magnéticas, al menos dos programas predeterminados para controlar dichas señales magnéticas y una bobina primaria que sirve como estimulador; c) siendo capaz la bobina primaria del neuroestimulador externo y la bobina secundaria de dicho componente activo implantable de formar una conexión por acoplamiento inductivo, por lo que dicho estimulador externo es capaz de controlar la estimulación de dicha al menos una raíz nerviosa espinal objetivos que se proporciona por el componente implantable usando una frecuencia y amplitud de estimulación que se ha demostrado en el paciente que causa una disminución de la actividad de la vejiga. El estimulador externo se puede realizar como parte de un dispositivo externo (EXD) que está configurado con un procesador para recibir la entrada del paciente y controlar la terapia de estimulación, y la entrada puede permitir que el paciente inicie, detenga y ajuste manualmente la terapia proporcionada por el componente activo implantado. El EXD se puede proporcionar además con un mecanismo de selección de protocolo que tiene al menos dos protocolos de estimulación predeterminados que se pueden operar selectivamente, el primero usando una señal que está relacionada con la modulación de la actividad de la vejiga posterior a la estimulación a largo plazo que ocurre después de que la estimulación se ha detenido y el segundo usando una señal que produce una modulación relativamente aguda de la actividad de la vejiga durante la estimulación

La Fig. 16 muestra realizaciones de muestra de protocolos de estimulación para aplicar impulsos eléctricos al tejido nervioso objetivo. Una ventaja de estos protocolos está respaldada por datos experimentales (por ejemplo, las, Figs. 13-Fig. 14), que demostraron que la inhibición de la vejiga refleja puede variar en función de la frecuencia de estimulación. En una realización, un método puede utilizar más de una frecuencia de estimulación, que previamente ha cumplido algún criterio de tratamiento asociado con un resultado exitoso del paciente (por ejemplo, éxito previo en ese paciente o en una población de pacientes similar), para brindar la ventaja de aumentar la tasa de respuesta exitosa del paciente. En los casos I y II se presenta un método de estimulación de "frecuencia híbrida" para activar el tejido nervioso, donde los pulsos eléctricos de la señal de estimulación pueden ser, por ejemplo, cuadrados, sinusoidales o rectangulares en forma de onda y pueden aplicarse en forma monofásica o bifásica. En una realización, el protocolo de estimulación para el tratamiento de OAB requiere alternar dos frecuencias en un sitio objetivo, tal como proporcionar estimulación PTN a 5 y 10 Hz, estimulación MPN a 5 y 10 Hz, y/o estimulación LPN a 10 y 20 Hz. Se pueden estimular dos o más sitios

en un momento particular o preferiblemente se pueden alternar los sitios. Un protocolo de estimulación de ejemplo puede incluir tres señales de estimulación diferentes moduladas a diferentes tasas (A = 5 Hz, B = 10 Hz y C = 20 Hz) y 2 duraciones de tren de impulso diferentes (por ejemplo, X = 1 minuto, y Y = 6 minutos). Las dos señales de estimulación (por ejemplo, A y B) pueden producirse ambas con una duración de X (por ejemplo, caso I), o las dos (o más) señales de estimulación (por ejemplo, B y C) pueden producirse de forma alterna con una duración de X y la otra puede darse con una duración Y (por ejemplo, caso II), que son diferentes. Por ejemplo, se puede usar un protocolo de estimulación clínicamente útil si un paciente puede tolerar el primer patrón de estimulación (B) mejor que el segundo patrón de estimulación (C) en el que Y se puede hacer más largo que X. Además, para aumentar la comodidad del paciente, una duración de pausa, durante la cual no se produce estimulación, se puede insertar en uno o más intervalos de tiempo de cualquier secuencia de estimulación. Además de la comodidad, otra cuestión es la eficacia. Por ejemplo, es posible que sea necesario proporcionar la primera señal de estimulación (definida por el primer conjunto de parámetros de la señal de estimulación) durante un intervalo más largo que la señal proporcionada por el segundo protocolo antes de que se produzca el efecto deseado. Otros valores de la señal de estimulación, tales como el ancho del impulso, el tiempo de subida, la forma de onda, el nivel de corriente y voltaje, además de la duración total, pueden ajustarse debido a factores tales como la tolerancia subjetiva, el sitio de estimulación, el nervio objetivo, la respuesta aguda al tratamiento, la respuesta al tratamiento a lo largo del tiempo, o debido a datos del paciente, tales como registros diarios de la vejiga del paciente o encuestas de calidad de vida, datos de entrada del paciente relacionados con el control o ajuste de la estimulación proporcionada por un dispositivo implantado, o datos detectados por sensores que son evaluados por un médico o por un algoritmo implementado por el sistema de tratamiento.

En otro método ejemplar para mejorar la estimulación de PTN o MPN (caso I), el protocolo de estimulación se compone de un patrón intercalado de estimulación en el que se entregan trenes de 1 minuto de pulsos de señal de estimulación de 5 Hz y 10 Hz a lo largo de un solo tratamiento clínico sesión. El tiempo total de estimulación durante una sesión de tratamiento puede oscilar entre 30-60 minutos. En una segunda realización (caso II), el protocolo de estimulación se produce estimulando el LPN con un protocolo que tiene parámetros de estimulación que definen un patrón de señal de estimulación con trenes de pulsos intercalados de 10 Hz durante 1 minuto y 20 Hz durante 6 minutos. Estos dos protocolos de estimulación de ejemplo pueden facilitar una mejor respuesta del paciente que usar una sola señal de estimulación para aumentar el beneficio de la terapia.

Estos paradigmas de estimulación pueden administrarse mediante TENS o TMS, con o sin IPC, estimulación nerviosa percutánea, señales de estimulación con base en ultrasonido y láser, y mediante un neuroestimulador total o parcialmente externo o implantado. En una realización, el componente implantado puede consistir en un electrodo de manguito nervioso de contacto múltiple, un conjunto de tipo conductor de contacto múltiple o una configuración de electrodo de tipo paleta de contacto múltiple.

El uso de protocolos de estimulación alternativos entre dos conjuntos de parámetros de estimulación que están diseñados para proporcionar beneficios también se puede aplicar al tratamiento clínico de otros trastornos. Por ejemplo, el tratamiento puede incluir estimulación del nervio vago, estimulación cerebral profunda, estimulación de la médula espinal, etc. Los dos o más parámetros de estimulación alternativos pueden ajustarse para cada paciente individual con el fin de proporcionar un tratamiento mejorado. El ajuste se puede hacer usando parámetros de estimulación que se derivaron usando un procedimiento de calibración o prueba/evaluación que ocurre antes (después o durante) del tratamiento y que también puede llevarse a cabo antes de cada sesión de tratamiento.

En otra realización (caso III), la estimulación eléctrica puede ser una forma de onda sinusoidal que se aplica a una o más superficies cutáneas que activan mejor un objetivo tal como (1) el PTN, (2) MPN, (3) LPN, (4) nervio calcáneo, y/o (5) SAFN. Estas áreas pueden incluir la cara medial de la parte inferior de la pierna, la cara medial-posterior de la cara inferior de la pierna, la superficie posterior del pie, la cara medial de la superficie glabras del pie y la cara lateral de la superficie glabras del pie. La frecuencia de la señal sinusoidal se puede sintonizar, por ejemplo, a 2000 Hz, 250 Hz y 5 Hz. De acuerdo con Koga et al (Koga et al, Molecular Pain, 2005), estas frecuencias pueden seleccionarse preferentemente para activar fibras A $\beta$ , A $\delta$  y C no mielinizadas, respectivamente. Esto sugiere una realización alternativa utilizando TENS/eTENS para administrar terapia para OAB en la que, por ejemplo, se puede usar una señal de 2 kHz para estimular preferentemente las fibras para mediar en una respuesta inhibitoria de la vejiga, especialmente en el caso del objetivo SAFN superficial.

Los protocolos de estimulación también pueden usar señales de estimulación tales como señales de estimulación interferencial que pueden ser proporcionadas por dos o más estimuladores para dirigirse a los nervios que se encuentran cerca de la superficie de la piel. En una realización, el protocolo de estimulación se adopta bajo el control de un procesador de la geometría de los estimuladores para proporcionar la suma en un nervio objetivo como el SAFN. Además, la frecuencia u otras características de las señales de estimulación pueden variar con el tiempo, tal como ocurre con un estímulo modulado por frecuencia chirp.

En otra realización (caso IV), las formas de onda de tipo impulso y sinusoidal pueden combinarse para dirigirse

selectivamente a múltiples objetivos nerviosos. Con un estimulador 14 de una sola superficie colocado en la superficie medial-posterior de la parte inferior de la pierna (por ejemplo, entre el maléolo medial y el tobillo para PTN y anterior al maléolo para SAFN) y un IPC implantado en el PTN 10e, se aplica un patrón estimulante de formas de onda alternas sinusoidales y de tipo pulso. La forma de onda sinusoidal se puede aplicar a una frecuencia de 250 Hz al objetivo de fibras tipo A $\delta$ /receptores dentro del SAFN, mientras que los impulsos eléctricos se aplican a 5 Hz para apuntar al PTN. Las duraciones de cada forma de onda (sinusoidal y tipo pulso) aplicadas a cada objetivo pueden ser iguales o diferentes, tal como 5 minutos y 1 minuto, ambos 1 minuto o 1 minuto y 5 minutos, respectivamente.

La Fig. 17 muestra una realización de la invención para el tratamiento de la vejiga hiperactiva o retención urinaria (es decir, hipoactividad del detrusor) que comprende un método de tratamiento que utiliza un sistema eTENS que incluye la combinación de un IPC 10e colocado en el tronco PTN y un electrodo 14 de superficie colocado superficialmente al IPC 10e. La estimulación con eTENS de un paciente con un IPC colocado en el PTN puede seleccionarse si una evaluación 48 muestra que esto podría proporcionar una terapia adecuada. La evaluación 48 puede incluir el uso de estimulación percutánea del PTN para determinar si esto es efectivo en el tratamiento de un paciente y/o produce un resultado deseado y puede ocurrir durante varias semanas o meses de sesiones de tratamiento. Si la estimulación del tronco nervioso PTN se considera inadecuada como resultado de la evaluación (por ejemplo, sensación incómoda provocada por PTNS o respuesta al tratamiento no satisfactoria por parte del paciente), se puede evaluar un protocolo de estimulación alternativo repitiendo el paso 48. Por ejemplo, se puede evaluar la estimulación de al menos uno de SAFN, MPN o LPN, y se puede implantar un IPC cerca de SAFN, MPN o LPN si cualquiera de estos proporciona un beneficio terapéutico suficiente. Las Figs. 12-14f muestran datos que respaldan que un protocolo de estimulación que usa PTN puede producir mejores o peores resultados terapéuticos que la estimulación de los LPN o MPN y, además, estos objetivos de ramas nerviosas pueden tener éxito en pacientes que no respondieron al estímulo del tronco PTN. La evaluación de los SAFN, LPN o MPN puede ocurrir usando un protocolo de estimulación percutánea o TENS (con o sin al menos un IPC) o puede usar luz, sonido, presión u otra modalidad para estimular los nervios durante la evaluación 48. La evaluación también puede incluir la evaluación de respuestas agudas mientras ocurre la estimulación, o respuestas posteriores a la estimulación que pueden ocurrir minutos, horas, días o semanas después de la estimulación. La evaluación puede implicar la evaluación de una medida (por ejemplo, actividad de la vejiga) en términos absolutos o relativos a un período diferente, tal como la línea base previa al tratamiento de un sujeto, o en comparación con datos normativos de población emparejados por edad y sexo. Los protocolos de evaluación pueden incluir el uso de diarios de la vejiga, la evaluación de la contracción de la vejiga y otros datos del paciente. La evaluación puede incluir llenar la vejiga de un paciente (por ejemplo, usando un catéter transuretral) y luego pedirle al paciente que califique una medida mientras se le proporciona estimulación. Por ejemplo, se puede usar una escala analógica visual en la que el paciente califica la comodidad de la vejiga del 1 (más cómodo) al 10 (menos cómodo) o se puede evaluar un diario de la vejiga a más largo plazo. Los protocolos de evaluación también se pueden utilizar durante la evaluación del protocolo de tratamiento según el paso 38. Durante la evaluación 38, 48 o el tratamiento 36, la colocación de al menos un estimulador 14 de superficie para la estimulación de las ramas nerviosas SAFN o PTN seleccionadas podría afectar la superficie plantar del pie (y/o otra ubicación adecuada, tal como dedos de los pies, superficies laterales o dorsales del pie). La evaluación también puede incluir la evaluación algorítmica (por ejemplo, bajo el control de un procesador en un neuroestimulador) o manual de cualquier dato detectado por cualquier sensor externo o interno como se describe en el presente documento.

Debido a los resultados de esta evaluación 38, 48 (o sin dicha evaluación), se puede proporcionar una eficacia terapéutica mejorada utilizando un protocolo de estimulación que incluye la coactivación (ya sea al mismo tiempo o en diferentes momentos) de objetivos seleccionados del grupo que incluye las fibras MPN, LPN, PTN y del nervio pudendo (por ejemplo, genital dorsal), tal como lo respaldan los datos novedosos que se muestran en esta memoria descriptiva. En una realización relacionada, puede ocurrir una estimulación adicional sin un IPC, o con un IPC ubicado muy cerca del nervio dorsal (clitoris o pene) o las raíces espinales correspondientes (por ejemplo, S3). Otro objetivo terapéutico implica la activación eléctrica del nervio safeno. Esto se puede estimular directamente mediante estimulación percutánea, TENS, o como parte de un sistema en el que se implanta un IPC 14 en una rama principal del nervio SAFN o justo debajo de la superficie de la piel y se acopla a un electrodo 14 TENS o recibe señales de estimulación de un neuroestimulador implantable. Los datos fisiológicos de apoyo para esta vía refleja se proporcionan en la Fig. 15. En realizaciones adicionales, combinaciones específicas del PTN, ramas PTN y/o el SAFN puede implementarse colocando quirúrgicamente IPC individuales en cada objetivo neuronal y activando selectivamente cada nervio usando parámetros de estimulación específicos del objetivo. En algunas de estas realizaciones terapéuticas, al menos un dispositivo generador de impulsos implantable puede usarse solo o en combinación con los métodos y sistemas de estimulación eléctrica mejorada (es decir, eTENS) que pueden mejorar la terapia del generador de impulsos.

En otra realización, los modelos de las Figs. 1a y 1c se utilizan para seleccionar características tales como las dimensiones físicas de, y las ubicaciones tridimensionales aproximadas de, al menos un estimulador e IPC, así como los protocolos de estimulación, durante la evaluación 48. Un ejemplo de dicho método se muestra en la Fig. 17 en la que se selecciona y configura al menos un estimulador para usar con un IPC 32 y luego se usa para proporcionar estimulación para modular el tejido del paciente 8. La estimulación se produce de acuerdo



con el protocolo de estimulación seleccionado en el paso 34. El protocolo de estimulación puede definir los parámetros de estimulación que se usan para crear al menos una señal de estimulación que se aplica al nervio objetivo para modular la actividad de la vejiga. Los parámetros del protocolo de estimulación que se definen ajustan o seleccionan en el paso 34 pueden incluir cualquier característica relacionada con la señal de estimulación. La característica se puede seleccionar del grupo de: voltaje, corriente, duración de la estimulación, frecuencia, ciclo de trabajo, patrón de ráfagas, trenes de pulsos de ráfagas o sin ráfagas, forma de los pulsos de estimulación o formas de onda, ancho de impulso, forma de impulso, amplitud de impulso, polaridad y otros parámetros relacionados con diversos tipos de formas de onda que se han divulgado. El término frecuencia de estimulación también puede entenderse como tasa de repetición. Las frecuencias de estimulación también pueden indicar una "tasa media" a la que se suministran impulsos eléctricos al nervio. Además de aplicar pulsos con un intervalo constante entre pulsos (por ejemplo, 20 Hz = intervalo entre pulsos de 50 ms), se pueden aplicar pulsos eléctricos en ráfagas o ciclos de trabajo variables que se aproximarán a las "frecuencias de estimulación" indicadas. Se pueden establecer diversos otros parámetros para la señal de estimulación y estos se pueden ajustar en cualquier paso que divulgue el ajuste de una frecuencia de estimulación. Además, se puede utilizar un protocolo de estimulación en el que se proporciona más de una frecuencia de estimulación de forma simultánea, secuencial o en momentos diferentes (por ejemplo, Fig. 16). El protocolo de estimulación también se puede proporcionar de acuerdo con las horas del día, horas preprogramadas, de acuerdo con las preferencias del paciente o del médico, en respuesta de acuerdo con los síntomas del paciente, los datos detectados del paciente o de otra manera. En una realización preferida, la estimulación está destinada a producir un efecto deseado que es disminuir la actividad de la vejiga o tratar de otro modo una afección relacionada con OAB. En una realización, un protocolo de estimulación puede hacer que la estimulación ocurra inicialmente de manera crónica o frecuente (por ejemplo, 1 hora encendida, 1 hora apagada), hasta que un paciente recibe suficiente beneficio terapéutico. En el paso 34, el protocolo se puede ajustar, por ejemplo, de acuerdo con un programa de tratamiento, para reducir la terapia disminuyendo la duración de la estimulación (por ejemplo, 1 hora encendida, 2 horas apagada) o disminuyendo la amplitud de las formas de onda de un primer nivel a un segundo nivel inferior, para disminuir los efectos secundarios o el uso de energía de un sistema neuroestimulador (por ejemplo, para aumentar la duración de la batería).

En otra realización de la invención, al menos un estimulador 14 seleccionado se usa para proporcionar una forma de onda de estimulación a un objetivo nervioso tal como el PTN o LPN para aumentar la actividad de la vejiga en un paciente que desea el tratamiento de una condición relacionada con la hipoactividad del detrusor (por ejemplo, retención urinaria). En una realización preferida, la estimulación está destinada a producir un efecto deseado que es aumentar la presión de la vejiga de manera sostenida. Puede seleccionarse para que sea una frecuencia que se haya demostrado que produce este efecto en ese paciente, o que sea un candidato probable, tal como una estimulación de alta frecuencia en el intervalo de aproximadamente 50 Hz o superior (por ejemplo, 40 a 200 Hz). El sistema y el método se pueden lograr por vía percutánea, usando un electrodo cutáneo con o sin implantar también un IPC para mejorar la terapia, o de otra manera. Si se va a utilizar un IPC con el paciente 8, esto puede ocurrir en el paso 30. El estimulador puede seleccionarse en el paso 32, como parte de un sistema totalmente externo, implantado o parcialmente implantado. El paso 32 puede incluir la implantación de un estimulador y un dispositivo de estimulación completamente implantables. En el paso 32, el sistema también puede realizarse seleccionando un estimulador que es al menos una bobina que proporciona estimulación magnética directamente al nervio o por medio de un IPC. En otra realización, un dispositivo de estimulación implantado puede convertir un campo magnético o de RF proporcionado por un estimulador externo en un campo eléctrico. En el paso 30, se puede seleccionar un IPC de acuerdo con el estimulador que se utilizará. La estimulación se puede proporcionar para el tratamiento, la inducción del tratamiento, el mantenimiento del tratamiento, en combinación con otra terapia (por ejemplo, un medicamento) o como parte de un procedimiento de prueba de cribado. Al menos una porción de los pasos en la Fig. 17 puede usarse para llevar a cabo un protocolo de inducción, mantenimiento o cribado en lugar de un protocolo de tratamiento en curso que se realiza de forma aislada. Por ejemplo, el protocolo de tratamiento se puede realizar como un protocolo de mantenimiento junto con un tratamiento percutáneo periódico (de acuerdo con una realización de la Fig. 22b).

Diferentes porciones de la población responderán a parámetros de estimulación particulares (por ejemplo, frecuencia de estimulación) mejor que otras. La frecuencia de estimulación correcta para un paciente puede derivarse, por ejemplo, utilizando un método que comienza con un primer protocolo (un protocolo candidato seleccionado en el paso 34), como se muestra en la Fig. 17. El primer protocolo 34 seleccionado puede usar una frecuencia inicial tal como 5 Hz. En el siguiente paso del método, esa frecuencia se utiliza para estimular de acuerdo con un protocolo 36 de tratamiento. A continuación, los resultados pueden evaluarse 38 durante un intervalo de tiempo seleccionado. El paso de evaluar el protocolo 38 de tratamiento puede incluir comparar o procesar datos de antes, durante, y/o después de que ocurre la estimulación y puede incluir un solo período de evaluación o varios que pueden abarcar, por ejemplo, minutos, horas, semanas o meses. La evaluación de los datos procesados puede ser realizada por un médico, un paciente o un dispositivo del sistema tal como un médico 70 programador. La evaluación puede ser tanto objetiva, tal como realizada usando un algoritmo para procesar por un procesador y evaluar los datos detectados, como puede utilizar parámetros subjetivos proporcionados por el paciente. Los datos recopilados para la evaluación del tratamiento en el paso 38 pueden incluir el almacenamiento de datos detectados en la memoria de un dispositivo, solicitando que un paciente

ingrese datos en un dispositivo del sistema tal como un ordenador (que tenga un procesador y capacidad y circuitos de ordenador convencionales), teléfono inteligente, o llevar un diario/registro, o por cualquier otra forma de recopilar datos. El siguiente paso puede incluir N iteraciones para ajustar los parámetros 44 del protocolo de estimulación, estimular de nuevo 36, y realizar N evaluaciones del tratamiento para obtener los resultados de las pruebas de tratamiento. Los resultados de la prueba de tratamiento se pueden calcular a partir de los datos de evaluación que se recopilan durante la evaluación. Por ejemplo, se comparan los resultados de la estimulación usando al menos 2 protocolos de tratamiento (como se ajustó en el paso 44). En el caso de que al menos un protocolo de tratamiento produzca un resultado de tratamiento positivo (un resultado que cumple con un criterio de tratamiento), entonces puede ocurrir 40 una actividad de resultado de tratamiento positivo. El ajuste de los parámetros del protocolo de estimulación puede incluir la selección iterativa de diferentes señales de estimulación para que la evaluación se relacione con diferentes frecuencias de estimulación candidatas, y/o objetivos de estimulación candidatos tales como PTN, LPN, MPN y SAFN (incluyendo las ramas terminales que inervan la piel).

Una actividad de resultado positivo del tratamiento es que el protocolo de estimulación que produjo la mejor mejora en la condición del paciente puede seleccionarse para el tratamiento 34 posterior y aplicarse 36 durante los tratamientos posteriores. Es posible que los tratamientos posteriores solo incluyan los pasos 32 a 36, o periódicamente se puede evaluar nuevamente el protocolo 38 de tratamiento para garantizar que el tratamiento sigue siendo eficaz. En el caso de un resultado de tratamiento negativo, entonces puede ocurrir 42 una actividad de resultado de tratamiento negativo. Tal actividad consiste en modificar el protocolo de tratamiento 44 y repetir la estimulación 36. Alternativamente, un resultado de tratamiento negativo puede incluir, por ejemplo, explantación de IPC y/o implantación de un IPC en otra ubicación o implantar un IPC con características diferentes, reposicionamiento de un IPC, implantación de otro IPC para intentar mejorar el resultado agregando un sitio de estimulación adicional u otro ajuste quirúrgico o de tratamiento. Los datos demográficos de un paciente (edad y sexo), los síntomas y otros datos del paciente también pueden influir en el éxito de ciertos parámetros del protocolo de estimulación (por ejemplo, intervalo de frecuencia de estimulación) para producir un efecto terapéutico y pueden ser utilizados por el sistema y el método para seleccionar al menos un protocolo 34 candidato. Los parámetros de estimulación utilizados para el tratamiento, o el protocolo de prueba utilizado para determinar al menos un parámetro de estimulación clínicamente efectivo, se pueden seleccionar y ajustar 34 de acuerdo con los datos del paciente, la demografía del paciente, los síntomas u otras características del paciente o de la enfermedad. El método de la Fig. 17 se puede aplicar al tratamiento de AOB, o a cualquier otra condición o trastorno para el que se pueda buscar tratamiento (por ejemplo, estimulación del nervio vago para el tratamiento del dolor de cabeza).

La configuración 34 y el subsiguiente mantenimiento o ajuste de los parámetros de modulación pueden ocurrir de manera similar a los métodos utilizados en muchas realizaciones de neuroestimulación por cable y de acuerdo con los métodos relacionados descritos en el presente documento y en la técnica anterior citada en el presente documento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el procesador 58 de un dispositivo utilizado en el sistema de neuroestimulación puede emplear un proceso iterativo para seleccionar parámetros de señal de modulación que dan como resultado una respuesta deseada que se mide u observa en un paciente. Al determinar que debe generarse una señal de modulación, el procesador 58 puede provocar la generación de una señal de control de modulación inicial con base en un conjunto de valores de parámetros predeterminados del régimen de tratamiento. Si la retroalimentación de un circuito de retroalimentación en el módulo de detección o procesamiento indica que una medida calculada refleja que un nervio ha sido adecuadamente modulado (por ejemplo, si se observa un aumento en el grado de acoplamiento usando una medida de correlación entre la actividad medida y la señal de estimulación, o un cambio entre una condición sin estímulo y una condición de estímulo excede un criterio de nivel de umbral relacionado con un resultado 40 positivo), entonces el procesador 58 opera de manera similar u opera de acuerdo con una operación de resultado exitosa. Si, por otro lado, una evaluación 38 de la "señal de retroalimentación" sugiere que la modulación nerviosa prevista no ocurrió 42 como resultado de la señal de modulación proporcionada o que la modulación del nervio ocurrió pero solo proporcionó parcialmente el resultado deseado (por ejemplo, el movimiento de la lengua de un paciente solo parcialmente lejos de las vías respiratorias del paciente mientras todavía permite un bloqueo no deseado en un método que se usa para tratar la apnea o la aspiración), entonces el procesador 58 puede cambiar uno o más valores 44 de parámetro asociados con el señal de control de modulación (por ejemplo, la amplitud, la duración del impulso, etc.). Los pasos de este método pueden ocurrir en un bucle abierto o cerrado (por ejemplo, bajo la guía de una ley de control usando datos detectados como entrada), o una combinación de los dos y también puede utilizar una o más leyes de control.

En el caso de que la modulación del tejido no produzca el resultado deseado, el procesador 58 puede modificar el protocolo 44, tal como ajustar uno o más parámetros de la señal de modulación periódicamente o de otra manera hasta que la "señal de retroalimentación" o la medida calculada indica que se ha producido una modulación satisfactoria. Además, en el caso en que se produjo la modulación del tejido, pero esto no produjo el resultado deseado, el procesador 58 puede intentar al menos otro paradigma de estimulación que se haya definido en el régimen de tratamiento con el fin de intentar proporcionar un resultado diferente. Si no se produce un resultado diferente, entonces se puede configurar un dispositivo de un sistema de neuroestimulación que funcione para realizar el régimen de tratamiento para proporcionar una señal de advertencia de alerta a un

paciente o médico sobre este resultado o al menos almacenar este resultado en su memoria. En una realización, esta alerta puede indicar que un paciente debe mover un estimulador externo a una ubicación diferente para establecer la idoneidad del emparejamiento entre un estimulador y el IPC. Esto puede servir para garantizar que haya un grado suficiente de acoplamiento entre los componentes internos y externos del sistema. Con base en un grado de acoplamiento recién determinado, el procesador 58 o el paciente pueden seleccionar nuevos parámetros para la señal de estimulación que se utiliza posteriormente.

En un modo de operación, que es una rutina de evaluación (por ejemplo, pasos 36, 38, 44 y/o 48), el procesador 58 puede configurarse para barrer un intervalo de valores de parámetros hasta lograr la modulación nerviosa deseada. Por ejemplo, la amplitud del estímulo de la señal de modulación puede incrementarse hasta un punto que es más alto que el que se usaría durante una terapia de estimulación a largo plazo. Esto puede permitir que un paciente, o un sensor que detecta datos de un paciente, mida fácilmente un efecto que indica eficacia terapéutica, tal como indicar que la estimulación de un nervio objetivo es capaz de producir un cambio deseado en un paciente, o indicar que los componentes externos e internos de un sistema de neuroestimulación están correctamente alineados. Después de que la rutina de evaluación haya confirmado una configuración del sistema exitosa, tal como la alineación correcta del estimulador y del IPC, el paciente puede iniciar la terapia usando un nivel normal, reducido, de la señal de modulación. Alternativamente, si el resultado no indica que se produjo un nivel objetivo de modulación, entonces el sistema se puede reconfigurar, por ejemplo, se puede mover un estimulador de un dispositivo externo y repetir la evaluación. Las rutinas de evaluación pueden ocurrir durante períodos prolongados, tal como varios días, y pueden utilizar componentes temporales del sistema, tales como cables temporales o IPC.

La estimulación proporcionada a los objetivos nerviosos que se muestran en las Figs. 10 y 11, u otros objetivos estimulados durante el tratamiento, pueden ocurrir usando un sistema configurado para usar electrodos cutáneos para proporcionar pulsos eléctricos transcutáneos a un nervio o a un nervio + IPC colocado quirúrgicamente en, alrededor o cerca de los objetivos nerviosos previstos. La estimulación también puede ser proporcionada por sistemas y métodos diseñados para administrar impulsos eléctricos utilizando uno o más de, por ejemplo, estimuladores de electrodos percutáneos, electrodos cutáneos, electrodos implantados, dispositivos de estimulación implantados alimentados por medios magnéticos o de RF, electrodos implantados alimentados por medios eléctricos, y electrodos implantados alimentados por un generador de impulsos implantable. Además, los nervios pueden ser modulados por energía eléctrica, magnética y/o medios químicos (por ejemplo, como parte del paso 40). Los medicamentos pueden administrarse mediante inyección, por vía oral o de otro modo, antes, durante o después de la modulación nerviosa eléctrica durante el tratamiento como parte del tratamiento. La actividad nerviosa también puede modularse mediante medios quirúrgicos, de presión, ópticos (por ejemplo, estimulación con láser), (ultra)sonidos, genéticos u otros medios para influir en la actividad nerviosa durante la terapia. La estimulación puede proporcionarse de forma crónica, aguda, periódica o en respuesta por un médico, paciente o dispositivo que tenga capacidad de detección. Por ejemplo, la estimulación podría proporcionarse durante 15 minutos cada día, o podría proporcionarse en respuesta a la presión de la vejiga que es detectada por un sensor implantado o permanente en el paciente. Se puede proporcionar estimulación que responda a las necesidades del paciente. Por ejemplo, un paciente puede usar un dispositivo externo para comunicarse con un dispositivo implantable y hacer que funcione para proporcionar estimulación durante un período determinado que comienza 40 minutos después de almorzar, o en respuesta a la presión de un botón, por ejemplo, para provocar la micción (debido a la provisión de la modulación nerviosa que produce la excitación de la vejiga) mientras el paciente está en el baño.

La terapia para la vejiga hiperactiva y los trastornos relacionados se pueden proporcionar en respuesta 36 a la entrada del usuario, tal como presionar un botón en el EXD 72 que se comunica al procesador de un neuroestimulador, o puede ser detectado por un estimulador implantado en respuesta a datos detectados de un paciente, en respuesta a la presión, el flujo, el movimiento, la posición u otros datos detectados, o en respuesta a datos de tiempo tal como la hora del reloj o un intervalo de tiempo tal como el tiempo transcurrido desde la última micción. OAB puede ser particularmente problemática cuando el paciente está durmiendo, por lo que la terapia se puede administrar durante ese tiempo. Proporcionar terapia a un paciente dormido puede permitir que el paciente experimente menos efectos secundarios, tal como hormigueo no deseado. El protocolo de terapia puede activar un protocolo de estimulación para que comience en respuesta a una entrada del paciente (siempre que el paciente se vaya a dormir) y puede dictar que la estimulación debe comenzar 1 hora después del inicio del sueño y durar aproximadamente 3 horas. La aparición del sueño también puede detectarse en respuesta a la evaluación de datos de tiempo (por ejemplo, 12 a.m.), datos detectados, datos de movimiento, etc., que indican, por ejemplo, que el paciente está acostado y no está activo.

*Tratamiento de trastornos relacionados con la incontinencia mediante la coactivación del nervio pudiendo*

Algunos estudios en ratas anestesiadas solo han demostrado una inhibición reflexiva de la vejiga durante la estimulación de la PTN, pero no muestran efectos excitatorios (por ejemplo, Su et al., Am J Physiol Ren Physiol 2012, Su et al., NAU 2013). Estos estudios previos encontraron que solo 10 Hz PTNS fue efectivo para inhibir la vejiga en ratas. Una diferencia entre las configuraciones experimentales de esta técnica anterior y las utilizadas para derivar los resultados descritos en el presente documento es la provisión de llenado vesical

urodinámico continuo ("llenado vesical continuo"). Los estudios de la técnica anterior utilizaron un modelo de vejiga isovolumétrica en el que no hay flujo de fluido a través de la uretra durante las contracciones de la vejiga. Por el contrario, el modelo de llenado continuo utilizado para generar los datos de las Figs. 13-15, y en otros lugares, muestra que estos reflejos vesicales inesperados (tanto inhibitorios como excitatorios) se producen, o se desenmascaran, cuando tanto el PTN como el nervio pudendo (uretral) aferentes se activan simultáneamente. Un método de usar este modelo para derivar parámetros de estimulación candidatos para el tratamiento usando estimulación simultánea de dos nervios es un aspecto de la presente invención.

Aunque la influencia de PTN (Su et al., Am J Physiol Ren Physiol, 2012; Su et al., NAU 2013) y nervio pudendo (Peng et al., Am J Physiol Reg Int and Comp Physiol, 2008) aferentes sobre la función de la vejiga se ha demostrado individualmente, los efectos combinados de activar ambas vías no se han demostrado previamente ya que los modelos anteriores no proporcionan activación combinada. Es probable que la activación combinada sea más que solo la suma de las múltiples vías reflejas porque los efectos de la estimulación, así como la estimulación a frecuencias particulares, utilizando solo 1 nervio pueden ser diferentes del caso en el que también se activan otros nervios. El nuevo modelo divulgado aquí, combinado con la falta de éxito de otros modelos de la técnica anterior para producir datos similares, permitió el descubrimiento de esta relación que sirve como base para algunas realizaciones de la invención divulgada. Se ha demostrado que la estimulación simultánea produce una estimulación clínicamente eficaz en un modelo en el que la vejiga es modulada por un primer sitio de estimulación (por ejemplo, pudendo, sacro, y/o nervio pélvico) cuando esto ocurre con la coactivación de la estimulación de un segundo sitio (por ejemplo, PTN o MPN o LPN). Además, eliminando la modulación de la vejiga por el primer sitio, la estimulación en el segundo sitio puede volverse mucho menos efectiva produciendo, o al menos demostrando, la modulación de la vejiga en respuesta a la estimulación. Estos hallazgos respaldan el enfoque novedoso de modular la función de la vejiga mediante la coactivación de SAFN, PTN, LPN, y/o MPN, así como las aferencias del nervio pudendo en un paciente que sufre un trastorno urológico. En consecuencia, en una realización del método que se muestra en la Fig. 17, se puede adoptar al menos uno de los pasos 30-36 para que tanto el nervio pudendo (o sacro o pélvico) como al menos uno de los nervios PTN, una rama del nervio PTN, o SAFN (o rama) sean ambos estimulados. Un protocolo de estimulación de al menos un neuroestimulador que está configurado para proporcionar señales de estimulación a estimuladores configurados para estimular estos dos objetivos, puede configurarse para proporcionar coactivación, por ejemplo, al mismo tiempo o de manera intercalada. Además, las combinaciones incluyen la estimulación de los sitios espinales de la raíz nerviosa relacionados con PTN, SAFN o sus ramas pueden servir como sustituto.

En una realización, que se muestra en la Fig. 10a-b, se implantan electrodos o IPC alrededor de, o muy cerca de, sitios objetivo en los nervios en la región del pie, así como en o cerca de 1) el nervio pudendo, ya sea el nervio sensorial uretral o el nervio genital dorsal, 2) el PTN y 3) el SAFN. En una realización, se pueden usar hasta tres fuentes de estimulación independientes para administrar estimulación eléctrica a estos nervios objetivo. Además, en las realizaciones, al menos tres IPC 10 o cables pueden colocarse quirúrgicamente en o alrededor de las raíces de los nervios espinales que mejor representen los aferentes sensoriales del nervio pudendo, PTN, LPN, MPN y SAFN, como se ilustra en las Figs. 10a-b y 11. En un aspecto de esta última realización, los electrodos de superficie podrían aplicarse en la parte inferior de la espalda y, más específicamente, pueden corresponder aproximadamente a las ubicaciones de los nervios sacros y lumbares. La estimulación puede ser proporcionada por estimuladores externos e IPC 10 y/o al menos un neuroestimulador que tiene al menos un componente implantado. Los pulsos transcutáneos pueden administrarse mediante dos o más electrodos o un conjunto de superficie de electrodos de múltiples contactos (por ejemplo, dos o más electrodos pueden colocarse en la espalda del paciente utilizando el sistema de la Fig. 18a), en los cuales los contactos específicos de un conjunto de rejilla de electrodos se pueden utilizar para activar selectivamente las raíces espinales específicas con el uso de los IPC.

Además de estimular todo el nervio pudendo en un sitio de estimulación particular, la estimulación coactiva proporcionada por el protocolo de estimulación puede aplicarse a cualquiera de las ramas particulares del nervio pudendo (por ejemplo, nervio genital dorsal o nervios sensoriales uretrales), o a las ramas del nervio pélvico (por ejemplo, nervio sensorial del cuello de la vejiga). Además, los parámetros de estimulación coactiva para las ramas nerviosas pueden ser iguales o diferentes a los utilizados para el nervio pudendo completo. La temporización de la estimulación eléctrica de ambas vías (por ejemplo, PTN y pudenda) puede aplicarse de forma sincrónica o asincrónica.

La estimulación eléctrica terapéutica para OAB se puede aplicar en dosis variables de acuerdo con el protocolo de estimulación (por ejemplo, duración = 5 minutos a 1 hora) e intervalos (por ejemplo, diario, dos veces al día o semanal) que maximizan la eficacia terapéutica y/o comodidad del paciente. Para el tratamiento de la retención urinaria, se puede aplicar estimulación eléctrica hasta un tiempo previo a la micción, tal como 30 minutos antes y durante el "tiempo previsto" para vaciar la vejiga. Además, un sensor, tal como un sensor implantado para medir los datos del paciente relacionados con el volumen de la vejiga, podría facilitar la temporización de la estimulación. Un sistema de estimulación que tenga al menos un componente implantado y que tenga un módulo 55 de detección para obtener y evaluar datos detectados para proporcionar retroalimentación o control de circuito cerrado de la terapia mediante un módulo 54 de estimulación sería un

sistema candidato adecuado. Se puede usar un sensor 634 para proporcionar datos detectados a un neuroestimulador implantable que podría procesar los datos y luego, si se amerita, comunicar estos datos a un dispositivo externo del paciente que, a su vez, podría proporcionar información visual, auditiva u otra señal a un paciente indicando que la micción está justificada. Un paciente puede operar un dispositivo externo para hacer que el neuroestimulador implantable detenga/inicie la neuroestimulación para modular la actividad para proporcionar una inhibición terapéutica de la vejiga.

Basándose en los resultados de las Figs. 13-15, una realización adicional de tratamiento para trastornos de la vejiga puede implicar un protocolo de estimulación que implique la estimulación 626 de al menos una rama PTN y/o SAFN y activación concomitante del nervio pudiendo (sensorial dorsal genital o uretral). La capacidad de activar estos reflejos vesicales excitadores e inhibidores mediante la estimulación selectiva de la rama PTN sugiere que los sistemas que utilizan la estimulación combinada de vías neurales pueden utilizarse para mejorar la terapia de los trastornos vesicales.

Basándose en los resultados de las Figs. 13-15, una realización alternativa adicional del tratamiento para OAB implica proporcionar una primera señal de estimulación, por ejemplo, en el intervalo de 5 Hz para PTN, MPN, y/o SAFN y proporciona una segunda señal de estimulación para proporcionar estimulación simultánea del nervio pudiendo. La segunda señal de estimulación puede estar en un intervalo de, por ejemplo, 5 Hz a 20 Hz, o 2 Hz a 50 Hz. La segunda señal de estimulación se puede usar alternativa o adicionalmente para estimular un objetivo nervioso que es el nervio sacro y/o nervio pélvico (por ejemplo, a través de S3).

Basándose en los resultados de las Figs. 13-15, una realización adicional de un sistema y método para el tratamiento de OAB puede implicar proporcionar una señal de estimulación, por ejemplo, estimulación de 10 Hz de al menos un primer objetivo nervioso que incluye la rama PTN o SAPH. También se puede usar una segunda señal de estimulación para proporcionar la coactivación de la estimulación del nervio pudiendo, sacro y/o pélvico. La segunda señal de estimulación puede ocurrir, por ejemplo, de 1 Hz a 100 Hz, y preferiblemente entre 2 Hz y 50 Hz.

Otra realización del tratamiento de OAB implica proporcionar una primera señal de estimulación de aproximadamente 20 Hz a al menos un primer objetivo nervioso que es el PTN, LPN o SAFN. Una segunda señal de estimulación puede proporcionar una coactivación aproximadamente simultánea del nervio pudiendo usando, por ejemplo, aproximadamente de 2 Hz a 25 Hz.

Una realización adicional del tratamiento para OAB implica proporcionar una primera señal de estimulación de, por ejemplo, aproximadamente 50 Hz a un primer objetivo nervioso que es el PTN o LPN. Una segunda señal de estimulación puede proporcionar la coactivación de un segundo objetivo nervioso que es la estimulación del nervio pudiendo, por ejemplo, a aproximadamente 2 Hz a 50 Hz. Esta realización se puede utilizar para aumentar la actividad de la vejiga de un paciente.

En otra realización, se proporciona estimulación a un primer objetivo nervioso (por ejemplo, el PTN o MPN) que se produce periódicamente mientras se proporciona de forma crónica la simulación de un segundo objetivo nervioso (por ejemplo, S3), por ejemplo, mediante un neuroestimulador implantado para proporcionar mejor tratamiento que el último solo debido a los diferentes mecanismos de los dos objetivos. Se pueden diseñar diversos protocolos de estimulación para que la estimulación en los objetivos del primer y segundo nervio se produzca en momentos diferentes o superpuestos. Sin embargo, como se ha descrito, la coactivación aproximadamente simultánea por estimulación del segundo sitio puede aumentar la influencia que tiene la estimulación en el primer sitio en la modulación de la actividad de la vejiga. En realizaciones, los parámetros de estimulación para el primer sitio y el segundo sitio pueden incluir parámetros de estimulación para el segundo sitio que se basan en los datos de las Figs. 13-15 y seleccionando aquellas frecuencias que se encontró que proporcionaban una mayor modulación. Alternativamente, se pueden usar diferentes parámetros de estimulación.

#### *Mayores Beneficios Terapéuticos*

Basándose en los resultados de las Figs. 13-15, los nuevos sistemas y métodos de estimulación selectiva de las diversas ramas del nervio PTN pueden ofrecer una terapia mejorada. Por ejemplo, en una realización, un electrodo estimulante que se dirige al tejido del dedo gordo del pie o próximo a él (con un electrodo de retorno ubicado en la superficie medial del pie o en otro lugar) puede activar selectivamente el MPN. Se puede ubicar un electrodo para proporcionar estimulación a un objetivo cerca de los tres dedos más pequeños para activar el LPN (con un electrodo de retorno ubicado en la superficie lateral del pie o en otro lugar). Los estimuladores se pueden aplicar y mantener en su lugar usando crema conductora de electrodos como se hace a menudo con TENS, se pueden mantener en lugares apropiados con una banda elástica, un electrodo desechable o un calcetín. Para aumentar la capacidad de respuesta de los nervios a la estimulación, se pueden implantar IPC en el pie para activar el nervio objetivo. Los IPC también se pueden implantar debajo del maléolo medial después de la bifurcación del PTN para permitir la estimulación selectiva del MPN o LPN.

La eficacia limitada de la estimulación de PTN cerca del maléolo medial sirve para resaltar algunos beneficios de la estimulación selectiva de ramas de PTN. Durante la estimulación del PTN, otros nervios que convergen en el PTN, tal como el nervio calcáneo, pueden activarse eléctricamente y causar una gran incomodidad al paciente. La activación no deseada de tales fibras nerviosas no dirigidas puede limitar la amplitud total de la señal de estimulación y, por lo tanto, limitar el reclutamiento suficiente de fibras dirigidas necesarias para suprimir los síntomas de la vejiga. Incluso a amplitudes mayores, la modulación de la actividad vesical por PTN puede ser menor que la que permite la estimulación selectiva de ramas nerviosas. Su et al (Am J Physiol Ren Physiol 2012) mostraron un límite superior de amplitud de estimulación (4xTm en ratas), más allá del cual PTNS no logra suprimir la actividad de la vejiga. La estimulación selectiva de ramas nerviosas puede permitir que la terapia TENS se realice en el hogar o en la clínica, en lugar de requerir estimulación percutánea para proporcionar suficiente energía para modular la actividad de la vejiga.

Estimular eléctricamente más de una rama del nervio PTN, como ocurre con la estimulación del tronco PTN, puede hacer que ciertas fibras nerviosas produzcan efectos pequeños, ningún efecto, efectos secundarios incómodos/dolorosos o efectos opuestos a la modulación prevista de la actividad de la vejiga. Por ejemplo, la estimulación eléctrica de todo el PTN a 5 Hz produce una inhibición posterior a la estimulación que es similar a la que se observa cuando se estimula solo el MPN (Figs. 13, 14b) mientras que tiene un efecto pequeño o incluso opuesto a través de la estimulación del LPN. La activación selectiva de una rama nerviosa específica, en lugar de todo el PTN, puede proporcionar ventajas tales como menos efectos secundarios, aumento del número de fibras nerviosas reclutadas y mayor eficacia del tratamiento.

A frecuencias de estimulación más altas, la estimulación selectiva de la rama de PTN puede proporcionar un medio eficaz para generar o aumentar las contracciones de la vejiga y, por lo tanto, mejorar la eficiencia de vaciado. La incapacidad para vaciar la vejiga es característica de lo que se denomina retención urinaria, en la que, entre innumerables factores, la patología subyacente puede incluir hipoactividad del detrusor. Como ejemplo, la estimulación del PTN a 50 Hz produjo un aumento de aproximadamente 30% en BRC como un % de control (preestimulación) mientras que la estimulación de LPN produjo un aumento del 130 % (la respuesta en la Fig. 13C se extiende mucho más allá de la parte superior del gráfico). Por el contrario, la estimulación de MPN generalmente produce una disminución, en lugar de un aumento, en la actividad de la vejiga a esta frecuencia de estimulación más alta. Estos datos sugieren que la excitación de la vejiga por estimulación de todo el PTN está parcialmente retardada por la coactivación del MPN (aunque la respuesta del PTN no es el simple efecto neto de la modulación de PTN y LPN). Como tal, un sistema y método que usa un estimulador para proporcionar al menos una señal de estimulación en la activación selectiva del LPN puede mejorar el tratamiento de la hipoactividad del detrusor en comparación con el PTN. La estimulación selectiva de ramas individuales PTN se puede lograr utilizando métodos de estimulación percutáneos, TENS, eTENS, magnéticos y otros, como se divulga en el presente documento. Además, tanto los protocolos de evaluación como los de estimulación pueden estimular LPN, MPN y PTN (así como otros nervios periféricos tal como SAFN) para producir únicamente diferentes cantidades de excitación o inhibición de la vejiga. Si una combinación particular de frecuencia y/o objetivo nervioso no proporciona la modulación o el efecto terapéutico deseados durante la evaluación o la administración de la terapia, se podría intentar una combinación alternativa, ya que puede proporcionar una terapia mejorada. Los parámetros de estimulación y los sitios que proporcionan una modulación mejorada pueden almacenarse (por ejemplo, como parte del paso 630) y utilizarse posteriormente durante el protocolo de estimulación utilizado durante la terapia 626.

Los datos presentados en las Figs. 13-15 sugieren que la estimulación selectiva de la rama de la PTN puede proporcionar un medio para aumentar del 60 % al 70 % de los pacientes que responden a la terapia de estimulación de PTN y mejorar el grado en que se suprimen los síntomas indeseados de la vejiga y se trata la actividad anormal de la vejiga. La estimulación selectiva de ramas PTN puede activar un nervio usando una amplitud y frecuencia seleccionadas o puede aplicarse a múltiples ramas nerviosas, ya sea simultáneamente o de manera alterna. Estos resultados experimentales se obtuvieron utilizando pulsos aplicados a 6 veces el umbral para el movimiento motor del pie en ratas anestesiadas. Aunque esto es significativamente más alto que lo que se usa en humanos (típicamente el umbral para la contracción del pie), los efectos de la anestesia pueden ser parcialmente responsables de amplitudes de estimulación tan altas. Los beneficios de los diferentes sitios de estimulación y las características de la señal utilizadas en humanos pueden depender de la amplitud máxima tolerada por cada paciente.

#### *Terapia de inducción y mantenimiento para OAB*

La Fig. 22c muestra una realización de la presente invención como un método para tratar OAB que comprende combinar un primer paso para proporcionar un primer protocolo 252 de tratamiento tal como estimular el PTN de forma percutánea durante un primer intervalo de tratamiento, que puede ocurrir dentro o fuera de una clínica, y el segundo paso de proporcionar un segundo protocolo 256 de tratamiento, durante al menos un segundo intervalo de tratamiento, tal como una terapia adicional que puede incluir al menos una estimulación selectiva de rama PTN que incluye, por ejemplo, estimulación de LPN y MPN. La terapia proporcionada durante el segundo protocolo 256 de tratamiento se realiza utilizando estimulación transcutánea o percutánea, y que puede utilizar un IPC para mejorar la estimulación. El segundo protocolo 256 de tratamiento se puede

proporcionar aproximadamente al mismo tiempo o dentro de la misma sesión de tratamiento que el protocolo 252 de tratamiento primario (por ejemplo, estimulación percutánea en la clínica). Alternativamente, el segundo protocolo 256 de tratamiento se puede proporcionar entre los tratamientos del primer protocolo de tratamiento de la primera terapia 252 para mejorar la terapia (por ejemplo, sesiones de tratamiento percutáneo con base clínica en una clínica como puede ocurrir durante la inducción de la terapia) o como terapia de mantenimiento. La terapia adicional proporcionada por el protocolo 256 de tratamiento secundario se puede proporcionar utilizando un dispositivo externo configurado para proporcionar diferentes tipos de señales de estimulación (por ejemplo, un dispositivo TENS, en el hogar del paciente). La provisión de terapia 256 secundaria también puede ser proporcionada por señales de estimulación y modalidades tales como RF, luz/láser, sonido/ultrasonido, u otros modos de estimulación que utilizan diversas tecnologías como se describe en el presente documento. La provisión de terapia 256 secundaria se puede implementar usando un IPC que se usa junto con un estimulador externo para proporcionar una señal de estimulación eléctrica, ultrasónica o láser de otro tipo de estimulación nerviosa mejorada, como se describe en el presente documento. La terapia 256 secundaria puede comprender un protocolo de estimulación secundaria que estimula las ramas nerviosas localizadas en la piel (por ejemplo, SAFN), mientras que el primer protocolo de terapia proporciona una primera terapia que estimula los nervios más profundos (por ejemplo, PTN). Además de proporcionar los tratamientos de estimulación primero y segundo, en una realización alternativa, los efectos de estos tratamientos pueden evaluarse 254, 258 y usarse para ajustar al menos uno de los protocolos de tratamiento. Por ejemplo, si la terapia no cumple con al menos un criterio de terapia, entonces un tratamiento tal como el segundo tratamiento se puede ajustar cambiando el protocolo de estimulación de acuerdo con al menos uno de los siguientes: cambio de estimulación LPN a MPN, cambio de estimulación MPN a LPN y cambio de una característica de la señal de estimulación que se utiliza. Alternativamente, la respuesta del paciente al primer protocolo de estimulación puede usarse para ajustar el segundo protocolo 256 de estimulación (flecha E). Por ejemplo, si se encuentra que el tratamiento percutáneo del PTN produce una gran respuesta terapéutica a una frecuencia particular, entonces esa misma frecuencia puede usarse en la estimulación selectiva de ramas nerviosas. Alternativamente, se puede evaluar y seleccionar un intervalo de frecuencia diferente para el protocolo de estimulación secundaria. Como se muestra en la Fig. 22c (flechas C y D), el protocolo de tratamiento primario y secundario puede proporcionarse simplemente de forma intercalada. Cuando el protocolo 256 de tratamiento secundario se basa en el hogar, puede repetirse varias veces antes de que se repita de nuevo el primer protocolo 252 (basado en la clínica). De esta manera, la terapia domiciliar con eTENS se puede utilizar para extender la duración entre la que ocurre la terapia percutánea en la clínica. El protocolo de tratamiento secundario puede ser proporcionado por el paciente una o más veces al día, una o más veces a la semana, o con la menor frecuencia una o más veces al mes, dependiendo de la respuesta del paciente al tratamiento. Independientemente de si el protocolo de tratamiento secundario se brinda en una clínica o en el hogar, esto puede ocurrir durante sesiones de estimulación de 30 a 90 minutos. Los protocolos que definen la provisión del primer y segundo tratamiento 252, 256 pueden definir, por ejemplo, la duración del tratamiento, los intervalos entre tratamientos y la señal de estimulación, los nervios objetivo y el método para proporcionar estimulación a un nervio objetivo. Estos parámetros de estimulación se pueden ajustar de acuerdo con el paciente o el médico con base en una evaluación de la respuesta del paciente. La evaluación de la respuesta del paciente al tratamiento que se produce en los pasos 254, 258 y 260 puede incluir la evaluación de los datos del paciente y puede usarse para ajustar los protocolos de tratamiento de estimulación de diversas maneras. Por ejemplo, la evaluación de la respuesta del paciente puede llevar a aumentar o disminuir el intervalo entre tratamientos de estimulación, cambiando los parámetros de estimulación, tales como los relacionados con la forma de onda, la corriente, el voltaje, el sitio de estimulación y la duración de cada tratamiento.

#### *Realizaciones adicionales para Terapia para OAB*

En una realización, un método y sistema para mejorar la eficacia del tratamiento de estimulación nerviosa en un paciente refractario, que ha sido evaluado 254 como que no responde suficientemente a un primer protocolo de tratamiento que es un tratamiento PTN, comprende administrar un segundo protocolo 256 de tratamiento que es una terapia de combinación. La terapia puede combinar la estimulación del PTN con la estimulación de uno de los LPN o MPN (o LPN se puede combinar con MPN). La estimulación es al menos transcutánea, con o sin IPC, percutánea, o puede ser proporcionada por al menos un dispositivo neuroestimulador implantado que tiene un generador de impulsos. Debido a que LPN y MPN pueden proporcionar una eficacia diferente a la estimulación de PTN, la estimulación de terapia combinada puede producir resultados más grandes y consistentes que cualquiera de estos solos. La terapia también se puede aplicar a un paciente que no es refractario. La terapia combinada puede ocurrir al mismo tiempo, en diferentes momentos (para evitar efectos de interacción) y puede ocurrir unilateralmente, o una señal de estimulación puede aplicarse al lado izquierdo del cuerpo mientras la otra se aplica al derecho (es decir, estimulación bilateral). Cuando esta terapia se logra con un dispositivo 50, el dispositivo debe contar con un generador de señales configurado para proporcionar al menos dos señales de estimulación independientes para estimular dos objetivos de terapia de un paciente y para implementar terapia monopolar o bipolar en cada sitio. Un módulo 62 generador de señales puede contener dos generadores de pulsos, cada uno de los cuales está configurado para proporcionar un protocolo de estimulación seleccionado que se aplica a un nervio estimulado por un estimulador del dispositivo 50, de acuerdo con la terapia combinada definida en un protocolo de terapia.

Debido a que el tratamiento combinado no permite la evaluación de los tratamientos individuales, un sistema y método para tratar a un paciente con disfunción vesical puede comprender el tratamiento con un primer protocolo de estimulación al PTN durante un primer período 252, y luego si se evalúa la respuesta a la estimulación 254 indica que la estimulación no es eficaz, se selecciona 256 un segundo protocolo de tratamiento alternativo para proporcionar al menos uno de los LPN o MPN. Alternativamente, el tratamiento del LPN puede ir seguido de un segundo protocolo que estimule el PTN o el MPN.

#### Sistemas y métodos para proporcionar estimulación nerviosa

La Fig. 18a muestra un dispositivo 50 de estimulación nerviosa que puede usarse para realizar los métodos y sistemas de la presente invención. El dispositivo 50 se ilustra con una serie de módulos y componentes que pueden incluirse o ajustarse en diversas realizaciones. El dispositivo 50 comprende un módulo 52 de control que tiene un procesador y un circuito de control para controlar los otros módulos, tal como el módulo 54 de estimulación y el módulo 55 de detección de acuerdo con la entrada del usuario y/o protocolos y parámetros de tratamiento almacenados en el módulo 66 de protocolos y parámetros. Los protocolos de tratamiento pueden incluir protocolos de estimulación, protocolos de detección y protocolos de evaluación. Estos protocolos pueden permitir que el dispositivo 50 ajuste de manera receptiva su funcionamiento en relación con la evaluación de los datos detectados, la detección de eventos, la entrada del paciente, los intervalos de tiempo y otros desencadenantes que pueden causar la selección, provisión y ajuste de la terapia. El dispositivo 50 también puede simplemente proporcionar estimulación continua. El módulo 52 de control tiene un módulo 56 de temporización que incluye un reloj de tiempo real y un temporizador, un módulo 58 de procesamiento que incluye al menos un procesador para operar software y procesar información y configuraciones de parámetros que se almacenan en el módulo 60 de memoria y que permiten control del funcionamiento del dispositivo 50. El módulo 54 de estimulación puede controlar al menos un generador de forma de onda/procesador de señal tal como el módulo 62 que contiene circuitos para generar pulsos o formas de onda arbitrarias para la salida, incluyendo la corriente alterna (AC) y/o señales de corriente continua (DC) para ser utilizadas por uno o más estimuladores eléctricos, magnéticos, ópticos, sónicos, ultrasónicos o de otro tipo. El módulo 55 de detección (que se muestra en la Fig. 18b), se puede realizar como parte del módulo 64 AD/DA cuando los circuitos AD/DA permiten tanto la generación como la adquisición de señales, y contienen circuitos y protocolos para acondicionar y analizar datos detectados y también pueden proporcionar energía a los sensores y/o comunicarse con los sensores. El módulo 58 de procesamiento permite la evaluación de los datos detectados y puede proporcionar la detección de eventos que se definen para provocar la administración o el ajuste de la estimulación. Esto puede ocurrir en forma de circuito cerrado, o puede causar que se presente información (información sobre los datos detectados) o señales (una luz intermitente) a un usuario del dispositivo 50, tal como por un dispositivo 72 externo del paciente o un médico 70 programador, que luego puede proporcionar o ajustar la terapia. El módulo de procesamiento puede ayudar, por ejemplo, a procesar datos como parte de pasos tales como 38, 40, 42, y 258. Por ejemplo, los datos detectados se pueden comparar con al menos un criterio de tratamiento, y si se pasa el criterio, entonces no se cambia (o no se proporciona) la estimulación, y si no se pasa el criterio de tratamiento, entonces se ajusta o proporciona estimulación, según lo definido por el protocolo de tratamiento. El módulo 58 de procesamiento puede configurarse para almacenar un registro de datos históricos con el fin de realizar un seguimiento de los datos del paciente y de los datos de uso y cumplimiento que pueden ser especialmente útiles para permitir que un médico o paciente evalúe el cumplimiento cuando el paciente usa el sistema en hogar. Un módulo 64 AD/DA permite la conversión de señales de entrada y salida, así como la amplificación, el procesamiento de señales digitales, el filtrado, el acondicionamiento y también contiene circuitos de seguridad para garantizar la seguridad del paciente. El módulo 64 AD/DA también puede contener circuitos para multiplexar señales a través de diferentes sensores o estimuladores. El aparato 50 también incluye un módulo 68 de comunicación para proporcionar comunicación por cable y/o inalámbrica con otros dispositivos (por ejemplo, un IPC que tiene circuitos de comunicación y/o medios de identificación RFID para comunicarse con el dispositivo 50, un programador 70 médico o un dispositivo externo del paciente (EXD) 72. El módulo 68 de comunicación puede comunicarse con un ordenador en un centro médico remoto (que puede servir como un segundo tipo de programador 70' médico que permite que la comunicación y la programación del dispositivo ocurran de forma remota) ya sea directamente, a través del EXD 72, Bluetooth o conexión WiFi. El módulo de comunicación puede proporcionar señales a los transceptores que proporcionan una comunicación unidireccional o bidireccional de energía inalámbrica y/o señales de datos a componentes implantables tales como neuroestimuladores. Toda comunicación alámbrica o inalámbrica se puede realizar, al menos parcialmente, utilizando Internet, una red de área local, y también puede incluir medios magnéticos, de radiofrecuencia (RF), ópticos, sónicos, y/o otros modos de comunicación de datos y energía con otros dispositivos. El módulo 68 de comunicación y/o EXD 72 puede incluir circuitos y rutinas para establecer WiFi, Bluetooth, celular, magnético, inductancia magnética, microondas, RF, eléctrico, óptico, sónico, RFID u otros tipos de comunicación usando puertos 82 de comunicación/interfaz que pueden controlar dispositivos relacionados. El módulo 68 de comunicación está configurado para usarse con conectores USB y similares. El módulo 68 de comunicación del dispositivo 50, así como el circuito de comunicación que puede proporcionarse en un estimulador 14 y/o IPC 10 puede funcionar para enviar o recibir señales utilizando componentes de campo cercano, campo lejano, inducción, inducción de resonancia magnética, bobinas, antenas, y/o rectennas, sensores y estimuladores



- ópticos, estimuladores y sensores sónicos, etc. Esto permite una comunicación exitosa de señales de identificación, datos o potencia entre cualquier componente externo e interno de una realización particular de la invención. El aparato 50 también tiene un módulo 74 de suministro de energía que puede incluir componentes tales como una batería, convertidores de AC y DC, diodos que funcionan para rectificar señales de energía inalámbricas aprovechadas por rectennas y circuitos relacionados con la conversión o suministro de energía que pueden ser relacionado con la recolección o transmisión de señales inalámbricas, y puede proporcionar un cable de alimentación para conectarse a una fuente de alimentación cableada a través de al menos uno de los puertos 82 de comunicación/interfaz. En una realización, un procesador del simulador que proporciona simulación relacionada con la terapia reside dentro del programador 70 médico que puede realizarse como un ordenador portátil que puede calcular y proporcionar los datos de resultados del modelo. Estos datos pueden ser utilizados por un médico y pueden ser utilizados por el circuito de control de un sistema de neuroestimulación para ajustar y controlar el circuito de estimulación con el fin de proporcionar estimulación al paciente de acuerdo con un protocolo de estimulación. En una realización, el módulo informático que realiza la simulación se ajusta con base en los datos de imágenes escaneados de un paciente, tal como una MRI o una ecografía recopiladas para reflejar las características físicas de un área del cuerpo de un paciente dentro de la cual se encuentra el objetivo de estimulación. La activación y el control del conjunto 100 de rejilla de estimulación pueden ocurrir de acuerdo con los resultados proporcionados por la simulación para aumentar la probabilidad de que el IPC sirva con éxito para mejorar la estimulación del tejido objetivo.
- El módulo 68 de comunicación puede funcionar junto con el módulo 76 de interfaz de usuario que contiene hardware y software para presentar información a un usuario (por ejemplo, paciente o médico) y obtener información/entradas del usuario. Aunque el dispositivo 50 puede comunicarse con un programador 70, 72, médico o paciente tal como lo puede realizar un dispositivo especializado, un teléfono inteligente o una tableta, el dispositivo 50 también puede tener al menos un módulo 78 de señalización con circuitos y controles relacionados, una pantalla 79 para presentar datos visuales en formato de texto y gráfico, y para presentar alarmas que están relacionadas con la provisión de terapia y contiene un altavoz para presentar señales auditivas. El módulo 78 de señalización puede tener un sistema de sonido habilitado para Bluetooth que se comunica con un altavoz, o un transductor de sonido tal como un audífono a través del módulo 68 de comunicación. El dispositivo 50 también puede contener un módulo 80 de interfaz de paciente con controles tales como un teclado, botones, interruptores, etc. para permitir que un usuario proporcione información, tal como a través de un sistema guiado por menú, así como ajustar el funcionamiento del dispositivo mediante botones de ajuste manual relacionados con el funcionamiento del dispositivo. Es obvio que diversos módulos tales como los módulos 78, 79 y 80 también pueden realizarse dentro del programador 70, 72 médico o paciente.
- Tanto el módulo 52 de control como el módulo 62 generador de formas de onda pueden configurarse con rutinas de hardware y software de seguridad, incluyendo rutinas de calibración para calibrar el aparato 50 y garantizar un funcionamiento adecuado. En algunas realizaciones, el módulo 52 de control permite implementar programas de estimulación de acuerdo con protocolos almacenados en la memoria del dispositivo y de acuerdo con parámetros que pueden ajustarse mediante una entrada manual del usuario obtenida por el módulo 80, de interfaz del paciente, pero las rutinas de seguridad pueden limitar los ajustes para estar seguros.
- El dispositivo 50 puede usar al menos un primer conducto 84 estimulador, un segundo conducto 86 estimulador para comunicar señales a un primer estimulador 88 y un segundo estimulador 90. En una realización, los conductos comprenden cables conductores de electrodos aislados eléctricamente conductores de una o varias hebras y los estimuladores pueden ser electrodos cutáneos eléctricamente conductores. El primer conducto 84 tiene un primer conector 92 de extremo que puede contener un enchufe que se acopla eléctricamente a un primer puerto 83a de interfaz de estimulador de la interfaz 82. El primer estimulador 88 se asegura preferiblemente al segundo conector 94 de extremo del conducto 84 del estimulador utilizando un conector 89a del estimulador. El conector 89a del estimulador puede ser un adaptador como un broche metálico que está configurado para conectarse con el segundo conector 94a de extremo.
- El segundo conducto 86 también tiene un primer conector 92b de extremo y un segundo conector 94b de extremo. El primer conector 92b de extremo del segundo conducto 86 se acopla eléctricamente a un segundo puerto 83b de interfaz de estimulado. El segundo estimulador 90 se puede conectar al primer conector 94b de extremo del segundo conducto 86 utilizando un conector 89b eléctricamente conductor. El segundo puerto 83b de interfaz de estimulador puede conectarse a un dispositivo TMS para controlar la provisión de estimulación magnética como parte del sistema y método de la presente invención.
- Se muestra el puerto 83c de interfaz de cable adicional que permite usar otro estimulador. Además, en lugar de estimuladores, los puertos 83 de interfaz se pueden conectar a sensores. Además, cuando los estimuladores son, por ejemplo, electrodos cutáneos, entonces el electrodo puede servir tanto de estimulador como de sensor en diferentes momentos. En otras palabras, un electrodo 88 de estimulación puede servir como sensor cuando el módulo de detección en lugar del módulo de estimulación está operativo para un puerto específico durante un período en el que se produce la detección.

Cada uno de los puertos 83a-c de interfaz puede configurarse para conectarse a conductos que tienen una pluralidad de cables. Los conectores 89 del estimulador S configurados en los estimuladores se pueden configurar para recibir múltiples conectores de extremo de conducto. Por ejemplo, un conducto 84 se puede realizar como un cable plano que termina en un conector 94a de extremo que tiene múltiples contactos configurados para conectarse a al menos un conector de extremo de estimulador 89 y con el otro extremo 92a configurado para conectarse a un puerto 83 de interfaz que está configurado para operar múltiples contactos relacionados con los canales del conducto 84. En consecuencia, en una realización en lugar de tener una única superficie conductora de una polaridad, un estimulador puede realizarse como al menos un electrodo bipolar que tiene un primer contacto 96 y un segundo contacto 98, conectados al circuito del dispositivo mediante dos conectores 89 el estimulador (no mostrados) que están configurados para unirse a al menos un conector 94a de extremo de un conducto 84, y que pueden estar separados por una superficie 97 no conductora. En una realización, los componentes del electrodo bipolar incluyen los contactos 96, 98 y la superficie no conductora 97 que se ha emparejado con la longitud del IPC. Los contactos 96, 98 pueden servir como ánodo y cátodo respectivamente o pueden ser ambos ánodo o cátodo con otro electrodo, ubicado en otro lugar, sirviendo para completar el circuito. En una realización preferida, la superficie no conductora tendría un ancho que era el mismo ancho "W" que el de un IPC de la presente invención. En una realización, la superficie no conductora puede ser transparente para que un usuario pueda ver el IPC debajo de la piel o una marca en la superficie de la piel para ayudar a la alineación durante la fijación del estimulador al paciente. Además, un estimulador puede configurarse como una rejilla de electrodos o un conjunto 100 de electrodos múltiples que tiene múltiples contactos dispuestos en un patrón de rejilla o de otra manera, cada uno de los cuales está configurado para comunicarse con un contacto único de un conector 89 y luego el canal de un conducto 84 para que sea operable individualmente durante la estimulación. En una realización utilizada en la superficie de la piel, a diferencia de un conjunto "Utah" que normalmente utiliza electrodos de aguja para estimular los nervios in vivo, los contactos pueden residir en un sustrato flexible o rígido y ser de aproximadamente 1 cm por 1 cm, con 0.5 cm de distancia de material no conductor entre los contactos individuales se pueden enrutar utilizando cables individuales a una interfaz que tiene múltiples contactos que se comunica con el dispositivo 50. Alternativamente, los contactos individuales de una rejilla se pueden activar mediante el enrutamiento de señales/circuitos multiplexores incorporados en el conjunto de rejilla para enrutar las señales eléctricas a los contactos de electrodos apropiados, por ejemplo, bajo el control del procesador 52. En una realización, los contactos de electrodos individuales del conjunto 100 de electrodos pueden usarse para estimular eléctricamente al paciente y mejorar la alineación con un IPC o nervio objetivo, usando enrutamiento de señal y circuitos de control en el módulo 54 de estimulación del dispositivo 50 para proporcionar para patrones de estimulación definidos espacial o temporoespacialmente. El estimulador 100 de conjunto de rejilla puede contener un enrutador de señal para hacer que se implementen patrones espaciales o espacio-temporales usando contactos del conjunto de rejilla, bajo el control del módulo 54 de estimulación o el propio módulo puede contener el multiplexor. La rejilla 100 de electrodos también puede incorporar elementos ópticos, tales como LED, que pueden ayudar a visualizar una forma de los elementos de rejilla activos y alinear un área de rejilla de electrodos activos con un área de piel 20 de un paciente 8 o con un IPC implantado. Los puertos 83 de interfaz también pueden conectarse por cable o de forma inalámbrica para comunicarse con y/o alimentar diversos sensores, tales como sensores que están configurados para medir la actividad de la vejiga, la presión de la vejiga, la plenitud de la vejiga u otra característica relacionada con una afección o trastorno que se está tratando. No se muestran sensores y estimuladores adicionales además de electrodos 88, 89 de sensor/estimulador para evitar el desorden de la figura. Se puede almacenar un protocolo de tratamiento en el módulo 66 de protocolos y parámetros, lo que hace que el conjunto de rejilla proporcione estimulación utilizando 2 o más activaciones de fila únicas de una manera que ayuda a alinear el elemento activo de la rejilla con un borde del IPC. Por ejemplo, el estimulador 100 de conjunto de rejilla puede tener una rejilla de 10 filas de contactos y 12 columnas de contactos. Un protocolo de estimulación puede tener un primer paso en el que todos los elementos de las filas 1 y 10 proporcionan una señal de estimulación, un segundo paso en el que las filas 4 y 10 proporcionan una señal de estimulación, y un tercero en el que las filas 8 y 10 proporcionan una señal de estimulación. En cada paso, se proporciona una activación de fila única durante 1 minuto, y dentro de un período de estimulación de 30 minutos, es probable que una fila del estimulador de conjunto y un borde de un IPC implantado se alineen aproximadamente. En este ejemplo, dentro del período de estimulación de 30 minutos, este protocolo de estimulación debe combinarse bien con un componente del sistema eTENS durante al menos 10 minutos. Además, en lugar de usar filas enteras durante una activación, el estimulador de conjunto puede activar los elementos de contacto de electrodos 1-4 de la fila 1, los elementos 5-8 de la fila 4 y los elementos 9-12 de la fila 8. En lugar de filas horizontales, el estimulador de rejilla también puede activar otros patrones, tal como una fila diagonal, para proporcionar conjuntos de estimulación que estén orientados correctamente con respecto a los bordes del IPC. Por último, el conjunto de rejilla puede usar patrones arbitrarios en lugar de filas y los elementos de la rejilla no necesitan ser cuadrados.

El ancho de la superficie 97 no conductora se puede configurar para proporcionar una estimulación mejorada por un IPC. Por ejemplo, los datos de las Fig. 3A a Fig. 8B, respaldan una realización de un método que tiene un Paso 1 en el que un aspecto tal como el ancho o la longitud del IPC se ajusta/selecciona en relación con su profundidad implantada (es decir, la distancia desde un estimulador cutáneo hasta el IPC). En el paso 2, se puede establecer una característica física de al menos un estimulador (por ejemplo, la distancia entre los

bordes del estimulador y un segundo estimulador, o la ubicación de un borde del estimulador) de acuerdo con al menos un aspecto físico del IPC (por ejemplo, longitud de IPC) con el fin de proporcionar "emparejamiento" y activación mejorada del nervio objetivo. En el paso 3, se proporciona tratamiento al IPC utilizando al menos un estimulador emparejado adecuadamente.

5

Los módulos descritos para el aparato 50 son solo para fines ilustrativos y el dispositivo 50 utilizado por el sistema de la presente invención se puede realizar con menos o más que los módulos y componentes del sistema que se muestran en las Figs. 18a o 18B y se describen en esta memoria descriptiva, o se puede realizar en realizaciones alternativas. Por ejemplo, en lugar de tener un módulo 66 de protocolos y parámetros, la información relacionada con los protocolos y parámetros de estimulación puede almacenarse simplemente en el módulo 60 de memoria. De manera similar, en lugar de tener un módulo 54 de estimulación y un módulo 62 generador de formas de onda, se puede realizar una funcionalidad equivalente y el módulo 64 AD/DA que contiene estos módulos y todo el resto de hardware, software necesario y/o el código necesario para proporcionar estimulación y detección. En consecuencia, en el dispositivo 50, los componentes divulgados pueden omitirse y los módulos pueden comunicarse con, y compartir, recursos de otros módulos. Cualquiera de los módulos del dispositivo 50 que se muestran en la Fig. 18a, se puede realizar parcial o totalmente en el programador 70 del médico/paciente, o EXD 72, o sistema de neuroestimulación de la Fig. 18b. Los módulos pueden estar dentro de la carcasa del dispositivo 50 o pueden existir externamente y comunicarse de manera cableada o inalámbrica.

20

El aparato 50 se puede realizar como un instrumento portátil o de escritorio que controla los accesorios. El sistema se puede implementar, al menos en parte, como hardware personalizado que se conecta a un puerto de un teléfono inteligente o una tableta o que se comunica con el teléfono inteligente o el ordenador, de modo que algunos de los módulos que se muestran en la Fig. 18a son realizados por el teléfono inteligente o el ordenador. El dispositivo 50 debe tener puertos para accesorios, tal como puertos USB, para permitir la comunicación por cable y la conexión a otros componentes y accesorios del sistema.

25

El dispositivo 50 puede utilizar estimuladores incorporados dentro de la propia carcasa en lugar de estar conectado al dispositivo 50 mediante cables. En un ejemplo de este tipo de realización, los estimuladores pueden configurarse como placas de estimulación con electrodos reutilizables en lugar de electrodos desechables. El aparato 50 también puede usar estimuladores percutáneos que incluyen electrodos de aguja. El aparato 50 se puede realizar utilizando estimuladores eléctricos distribuidos por empresas tales como Uroplasty y Electrocore y Medtronic para proporcionar diversos tipos de estimulación, incluyendo la estimulación eléctrica y magnética. En realizaciones alternativas de la invención, los estimuladores se pueden configurar para trabajar con IPC o componentes activos implantables (IAC), tal como los que se accionan magnéticamente. Los estimuladores utilizados por el dispositivo 50 pueden ser bobinas que inducen campos magnéticos dentro y alrededor de los componentes implantables y/o en el propio tejido. En general, es obvio con respecto a proporcionar terapia, que un IAC, IPC o un sistema de neuroestimulación convencional que utiliza un generador de impulsos implantable y un electrodo estimulador, con al menos un contacto, pueden usarse de forma relativamente intercambiable para proporcionar estimulación. usando los protocolos y los objetivos nerviosos divulgados en el presente documento.

30

35

40

El sistema de estimulación de tejido transcutáneo puede contener un generador de señales para generar una señal de estimulación. El generador de señales puede proporcionar una señal de estimulación que sea apropiada para al menos una modalidad de estimulación, tal como eléctrica, magnética, (ultra)sónica, óptica, térmica u otro método de estimulación directa del tejido, en combinación con un IPC o IAC. También se proporciona al menos un primer estimulador, acoplado a dicho generador de señales, y está adaptado para colocarse junto a un paciente para proporcionar una señal para modular el tejido objetivo en el paciente. En una realización, al menos un primer IPC está ubicado adyacente o contiguo a un tejido objetivo para mejorar la modulación de dicho tejido objetivo por la señal proporcionada por el estimulador. El estimulador y el IPC se pueden emparejar para que la modulación del tejido mejore en relación con la modulación que se produce en ausencia del IPC.

45

50

En una realización en la que un estimulador proporciona estimulación magnética o eléctrica por vía transcutánea, el IPC está configurado con al menos una parte que es eléctricamente conductora. Un dispositivo que está configurado para proporcionar estimulación magnética al tejido, que tiene un estimulador que es al menos una bobina de estimulación, se divulga en el documento US8,052,591 titulado "Trajectory-based deep-brain stereotactic transcranial magnetic stimulation", y en el documento US2013/0317281 titulado "Transcranial magnetic stimulation for improved analgesia", y en el documento US6,453,204 titulado "Magnetic electrode for delivering energy to the body", y en el documento US8,676,324 titulado "Electrical and magnetic stimulators used to treat migraine/sinus headache, rhinitis, sinusitis, rhinosinusitis, and comorbid disorders", en el documento US2014/0247438 titulado "Systems and methods for vagal nerve stimulation", y en el documento US 8,435,166 titulado "Method and Apparatus for magnetic induction therapy", todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los propósitos, y pueden realizarse como parte del sistema de la presente invención. Cuando se usa una bobina magnética para proporcionar un campo magnético, el generador 62 de señales puede servir como un generador de impulsos

55

60

65

capaz de alimentar el estimulador de bobina magnética.

En una realización en la que el estimulador proporciona estimulación sónica, el IPC está configurado con al menos una parte que responde a la señal de estimulación sónica. Por ejemplo, el IPC se puede configurar con una porción que tiene características físicas (tamaño, densidad, forma, estructura) que le permiten absorber, reflejar o resonar con la energía del sonido más que el tejido humano para mejorar la modulación de la actividad de tejido nervioso adyacente. Un dispositivo que está configurado para proporcionar estimulación ultrasónica al tejido se divulga en el documento US20140194726 titulado "Ultrasound Neuromodulation for Cognitive Enhancement", en el documento WO2014127091 titulado "Transcranial ultrasound systems", en el documento US20110270138 titulado "Ultrasound macro-pulse and micro-pulse shapes for neuromodulation", y en el documento US20110190668 titulado "Ultrasound neuromodulation of the sphenopalatine ganglion", que utiliza al menos un estimulador que es un transductor de ultrasonido acoplado a un generador 62 de señal, todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los propósitos, y pueden realizarse como parte del sistema de la presente invención.

En una realización en la que el estimulador proporciona estimulación óptica, el IPC está configurado con al menos una porción que responde a la señal de estimulación óptica (por ejemplo, láser). Por ejemplo, el IPC puede tener una parte con características (tamaño, forma, estructura, reflectancia, absorción) que le permitan absorber o reflejar la energía óptica más que el tejido humano para permitir que el IPC module la actividad del tejido nervioso adyacente. Un dispositivo que está configurado para proporcionar estimulación óptica al tejido se divulga en el documento US8,715,327 titulado "Baroreflex modulation using light-based stimulation", que usa estimuladores que son fuentes de luz tales como diodos, incorporados en el presente documento como referencia en su totalidad para todos los efectos, y puede realizarse como parte del sistema de la presente invención.

Cuando el IPC se usa junto con estimulación eléctrica, magnética, sónica o con base en la luz, se puede realizar como un manguito nervioso, una varilla sólida, una varilla hueca, una estructura de malla u otra estructura que permita que el IPC mejore la energía específica de modalidad que es suministrada por al menos un transductor que sirve como estimulador de la invención.

Los métodos y sistemas para proporcionar estimulación eléctrica mejorada proporcionada por uno o más IPC, en relación con lo que ocurre sin al menos un IPC, se denominan "eTENS". Cuando el estimulador y el IPC emparejado utilizan estimulación tisular ultrasónica, esto se conoce como "ultrasonido electrónico", cuando la modalidad de estimulación es ligera, se denomina "láser electrónico", y cuando la modalidad es un campo magnético aplicado a objetivos de tejido, que pueden o no también requerir la transmisión del campo magnético a través del cráneo, se conoce como "eTMS". El uso de un elemento pasivo para mejorar, enfocar, sesgar o mejorar de otro modo el efecto de la estimulación aplicada externamente a la modulación del tejido también puede extenderse a otras modalidades de estimulación.

Un método para proporcionar estimulación transcutánea del tejido nervioso puede comprender hacer funcionar un generador 62 de señales para generar una señal de estimulación y hacer funcionar al menos un primer estimulador acoplado a dicho generador 62 eléctrico, y colocar el estimulador junto a un paciente para proporcionar una señal para modular un tejido objetivo en el paciente, e implantar un IPC adyacente o contiguo a un tejido objetivo para potenciar la modulación de dicho tejido objetivo mediante la señal proporcionada por el estimulador. La señal de estimulación proporcionada por un transductor eléctrico, magnético, óptico o ultrasónico puede provocar una modulación mejorada del tejido en relación con la modulación en ausencia del IPC.

La Fig. 18b muestra un sistema de estimulación configurado para proporcionar estimulación eléctrica a un objetivo de tejido, tal como el tejido cerca de un IPC y puede realizarse mediante un dispositivo 110 implantado tal como un neuroestimulador implantable tal como el que se usa en la estimulación cerebral profunda o la estimulación espinal. El dispositivo 110 implantado tiene toda la electrónica típicamente provista en un neuroestimulador implantable moderno que incluye componentes para proporcionar control 52, estimulación 54 que puede incluir circuitos de equilibrio de carga para evitar problemas en la interfaz del tejido del electrodo, así como un circuito de seguridad como un limitador de corriente, comunicación 68, temporización 56 y fuente 74 de energía que puede incluir una batería y una bobina y/o circuitos de recarga con base en antenas para obtener energía inalámbrica. La capacidad de detección también se puede proporcionar a través de un módulo 55 de detección que puede contener, por ejemplo, acelerómetros, sensores de ángulo/posición, y que pueden comunicarse con sensores dispuestos en la carcasa del dispositivo 110. Similar al módulo 54 de estimulación, el módulo 55 de detección puede comunicarse con un conducto 114, conectado al puerto 112 de cabecera del dispositivo, o un puerto accesorio. Los otros módulos que se muestran en el cuadro punteado en el lado derecho de la figura que pueden servir para un dispositivo implantable ya se revisaron en la Fig. 18a. El dispositivo 110 implantado tendrá puertos 112 para conectarse de forma segura a un conducto 114 eléctrico (que puede tener un miembro 115 de conexión intermedio para conectar diversos tipos de sensores y conductos de electrodos implantables) y para comunicar formas de onda de pulso de estimulación a lo largo del conducto a al menos un estimulador 116 tal como un electrodo de estimulación que

contiene al menos un contacto, pero a menudo múltiples contactos, para permitir que ocurra la estimulación bipolar. En la Fig. 18b hay múltiples contactos en la punta distal del conducto 114. En una realización de la invención en la que se usa al menos un IPC con el dispositivo 110 implantado, pero no está conectado al dispositivo, el IPC tendría preferiblemente una longitud que se establecería proporcionalmente a la distancia entre contactos entre dos de los contactos del estimulador 116, y preferentemente la longitud del IPC sería la misma que la distancia entre contactos. Además, sería preferible que el borde de al menos un IPC estuviera alineado con el borde de uno de los contactos de estimulación. En el caso de estimulación monopolar (por ejemplo, de la punta a la lata), el contacto del electrodo puede ser más largo que la longitud del IPC. En esta realización, el IPC sirve para estimular un objetivo de tejido que no está inmediatamente adyacente a un cable estimulador conectado físicamente al neuroestimulador por medio de un conducto.

El dispositivo 110 neuroestimulador implantado puede ser cualquier dispositivo aprobado en el mercado, tal como el neuroestimulador Restore™, que puede ajustar la estimulación en el tratamiento del dolor crónico con base en factores que incluyen la postura del paciente (por ejemplo, de sentado a acostado, de acostado a de pie). El aparato puede ser realizado por un dispositivo tal como el Sistema InterStim® para la Neuromodulación Sacral, el sistema Neuropace para proporcionar neuroestimulación sensible al cerebro en el tratamiento de la epilepsia, o sistemas de estimulación del nervio vagal proporcionados por Cyberonics para el tratamiento de, por ejemplo, epilepsia y depresión. En una realización, en lugar de estar ubicado en el torso o cerca del mismo para proporcionar estimulación espinal, el neuroestimulador está ubicado en un sitio de la extremidad inferior, como entre el tobillo y la rodilla. También se puede utilizar un microneuroestimulador tal como el BION.

La Fig. 19 muestra un esquema de un estimulador 120 nervioso eléctrico externo que puede usarse con conexiones cutáneas o percutáneas para realizar la presente invención. Por ejemplo, el estimulador puede proporcionar estimulación percutánea a los electrodos 122a, 122b para estimular los nervios (por ejemplo, lumbares o sacros) de un paciente (tal como puede ocurrir durante un período de estimulación de prueba para evaluar la respuesta del paciente a la estimulación en uno o más sitios candidatos). Un neuroestimulador 50 externo también puede proporcionar conductos 84 de estimulación que terminan con electrodos 130 cutáneos colocados superficialmente a uno o más IPC 131a, 131b implantados en o cerca de raíces nerviosas espinales tales como los nervios sacros o lumbares. El IPC puede colocarse cerca de los contactos de los electrodos 130 de estimulación y puede tener una forma, orientación y distancia seleccionadas de los electrodos de estimulación, de acuerdo con los principios y modelos innovadores de la presente invención, de modo que los nervios objetivo puedan estimularse selectivamente mientras se minimiza o previniendo la activación de nervios cercanos que no son objetivos de la estimulación. Algunos cables y métodos de implante de cables para estimular objetivos como los objetivos de la raíz espinal se han divulgado en US APP Nos. 20140343656 (de Wechter), el documento 20140324144 (de Ye), 20140324133 (de Deisseroth), y el documento 20120203308 (de Gerber), el documento PCT/US2014/029683, (de Perryman), y el documento 20140081363 (de Clark), que pueden ser utilizados por la presente invención y se incorporan todos en el presente documento como referencia. Por ejemplo, el tipo de estimulador, aplicador y estructura de soporte descrito en el documento US 20010025192, titulado "Single and multi-polar implantable lead for sacral nerve electrical stimulation" se puede utilizar para la estimulación de diversas raíces espinales descritas en el presente documento, y se incorpora por referencia. Se entiende que cualquier realización que use un manguito nervioso que use un neuroestimulador implantable puede usar un cable convencional en lugar de un manguito nervioso sin apartarse de la invención.

En una realización, los electrodos 122a, 122b de estimulación percutánea estimulan los IPC 10, 131b de manguito nervioso ubicados en objetivos nerviosos lumbares y sacros, respectivamente. Si se encuentra que uno o ambos sitios son útiles, se puede implantar un neuroestimulador y unirlos a los manguitos nerviosos para continuar con la terapia. Alternativamente, los IPC pueden operarse como un sistema eTENS junto con un estimulador cutáneo externo (similar a 130 pero no se muestra para evitar el desorden de la figura) que recibe señales de estimulación de un dispositivo externo 50.

La activación diferencial de uno o más subconjuntos de vías neuronales con la tecnología IPC puede brindar las ventajas de (1) mejorar la modulación de un resultado terapéutico seleccionado, (2) disminuir al menos un efecto secundario provocado por la estimulación, (3) proporcionar estimulación única relacionada con cada uno de una pluralidad de IPC para proporcionar la modulación selectiva de las respuestas fisiológicas asociadas con nervios somáticos o autonómicos específicos, tal como áreas a lo largo de estos nervios (4) proporcionar estimulación concomitante, pero única, para inhibir uno o más respuestas fisiológicas asociadas con nervios somáticos o autónomos donde se han implantado IPC, (5) proporcionar una combinación de estimulación que sirve tanto para activar como para inhibir diferentes respuestas fisiológicas (directas o reflejas) asociadas con nervios somáticos o autónomos o ambos, y (6) proporcionar una modulación selectiva mejorada de respuestas motoras específicas y vías de respuesta. En una realización, la activación nerviosa selectiva se consigue gestionando la relación entre las dimensiones físicas (por ejemplo, la longitud) de uno o más IPC para aproximar las dimensiones de uno o más estimuladores correspondientes. Esta relación puede seguir principios derivados usando, por ejemplo, los resultados de la Fig. 4 a Fig. 8

La Fig. 20A muestra realizaciones de un sistema configurado para la activación selectiva de múltiples objetivos

neurales (etiquetados como Nervio 1 y Nervio 2). El sistema (o un modelo que simule el sistema) puede estar compuesto por dos o más IPC colocados muy cerca o alrededor de los objetivos del tejido nervioso para ayudar a proporcionar la activación selectiva de uno o varios nervios o tejidos ubicados dentro del cuerpo (por ejemplo, tejido muscular, conectivo y graso). En una realización, esta estrategia se puede implementar usando electrodos bipolares, donde las longitudes de IPC (L1b, L2b) se aproximan a la distancia entre los electrodos de estimulación de superficie (D1a, D2a). Todos los electrodos y los IPC que corren a lo largo del nervio pueden colocarse en relación con el extremo proximal (Pe) y el extremo distal (De) de cada componente del sistema. Las profundidades de los IPC desde la superficie de la piel (D2a, D2b) pueden variar. Al menos uno de la longitud, el grosor, la forma, la conductividad y la posición del borde de un IPC se puede configurar ("emparejar") de acuerdo con otras características del sistema, por ejemplo, la distancia desde la superficie, la posición de los bordes del estimulador, la distancia entre estimuladores de superficie, u otras dimensiones de uno o más estimuladores de superficie de acuerdo con los descubrimientos de la presente invención relacionados con la potenciación de la modulación nerviosa. Los estimuladores de superficie se pueden conectar a fuentes de energía tales como generadores de estímulos y se pueden configurar para residir en una única estructura de soporte no conductora para mantener la orientación y el espacio entre estimuladores apropiados (por ejemplo, D1a). Aunque las orientaciones de los estimuladores se muestran todas iguales y están alineadas con los bordes de los IPC, puede ser que inclinar uno o más estimuladores en una cantidad, por ejemplo +/- 30%, puede aumentar la probabilidad de que una porción de un borde de un estimulador de superficie se cruce con un borde de un IPC, y se puede encontrar que esta es una realización preferida porque facilita configurar el sistema con menos precisión necesaria con respecto a la posición del borde. El sistema puede permitir la activación de un solo haz de nervios utilizando un conjunto dado de parámetros de estimulación (por ejemplo, amplitud, frecuencia, ancho de impulso, patrón de explosión, duración, forma de onda y ciclo de trabajo) o modular dos o más vías neuronales diferentes con el conjuntos iguales o diferentes de parámetros de estimulación. Los estimuladores 1, 2 y 3 de superficie se pueden operar de forma independiente, o el estimulador 2 puede ser un retorno común para el estimulador 1 y 3. Cuando se usa para estimular nervios como los que están debajo de la rodilla, la configuración del sistema se puede realizar para ambas piernas de un paciente para proporcionar estimulación bilateral.

La Fig. 20B muestra otra realización de activación nerviosa selectiva mediante estimulación nerviosa transcutánea mejorada (eTNS) mediante el uso de electrodos 138a 138b superficiales estimulantes monopolares. Las dimensiones físicas de cada IPC 134, 136 y el electrodo "emparejado" correspondiente (138a y 138b, respectivamente) se seleccionan para que coincidan con el fin de proporcionar eTNS selectivo (es decir, excitabilidad neural mejorada de objetivos neurales seleccionados). En este caso, las longitudes de los dos IPC 134, 136 pasivos (realizados como un factor de forma de manguito nervioso colocado alrededor de los nervios 1 y 2) son L1b y L2b, respectivamente. La activación selectiva de cada nervio individual se logra mediante la aplicación de pulsos eléctricos (transcutáneamente) a través de los electrodos de superficie 1 y 2, donde la mejora selectiva se puede mejorar haciendo coincidir los bordes del IPC + par de estimuladores. La estimulación suministrada a través de cada electrodo de superficie, a su vez, dará como resultado principalmente la generación correspondiente de potenciales de acción en cada nervio respectivo. En una realización monopolar de ejemplo, al menos el borde proximal ("Pe") o el borde distal ("De") de los IPC está preferiblemente alineado con un borde de un electrodo de superficie correspondiente. La correspondencia, en las longitudes del estimulador y el "par" IPC, así como la alineación de los bordes del IPC y el electrodo de superficie, puede ser un factor importante para mejorar la activación selectiva de nervios individuales en algunas realizaciones monopolares y bipolares. Aunque en la figura L4a y L1b parecen tener aproximadamente la misma longitud, L4a puede ser mayor o menor que L1b (es decir, la longitud del estimulador puede ser >, =, o < en comparación con la longitud de IPC). Se puede emparejar un par estimulador-IPC para proporcionar una estimulación mejorada de acuerdo con los principios de la presente invención. Todos los parámetros físicos del sistema de estimulación pueden simularse utilizando los modelos descritos en esta invención para determinar implementaciones mejoradas en pacientes individuales.

La Fig. 21 muestra un esquema de realizaciones del sistema para activar los nervios de la cabeza, el cuello y la parte superior del pecho, tal como los del sistema nervioso autónomo. El sistema puede implementarse para estimular el nervio 140 vago para tratar la epilepsia, la migraña, la presión arterial, la depresión o los trastornos respiratorios usando IPC#1 142a. Se muestra un segundo IPC 142b implantado para activar los nervios simpáticos dentro del tejido adiposo marrón o "BAT" 148 (por ejemplo, en una ubicación supraclavicular) para tratar la obesidad. Los electrodos 1 150a y 2 150b de superficie se ilustran contralaterales a los IPC implantados correspondientes para evitar el desorden de la figura, pero normalmente estarían ubicados ipsilateralmente y alineados apropiadamente con los IPC de acuerdo con los principios inventivos.

La activación selectiva del nervio 140 vago (o fibras seleccionadas) o tejido nervioso dentro del BAT 148 se puede lograr mediante el electrodo 1 150a estimulador o el electrodo 2 150b estimulador, respectivamente, cualquiera de los cuales puede servir como ánodo o cátodo. En una configuración monopolar, el electrodo de superficie de retorno para el electrodo 1 o el electrodo 2 se puede colocar en una ubicación anatómicamente apropiada seleccionada para causar una actividad sensorial o fisiológica no deseada mínima en el sitio del electrodo de retorno (por ejemplo, hormigueo). El electrodo de retorno se puede colocar en la parte superior del hombro o la cadera. La estimulación eléctrica también puede ocurrir de forma bipolar, donde cada electrodo

de superficie es bipolar (con 2 contactos de polaridad opuesta) y se coloca preferiblemente de manera que al menos un borde de un contacto esté alineado con uno de los dos bordes de un IPC (véase la alineación de IPC #2 con estimulador #2 en la Fig. 20A).

5 La estimulación del BAT puede comprender la colocación de un par de electrodos de superficie lateralmente, en relación con el IPC, mientras que la estimulación del nervio vago podría comprender la colocación de un par de electrodos de superficie tanto rostrales como caudales al IPC. En otra realización, se pueden colocar quirúrgicamente dos IPC bilateralmente (por ejemplo, para estimular los nervios vagos cervicales izquierdo y derecho). La activación del nervio vago, o los nervios autónomos ubicados dentro del BAT, se puede lograr de  
10 forma monopolar donde se coloca un primer electrodo de superficie sobre el IPC izquierdo y un segundo electrodo (es decir, de retorno) sobre un IPC contralateral. Cada electrodo de superficie puede servir como ánodo o cátodo. Para ayudar con el espaciado, se pueden colocar dos o más electrodos en una estructura de respaldo de soporte no conductor, tal como una almohadilla de espuma, y cada contacto se puede conectar a una fuente eléctrica de la polaridad respectiva.

15 En una realización, el IPC #3 142c puede colocarse en la parte superior de la garganta o en lugares de la cabeza, la cara o las orejas para tratar trastornos tales como la apnea obstructiva del sueño y el dolor de cabeza, como se divulgará más adelante. En una realización, un estimulador 152 magnético puede inducir un campo en el tejido cerca del IPC que provoca un campo eléctrico en el tejido y permite la activación selectiva  
20 de un objetivo de tejido.

#### Realizaciones activas y distribuidas

Aunque los sistemas y métodos que se muestran aquí no tienen un electrodo de captación que se enruta a un electrodo de estimulación, los hallazgos informados aquí pueden tener implicaciones para dicho sistema. En  
25 una realización, los principios de la presente invención pueden usarse para configurar y mejorar un sistema de enrutador de estimulación (SRS), tal como el que se describe en el documento US 8,332,029 titulado "Implant system and method using implanted passive conductors for routing electrical current" de Glukhovsky, que está asignado a Bioness Inc. Por ejemplo, el "electrodo captador" del SRS puede configurarse para recibir un campo  
30 proporcionado por al menos un estimulador seleccionado de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, el SRS puede incluir un componente que tenga dimensiones físicas y alineación con al menos un estimulador externo de acuerdo con los principios de la presente invención.

En una realización, un IAC se puede realizar como un neuroestimulador implantado que obtiene su potencia de un estimulador magnético externo y está provisto con circuitos para convertir la energía magnética en eléctrica. Aunque el estimulador 152 magnético y IPC#3 142c de la Fig. 21 usa un IPC pasivo, una realización  
35 alternativa puede usar un estimulador 152' que está configurado para funcionar con un IAC que tiene componentes 142c' activos tal como un receptor 544 de energía inalámbrico y circuitos relacionados para controlar la recolección de campos magnéticos para producir señales de estimulación eléctrica. Cualquiera de  
40 los sistemas puede operarse usando métodos tal como el que se muestra en la Fig. 22b que, en una realización, proporciona estimulación con un IPC durante una duración seleccionada para determinar si un dispositivo (normalmente más grande) debe implantarse posteriormente de forma crónica en el paciente, tal como un estimulador del nervio vago crónico implantable. Las realizaciones de la presente invención que están relacionadas con el cribado pueden realizarse usando un sistema similar al neuroestimulador accionado  
45 magnéticamente divulgado en la Solicitud de EE.UU. 20130310895 titulada "Neurostimulator system apparatus and method" o el neuroestimulador accionado magnéticamente divulgado en la Solicitud de EE. UU. 20120101326 de Simon et al, titulada "Non-invasive electrical and magnetic nerve stimulators used to treat overactive bladder and urinary incontinence", incorporadas en el presente documento como referencia en su totalidad para todos los fines.

50 La generación de campos eléctricos diseñados para penetrar el tejido intermedio puede proporcionarse mediante estimuladores de superficie configurados para generar un campo eléctrico con líneas de campo que se extienden generalmente en la dirección longitudinal de uno o más nervios que se van a modular. En realizaciones, los estimuladores se pueden separar a lo largo del eje longitudinal de un objetivo de tejido, tal  
55 como un nervio, para facilitar la generación de dicho campo eléctrico. El campo eléctrico también puede estar configurado para extenderse en una dirección sustancialmente paralela a una dirección longitudinal de al menos alguna porción del tejido o nervio a modular. Por ejemplo, un campo sustancialmente paralelo puede incluir líneas de campo que se extienden más en una dirección longitudinal que en una dirección transversal en comparación con un nervio. Orientar el campo eléctrico de esta manera puede facilitar el flujo de corriente  
60 eléctrica a través de un nervio o tejido, aumentando así la probabilidad de provocar un potencial de acción para inducir la modulación. En consecuencia, en una realización, la orientación de al menos un IPC se orienta a lo largo de un nervio para permanecer emparejado de manera efectiva con al menos un estimulador, que está orientado de manera similar, para proporcionar una estimulación mejorada del nervio.

65 Modulación de tejidos para cribado y tratamiento.

En una realización, un IPC 10 puede configurarse para su implantación en un sujeto en una ubicación que permita la modulación del tejido objetivo que es un nervio 12 situado de manera que exista tejido intermedio entre el IPC 10 y el nervio 12. El tejido intermedio puede incluir tejido muscular, tejido conectivo, tejido orgánico o cualquier otro tipo de tejido biológico. La ubicación de IPC 10 no requiere contacto con el nervio 12 para lograr una neuromodulación efectiva. Sin embargo, se prefiere la colocación del IPC 10 ubicado directamente adyacente al nervio 12 para una neuromodulación efectiva, de modo que exista poco tejido intermedio. Durante un procedimiento de implantación, se pueden probar las ubicaciones y las cantidades de estimulación para el IPC 10, a fin de evaluar la idoneidad de diversos protocolos de estimulación, sitios de implante, respuesta a la estimulación o eficacia de la terapia. También se pueden evaluar las ubicaciones candidatas para el estimulador. El "par" de IPC y estimulador se puede probar y ajustar secuencialmente hasta que se encuentre una configuración que proporcione suficiente estimulación de un objetivo de tejido para cumplir con un criterio seleccionado o terapéutico. Además, se pueden evaluar diferentes tamaños, formas y números de IPC y estimuladores durante el procedimiento de implantación.

Un estimulador 14 puede configurarse para su uso en una ubicación externa a un paciente 8, ya sea en contacto directo o cerca de la piel 20 del paciente. Un estimulador que proporcione un campo magnético al tejido cerca de un IPC, o al propio IPC, no necesita residir directamente sobre la piel. Alternativamente, el estimulador 14 puede configurarse para fijarse a la piel 20 del paciente a través de un adhesivo o una banda elástica, calcetín u otro mecanismo de seguridad que sirva para mantener el estimulador 14 en su lugar. El estimulador 14 debe colocarse de manera que se empareje con el IPC al colocarse, orientarse, inclinarse y/o configurarse con dimensiones físicas para que el IPC proporcione efectivamente una modulación mejorada. Las dimensiones de al menos un IPC y al menos un estimulador pueden ajustarse o seleccionarse de acuerdo con la distancia que existirá entre estos dos componentes del sistema durante la estimulación de un paciente.

Cribado.

Como método de cribado, eTNS tiene ventajas sobre el uso de estimulación percutánea (PNS). Una vez que se implanta el IPC, su efecto puede permanecer muy constante con respecto al aumento de la función de activación de una porción particular del nervio próximo al IPC. En el caso de PNS, la aguja debe insertarse y posicionarse correctamente dentro del espacio subcutáneo al comienzo de cada sesión de estimulación. Además, eTNS puede permitir que se realice un período de cribado en el hogar porque no se requiere que el paciente se someta a perforaciones repetidas en la piel. En consecuencia, eTNS permite procedimientos de cribado/tratamiento que pueden implicar una estimulación nerviosa más frecuente. El tratamiento puede ocurrir varias veces durante el día o diariamente durante varios meses. Esto es difícil cuando se necesitan visitas clínicas. Además, si se coloca un estimulador en la piel de una persona para estimular durante las actividades normales de la vida diaria (quizás durante varias horas al día), entonces eTNS proporciona una ventaja significativa sobre PNS, ya que puede funcionar durante largos períodos de tiempo sin causar molestias al paciente. Dado que la implantación de un costoso neuroestimulador implantado crónicamente es más invasiva, los pacientes y médicos pueden desear la implantación rápida y fácil de un IPC como un primer paso para determinar un curso de terapia adecuado. Más aún cuando el IPC se incorpora como un manguito conductor simple, económico. eTNS también ofrece ventajas sobre los enfoques que requieren un cable conductor percutáneo temporal, ya que el enfoque IPC tiene menos riesgo de infección. El IPC utilizado durante el cribado se puede configurar como un electrodo estimulador de nervios que tiene un conector (por ejemplo, adaptador IS-1) que se puede conectar a un dispositivo implantado si los resultados del cribado determinan que se justifica un estimulador crónico totalmente implantable.

En una realización, se pueden usar al menos dos IPC diferentes para la terapia de cribado o tratamiento. La Fig. 22A ilustra un método para implantar un primer 200 y un segundo 202 IPC de longitudes L1 y L2, y luego ubicar al menos un primer y segundo estimulador 204 de modo que sea posible estimular un primer IPC y un segundo IPC, respectivamente. Una vez emparejados los componentes, al menos uno de los dos pares estimulador-IPC emparejados puede proporcionar tratamiento 206,208.

La Fig. 22b ilustra un método de uso de eTNS como un método de cribado de pacientes candidatos a tratamiento que podrían beneficiarse de diversos tipos y modos de terapia de neuromodulación (por ejemplo, sistemas completamente implantados). En una realización, un método comprende el paso de implantar, dentro del paciente, al menos un implante conductor próximo a un objetivo anatómico del paciente 210. El objetivo se selecciona como un objetivo de terapia candidato que se evaluará durante los pasos del método. El siguiente paso 212 es proporcionar al menos una señal de estimulación al paciente desde un estimulador ubicado fuera del paciente de acuerdo con un protocolo de cribado. También hay un paso de evaluar la respuesta del paciente a la provisión de la señal de estimulación proporcionada de acuerdo con el protocolo de cribado para producir un resultado 214 de cribado. El resultado del cribado puede calcularse a partir de una comparación de datos antes y después de la estimulación, o puede incluir una evaluación de datos de antes, durante y/o después de que se produce la estimulación. El resultado del cribado se puede calcular a partir de los datos de una sola sesión de estimulación o de múltiples sesiones de estimulación, a lo largo de semanas o meses, durante las cuales se utilizaron los mismos parámetros de estimulación o diferentes. En el método de cribado, si el resultado del cribado es positivo, se realiza al menos una actividad de resultado de cribado



positivo 216. Alternativamente, si el resultado de cribado es negativo, entonces se realiza al menos una actividad 218 de resultado de cribado negativo. Se pueden obtener resultados positivos cuando los resultados del cribado se comparan con al menos un criterio de cribado y los datos superan satisfactoriamente el al menos un criterio de cribado. Se pueden obtener resultados negativos cuando los resultados de cribado no cumplen al menos un criterio de cribado. Un criterio de cribado puede ser, por ejemplo, la reducción o el aumento de un tipo seleccionado de actividad o condición, tal como una reducción específica en el número o la gravedad de las pérdidas de orina, episodios de urgencia urinaria o dolores de cabeza que experimenta un paciente durante un período determinado período de tiempo. Ahora se proporcionan ejemplos de resultados de cribado positivos y negativos.

El método puede incluir, por ejemplo, una actividad 216 de resultado de cribado positivo que incluye implantar un sistema de estimulación totalmente implantable en el caso de que el paciente cumpla al menos un criterio de cribado. El resultado positivo del cribado indica que está indicado un sistema totalmente implantable. Dado que la respuesta positiva del paciente a eTNS se interpreta como un buen candidato para un sistema de estimulación más invasivo.

Una actividad 216 alternativa de resultado de cribado positivo es no implantar un sistema de estimulación más invasivo. Dado que un paciente cumplió al menos un criterio de cribado, el paciente no requirió un sistema de estimulación totalmente implantable o más invasivo. En consecuencia, según el objetivo de la prueba de cribado, un resultado positivo puede indicar que se justifica un sistema totalmente implantable o que es suficiente un sistema transcutáneo o eTNS.

En una realización, la determinación de una intervención clínicamente apropiada puede incluir una serie de pruebas de cribado. Inicialmente, se usa un tipo estándar de estimulación nerviosa y, con base en los resultados de esa primera prueba, se puede evaluar un eTNS. Con base en las pruebas de eTNS, se puede seleccionar el sistema estándar, eTNS o totalmente implantado. Si un paciente no responde ni a TNS ni a eTNS, entonces no se puede implantar ningún sistema. Además, si tanto la estimulación convencional como la eTNS no cumplen al menos un criterio de detección, entonces se puede justificar un modo diferente de terapia, tal como implantar un sistema de estimulación cerebral si la estimulación vagal eTNS funcionó. Esto puede beneficiar a un paciente, ya que se salta la decepción por ser refractario a un sistema de estimulación vagal implantado.

Un método puede incluir, por ejemplo, una actividad 218 de resultado de cribado negativo de implantar un sistema de estimulación completamente implantable si un paciente falla en un protocolo de cribado. En este caso, el cribado es negativo porque el paciente no cumplió al menos un criterio de cribado. Este resultado puede dar lugar a que se brinde al paciente una terapia diferente, puede indicar que la terapia farmacológica debe administrarse simultáneamente, puede indicar que se debe cambiar la ubicación de un IPC y volver a realizar el protocolo de cribado, puede indicar que se deben ajustar los parámetros del protocolo de estimulación, se debe realizar una segunda prueba de cribado hecha, o puede indicar que se ameritan otros caminos de tratamiento alternativos.

En una realización, una actividad de resultado 218 de cribado negativo incluye clasificar al paciente como no respondedor y buscar otro tipo de tratamiento. Alternativamente, una actividad de resultado de cribado negativo incluye cambiar el protocolo de estimulación y proporcionar un segundo régimen de cribado. El cambio en el protocolo 220 de estimulación puede incluir un cambio en el sitio de estimulación donde se ubica el implante. Si se implantó más de un IPC, cambiar el protocolo de estimulación puede incluir simplemente cambiar la ubicación del estimulador externo para estimular un IPC diferente. El cambio en el protocolo de estimulación puede incluir un cambio en la señal de estimulación que incluye, por ejemplo, al menos un parámetro de estimulación, tal como la amplitud de la estimulación, la frecuencia, el intervalo entre estímulos, la duración y la cantidad de estimulaciones de tratamiento proporcionadas en un período de un día, semana o mes.

Los resultados de las pruebas de cribado pueden interpretarse en el contexto clínico más amplio de un paciente. La información tal como el historial de respuesta a los productos farmacéuticos, la edad del paciente, los síntomas, las preferencias y los problemas relacionados con la comodidad pueden desempeñar un papel en la determinación de cómo se utilizan los resultados de la prueba de cribado para ajustar el tratamiento posterior. Si se utilizan varios criterios de cribado en una prueba de cribado, estos pueden evaluarse juntos. Por ejemplo, un primer criterio de cribado puede usar un umbral más pequeño que un segundo criterio de cribado. Un paciente puede pasar un primer criterio de cribado, lo que indica que el paciente responde, por ejemplo, a la estimulación del nervio vago con un IPC, pero puede fallar en un segundo criterio de cribado que sugiere que se amerita un sistema implantado en lugar de un sistema eTNS, o que se requiere un sistema eTNS en lugar de TNS. El estimulador externo utilizado en el cribado puede ser un estimulador eléctrico, magnético, sónico o de otro tipo externo al paciente.

Una prueba de cribado puede ser útil como medida que sirve como criterio de inclusión en un ensayo clínico. Por ejemplo, solo los pacientes que responden a la terapia eTNS pueden ser considerados candidatos para un estimulador nervioso implantado de forma permanente y completa. De esta manera, un estudio clínico para un

estimulador nervioso permanente no incluirá pacientes que no respondan a eTNS y, por lo tanto, el ensayo puede mostrar un efecto de tratamiento mayor.

- En una realización, un método de cribado de eTNS en el paciente puede comprender los pasos de proporcionar al menos una señal 212 de estimulación al paciente desde un estimulador ubicado fuera del paciente de acuerdo con un régimen de cribado, evaluar la respuesta 214 del paciente a la provisión de la señal de estimulación proporcionada de acuerdo con el régimen de cribado para producir un resultado de cribado; y evaluar el resultado 214 del cribado como positivo o negativo. En el caso de que el resultado del cribado sea positivo 216, el método incluye realizar al menos una actividad de resultado de cribado positivo, mientras que, si el resultado del cribado es negativo, el método incluye la realización de al menos una actividad 218 de resultado de cribado negativo. En el caso de al menos una actividad de resultado positivo o negativo, el método incluye implantar, dentro del paciente, al menos un IPC proximal a un objetivo anatómico del paciente, seleccionándose el objetivo como un objetivo terapéutico candidato y configurando el estimulador para proporcionar estimulación al implante. En una realización, un paciente tiene un trastorno cerebral y el estimulador puede ser un estimulador magnético transcraneal. El IPC se puede implantar dentro del tejido que se encuentra como máximo a 2 pulgadas de la superficie de la corteza (o 2 pulgadas del cuero cabelludo). Un IPC también se puede implantar sobre o dentro de un objetivo cortical para mejorar TENS (por ejemplo, tDCS o tACS) o la terapia convulsiva eléctrica (ECT) en el tratamiento de trastornos como la depresión.
- Independientemente de la prueba de cribado, los resultados de la prueba se pueden calcular sobre la evaluación subjetiva de los síntomas del paciente o sobre la evaluación de los datos medidos, tal como datos fisiológicos detectados, incluyendo la actividad eléctrica del cerebro, la actividad cardíaca, la presión arterial, una medida del ojo tal como la dilatación de la pupila, la frecuencia cardíaca u otras características que pueden usarse para evaluar al paciente. Cuando los resultados de la prueba se calculan sobre los datos medidos, los módulos 55 de cribado y procesamiento 58 de un dispositivo 50 pueden proporcionar la recopilación y evaluación de datos.

Diseños de componentes implantables.

- En las Fig. 28 a Fig. 31 de esta solicitud se muestra una serie de diseños IPC ilustrativos. El IPC se puede construir en formas y estructuras alternativas en diferentes orientaciones que las que se muestran aquí como ilustración. Algunos diseños de IAC, tales como el que se ve en la Fig. 33, pueden ser alimentados por un dispositivo que utiliza medios magnéticos o de RF para alimentar el IAC del sistema de estimulación, como se divulga en el documento US 20130085545, titulado "Electrode Configuration for Implantable Modulator" y el documento US 20130079843 titulado "Apparatus and methods for feedback-based nerve modulation", ambos de Mashlach, incorporados en el presente documento como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

- Aunque, a diferencia de diversas realizaciones del IPC de la invención actual, la tecnología Mashlach se basa en la conversión de señales electromagnéticas para todas las realizaciones de su invención, algunos de los principios para el diseño de electrodos divulgados por Mashlach son relevantes para las realizaciones de los sistemas y métodos de la presente invención tanto para implementaciones que usan señales electromagnéticas como para aquellas que simplemente usan señales eléctricas proporcionadas desde un estimulador externo en las realizaciones de eTENS.

- Como se muestra en las Figs. 28a-e, el IPC 10 puede incluir uno o más elementos estructurales para facilitar la implantación, orientación y fijación del IPC 10 en el tejido de un paciente 8. Los elementos 517 de sujeción pueden incluir, por ejemplo, orificios de sutura, brazos alargados, aletas, malla quirúrgica, pegamento biológico, ganchos o puntas de soporte flexible que sirven para anclar el IPC al tejido. Los elementos de anclaje pueden facilitar la alineación del IPC 10 en una orientación deseada dentro del paciente. En una realización, el IPC 506 puede incluir un brazo 530 alargado deformable que tiene un anclaje de dos alas tal como una primera extensión 532a y una segunda extensión 532b para aumentar la estabilidad. Los elementos 532a y 532b ayudan a asegurar y orientar el IPC 506 con respecto a un objetivo y un estimulador. El brazo 530 alargado permite que el IPC se asegure ligeramente distalmente a objetivos de tejido blando o duro (por ejemplo, nervio, hueso o músculo, etc.) debajo de la piel de un paciente. El IPC 10 se puede formar, o se puede ajustar antes de la cirugía para que asuma, diversas formas, tales como aproximadamente una forma elíptica, circular, anular, cilíndrica o rectangular, o una forma que se determina con base en un objetivo particular en el paciente. En realizaciones, la forma, el tamaño, la orientación, la rigidez y otras características del IPC se pueden seleccionar o ajustar para facilitar la orientación del IPC con respecto a un objetivo de tejido particular que se va a modular, la forma de un estimulador, la alineación de un estimulador, datos de imágenes o mediciones de un paciente, o la distancia entre un estimulador y el IPC. Cuando se realiza como un manguito nervioso total o parcialmente cilíndrico, los dos bordes opuestos del cilindro pueden ser perpendiculares a la longitud del IPC, o al menos uno puede estar en ángulo. Además, se puede realizar un borde biselado, puntiagudo o redondeado, en lugar de plano.

La Fig. 33 muestra un componente activo implantable (IAC). Un IAC se puede realizar como un

microneuroestimulador incorporado como un pequeño factor de forma de varilla que se puede implantar en un paciente, pero en una realización simple puede ser un IPC que tenga al menos un componente activo, tal como un circuito RFID, en lugar de ser un IPC completamente pasivo. En una realización más completa, un IAC tiene componentes tales como un módulo receptor de energía inalámbrica que puede contener una antena, rectenna y/o bobina 544 dispuesta a lo largo o fuera de la carcasa del IAC, contactos 546a, 546b de electrodos que pueden realizarse en la carcasa del IAC o en el extremo distal de un cable, y módulos que tienen circuitos relacionados para proporcionar recolección y conversión de energía inalámbrica (módulo 548 de potencia inalámbrico), comunicación 550, regulación 552, de seguridad y potencia, un módulo 554 de información de identificación que incluye un chip RFID, memoria 556 para almacenar protocolos e información y control 558 El circuito del módulo puede montarse, unirse o integrarse en el IAC, y/o conductos que se comunican con la carcasa, tal como cables de electrodos de contacto múltiple, y/o contenido dentro de la carcasa IAC 560 cuando se proporciona la carcasa. Los módulos pueden configurarse para su funcionamiento y comunicación de datos/energía en colaboración con un dispositivo 50 neuroestimulador externo para realizar un protocolo de tratamiento y ser controlado por el dispositivo externo. También se pueden incluir módulos de detección para proporcionar detección de señales detectadas de un paciente 6. Se pueden usar diversos circuitos y conectores para conectar los circuitos a los contactos del electrodo IAC 546. Para proteger diversos componentes del IAC del entorno dentro del cuerpo de un paciente, al menos una porción del IAC y/o algunos de sus componentes pueden incluir una carcasa rígida o no rígida, una capa protectora, y/o un miembro de soporte no conductor. En algunas realizaciones, la capa exterior/recubrimiento protector puede estar hecha de un material flexible para permitir el doblado de componentes tales como los cables de electrodos. En realizaciones, el recubrimiento protector y/o la carcasa puede incluir, por ejemplo, una aleación, silicona, caucho de silicona y silicona con poliimidas de politetrafluoroetileno, feniltrimetoxisilano (PTMS), metacrilato de polimetilo (PMMA), parileno C, poliimida líquida, poliuretano, poliimida laminada, poliimida, Kapton, epoxi negro, poliéter cetona (PEEK), polímero de cristal líquido (LCP) o cualquier otro recubrimiento biocompatible adecuado tal como el seleccionado del grupo que consiste en recubrimientos lubricantes de PVP, antimicrobianos y antiinflamatorios. En realizaciones, el recubrimiento protector puede incluir una pluralidad de capas, que incluyen diferentes materiales o combinaciones de materiales en diferentes capas.

Los IAC e IPC pueden tener circuitos e incluir electrodos hechos de materiales conductores, tales como oro, platino, titanio, platino-iridio, nitruro de galio, nitruro de titanio, óxido de iridio o cualquier otro material conductor biocompatible o combinación de materiales tal como hidrogel. El IAC/IPC, incluyendo su carcasa, puede fabricarse con un grosor y una flexibilidad adecuados para su implantación bajo la piel de un paciente sin un gran riesgo de erosión de la piel. En una realización, el IAC/IPC 10 puede tener un grosor máximo de menos de unos 4 mm o menos de aproximadamente 2 mm, y los componentes conductores del IPC pueden tener un grosor de solo 0.02 mm, como lo confirman los datos de la Fig. 7. Aunque el IAC de la Fig. 33 se realiza como una forma cilíndrica, que puede aproximarse a la forma, el tamaño y el diseño cilíndricos de un BION o realizarse como un neuroestimulador tal como los divulgados por el neuroestimulador SCS de Stimwave Technologies (por ejemplo, Solicitud de Patente de EE.UU. # 20140031837, "Implantable Lead"), o neuroestimulador Micron Devices (por ejemplo, el documento PCT/US2014/029683 titulado Devices and methods for treating urological disorders), los componentes del IAC se pueden formar en un manguito nervioso que se envuelve parcial o totalmente alrededor de un nervio objetivo, o que está diseñado para cooperar con un manguito nervioso o un cable de electrodo para proporcionar estimulación eléctrica a al menos un contacto de electrodo. Es posible la inyección percutánea de un IAC o IPC, muy cerca de un nervio objetivo, pero puede ser propenso a posibles problemas de migración con el tiempo. Sin embargo, en algunos usos, tal como la estimulación que se proporcionará solo durante días o semanas, la migración puede no ser una gran preocupación. Un IPC que simplemente se inyecta, o tiene una conexión a través de la piel, podría usarse como un estimulador temporal durante el cribado inicial de pacientes, similar al que se usa para el Sistema Interstim a nivel de la columna (e incluido en el paso 210).

#### Estrategias de alineación.

Algunas ventajas de la presente invención se basan en que un IPC esté correctamente alineado con al menos 1 estimulador externo. La Fig. 24a muestra un dispositivo controlador incorporado como un teléfono 420 inteligente para controlar un dispositivo 400 estimulador que se muestra en la Fig. 24b que puede ser utilizado por la presente invención y que se aproxima al estimulador de tejido GammaCore. El dispositivo 400 puede tener todos los componentes descritos, por ejemplo, US App. 20130066392 titulada "Non-invasive magnetic or electrical nerve stimulation to treat or prevent dementia", incorporada en el presente documento como referencia en su totalidad. Alternativamente, el dispositivo estimulador puede implementarse en una configuración más distribuida e incorporar módulos del dispositivo 50 que se muestran en la Fig. 18. En una realización, se proporcionan dos estimuladores 402, 404 en el dispositivo 400 estimulador, cada uno de los cuales puede estar compuesto por placas conductoras y servir como ánodo o cátodo que puede asignarse dinámicamente usando el circuito de control del dispositivo 400. Además, cualquiera de los estimuladores 402, 404 puede realizarse como un conjunto 100 de rejilla de electrodos. En realizaciones alternativas, la superficie de los estimuladores 402, 404 de placa puede dividirse en regiones separadas que pueden ser eléctricamente activas o inactivas (por ejemplo, aisladas o flotantes). Por ejemplo, la placa 404 estimuladora se muestra comprendiendo una serie de superficies 412 de contacto horizontales, cada fila de las cuales puede activarse

individualmente y que pueden estar separadas por superficies no conductoras tales como crestas. Solo una porción de los contactos 412 horizontales puede activarse para determinar la forma funcional del estimulador. Además, las superficies 412 horizontales pueden activarse de manera ajustable (por el paciente, por el protocolo de estimulación, por el dispositivo 420 controlador o de otra manera) para que se alineen bien con al menos un IPC 10 implantado. Además, las superficies 412 horizontales pueden servir como al menos un electrodo bipolar que tiene una distancia entre estimuladores ajustable. El estimulador 404 se puede girar (bajo control manual o motor, cuando se proporcionan medios de ajuste motorizados dentro de la carcasa del dispositivo 400) por ejemplo, para alinear los contactos 412 del estimulador y el borde de al menos 1 IPC. Los parámetros del protocolo de estimulación (proporcionados por el dispositivo 420 de control o el dispositivo 400) de un programa de estimulación pueden dirigir señales de estimulación a diferentes contactos 412 en diferentes momentos durante la administración de la terapia para aumentar la probabilidad de que durante un intervalo de estimulación de los contactos 412 estén bien alineados con un borde de un IPC implantado.

El dispositivo 420 controlador puede permitir que un usuario controle la estimulación y alinee un estimulador y un IPC. En una realización, se proporciona una cámara 406 digital que puede capturar imágenes fijas y datos de video y los datos digitales pueden luego mostrarse para ayudar al usuario a colocar el dispositivo 400 correctamente. Por ejemplo, el dispositivo 400 puede usar su módulo 68 de comunicación para comunicarse con un dispositivo controlador de tableta, teléfono 420 inteligente configurado para operar software relacionado con el posicionamiento del dispositivo 400 durante la provisión de terapia. La comunicación puede ser inalámbrica utilizando un protocolo como Bluetooth o Wi-Fi. Alternativamente, las señales de comunicación se pueden enviar y recibir usando un cable 422 físico que conecta el controlador 420 de teléfono inteligente al dispositivo 400, usando al menos un puerto 416 accesorio en el dispositivo 400 y se comunica, por ejemplo, usando un protocolo de comunicación USB. Durante la operación, el dispositivo 400 envía los datos de video al teléfono inteligente que muestra imágenes para que el usuario pueda ver y ajustar qué área de la piel está siendo estimulada.

En una realización, una cicatriz quirúrgica o un símbolo tatuado permanente o temporal, tal como el "+" el símbolo puede servir como un marcador 424 de ubicación para un IPC. En Fig. 24a el "+" símbolo que muestra la pantalla del teléfono inteligente, aunque no se muestra el estimulador apuntando a un paciente para evitar sobrecargar la figura. Puede haber 2 marcadores tales como tatuajes para alinear con mayor precisión no solo el borde, sino el eje del IPC con un estimulador del dispositivo 400. En una realización, el marcador 424 de ubicación es un tatuaje electroconductor y permite que al menos un sensor en el dispositivo 400 emita una señal cuando un estimulador o sensor del dispositivo 400 está en contacto con el tatuaje. En esta realización, el dispositivo 400 está diseñado para establecer un circuito eléctrico cerrado cuando se alinea correctamente con el tatuaje que detecta el dispositivo 400. Por ejemplo, un circuito de impedancia podría detectar la impedancia entre los dos estimuladores, que sería significativamente menor cuando cada uno de ellos estuviera en contacto con un tatuaje conductor de electricidad. Alternativamente, el propio tatuaje podría diseñarse para funcionar con uno o más estimuladores y puede servir como una extensión del estimulador que se alinea con un borde de un IPC. En una realización, el dispositivo 400 neuroestimulador proyecta sobre la piel del paciente una caja que sirve como una señal 426 de alineación visual. La señal puede indicar, por ejemplo, dónde se ubicaría el campo de estimulación en relación con el objetivo. "+". Las señales gráficas visuales se pueden superponer en la pantalla del teléfono 420 inteligente, tal como las flechas 428a y 428b de navegación, que pueden indicar a un usuario cómo colocar el dispositivo 400 para lograr la alineación correcta antes de administrar la estimulación. En otras palabras, los usuarios intentarían asegurarse de que el marcador 424 de posición de símbolo + reside dentro de la casilla 426 antes y durante la estimulación. Además, en lugar de tener un símbolo "+", el dispositivo 400 también puede proporcionar un módulo 408 de guía de ubicación que puede comprender circuitos y rutinas para ayudar a alinear los componentes del sistema y también puede contener un sensor NIRS y/o láser para ayudar con la alineación (por ejemplo, detectando la proximidad de una arteria al estimulador). En una realización el marcador 424 de ubicación "+" puede ser generado por el controlador 420 o el dispositivo 400 que puede detectar ópticamente, o de otro modo, la posición y/o orientación del IPC 10 y esto puede usarse para guiar la alineación. Un altavoz 430 en el dispositivo 420 controlador puede proporcionar señales de guía auditiva como "Por favor, mueva el estimulador ligeramente hacia arriba" o una serie de pitidos que cambian de frecuencia a medida que los bordes del estimulador y el IPC se alinean bien.

En una realización, un procesador del estimulador 400 puede analizar los datos de imágenes visuales recopilados por la cámara 406 digital para seleccionar y activar ciertas regiones de las placas 402, 404 del estimulador debido a los resultados del cálculo de los datos. Las regiones activadas en los estimuladores se ajustan así para mejorar la alineación del estimulador y los componentes IPC relacionados con la estimulación de un tejido objetivo. En una realización, el dispositivo 400 se comunica con un dispositivo 420 controlador de tableta o teléfono inteligente configurado para operar para permitir que un usuario modifique los parámetros o protocolos de estimulación. Aunque el dispositivo 400 puede estar provisto de controles situados en su carcasa para ajustar la estimulación, los pacientes ancianos o discapacitados pueden no lograr fácilmente un control manual preciso de la estimulación. El uso de un teléfono inteligente u otro tipo de controlador 420 dispuesto en el exterior de la carcasa del dispositivo 400 y conectado de forma cableada (a través del puerto 416 de accesorios) o inalámbrico puede proporcionar un mayor control y una experiencia más fácil de usar que puede

aumentar el cumplimiento del paciente.

En una realización, un dispositivo similar al GammaCore puede tener un puerto 416 accesorio que es multifuncional. El al menos un puerto accesorio puede permitir la conexión a al menos un componente adicional del sistema, tal como un electrodo u otros componentes del sistema o dispositivos externos. Se puede conectar un estimulador o sensor, tal como un electrodo desechable, a un conducto que se conecta al puerto 416 accesorio. El dispositivo 400 puede entonces estimular desde al menos un estimulador 402, 404 en combinación con un tercer electrodo ubicado más distalmente. Esto puede ser útil, por ejemplo, si el dispositivo 400 está configurado tanto para la estimulación como para la detección que se produce antes, durante o después de la estimulación. El tercer electrodo permite la medición del dipolo (del tercer electrodo referenciado a 402 o 404) que es mayor que el posible usando 402 referenciado a 404, ya que estos pueden estar en el mismo lado del dipolo. En el registro de datos cardíacos o EEG, este electrodo adicional puede proporcionar una medición y funcionalidad mejoradas. Esto puede permitir que el dispositivo 400 estimule el nervio vago y también registre la actividad cardíaca usando dos o más electrodos que se conectaron al puerto 416 accesorio y se colocaron en el sujeto para medir de manera robusta la actividad de ECG. La ventaja del tercer electrodo también puede ser útil para la estimulación en el caso de que no sean preferibles 2 estimuladores fijos. Otro beneficio es que al menos uno de los dos estimuladores 402, 404 rígidos puede usarse para estimular la sien de un sujeto, mientras que el tercer electrodo puede estar situado en la parte posterior de la cabeza para hacer que la señal de estimulación se desplace desde los estimuladores fijos hasta el electrodo (es decir, desde la parte delantera a la trasera de la cabeza o viceversa). Esto puede asegurar una mayor transmisión de la señal al cerebro o a los nervios craneales del paciente que la que puede ocurrir usando los dos estimuladores fijos ubicados próximos entre sí. También se puede usar al menos un electrodo ubicado distalmente para proporcionar estimulación al nervio vago contralateral, o para proporcionar neuroestimulación como tDCS, solo o en combinación con la estimulación del nervio vago.

En una realización, el puerto 416 podría usarse para registrar señales de un electrodo de superficie, lo que podría proporcionar una señal de retroalimentación (por ejemplo, una medida tal como EMG del pie) que puede usarse para evaluar una respuesta a la terapia o alinear el estimulador con el IPC implantado cerca del PTN. En otra realización, el electrodo EMG se puede colocar sobre la laringe para medir la activación del nervio vago durante eTNS. En una realización, el dispositivo 400 está configurado con al menos un estimulador 402, 404 fijo y al menos un puerto que se comunica a través de un conducto con al menos un electrodo ubicado al menos a tres pulgadas del estimulador 402, 404 fijo.

La Fig. 24c muestra una realización alternativa en la que se ha configurado un dispositivo 400' portátil con un estimulador 402' para proporcionar al menos una estimulación con base en láser, ultrasonidos, eléctrica o magnética. Aunque el estimulador se muestra como una placa fija en la figura, el estimulador puede ser ajustable con respecto a la carcasa del dispositivo 400'. Por ejemplo, dentro de la carcasa pueden existir bobinas magnéticas móviles que pueden estar inclinadas. Las bobinas pueden ser reemplazables y ajustables (por ejemplo, una bobina Hemholtz puede reemplazarse por una bobina en forma de ocho). El puerto 410 accesorio es multifunción y puede permitir la conexión y comunicación con otros componentes del sistema que pueden proporcionar diversos estimuladores para ser controlados por el dispositivo 400'. Aunque se muestra como una realización portátil, el dispositivo 400' puede realizarse como un instrumento de oficina, tal como el dispositivo 50. Por ejemplo, un estimulador de ultrasonidos o magnético puede ser mucho más grande que la realización que se muestra.

La Fig. 24d muestra una realización alternativa en la que se ha configurado un dispositivo 400" portátil para proporcionar estimulación con un estimulador 402" de modalidad específica (por ejemplo, ligero, ultrasónico, eléctrico o magnético). El dispositivo 400" puede configurarse con al menos un estimulador ajustable, de modo que el ángulo, los elementos activos u otras características de un estimulador pueden ajustarse en relación con una combinación objetivo particular + IPC para que queden bien emparejados. Un método para proporcionar terapia de estimulación transdérmica a un sujeto comprende colocar un dispositivo 400" con un estimulador 402" sobre al menos una de las superficies superior o inferior del pie de un paciente o un área cerca del maléolo medial y cerca de un IPC ubicado cerca un tejido objetivo, y proporcionando una señal de estimulación a través de la piel para estimular el nervio objetivo. En realizaciones del método, el dispositivo se coloca sobre la piel del paciente para estimular uno de: un IPC ubicado cerca del dedo gordo del pie de un sujeto y el tejido objetivo es el MPN; un IPC ubicado cerca de los tres dedos más pequeños de un sujeto y el tejido objetivo es el LPN; al menos un IPC ubicado debajo del maléolo medial y el objetivo es el MPN y/o LPN; un IPC ubicado cefálico y anterior al maléolo medial y el objetivo es el SAFN; un IPC ubicado posterior al maléolo medial y el objetivo es el PTN. Los IPC se pueden implantar en una o ambas extremidades inferiores de un paciente.

La Fig. 25 muestra una realización que tiene un estimulador 440 de conjunto multicontacto, cutáneo, que se puede usar, con el dispositivo 400 que se muestra en la Fig. 24b, por ejemplo, durante la estimulación del nervio vago o tibial. El estimulador 440 de conjunto tiene una serie de contactos 442a-e de electrodos, todos los cuales pueden activarse de forma independiente. Si solo se usan los contactos 442a y 442b para proporcionar una señal de estimulación, esto produciría un terminal de estimulación funcional más pequeño

que si se usaran 442a-e. Se pueden usar subconjuntos de contactos 442a-e para emparejar el estimulador con un IPC de menor o mayor longitud, al permitir que un paciente o un médico controlen qué contactos se usan durante la administración de la terapia o al definirlos o determinarlos como parte de un protocolo de estimulación. El conjunto 440 estimulante también puede constar de uno o más bucles 444a, 444b de alineación para ayudar a proporcionar una alineación mejorada con un IPC ubicado subcutáneamente. Por ejemplo, un paciente puede tener tatuajes permanentes o temporales de acuerdo con la ubicación del IPC, de modo que los orificios (444a, 444b) deben estar alineados con marcadores en el paciente durante la terapia. La figura muestra el lado superior del conjunto 440, estimulante que tiene un sustrato 446 de respaldo en el que residen los contactos 442 que se pueden fabricar con un material flexible y eléctricamente no conductor, tal como elastómero de silicona, plástico o nailon. El lado inferior simplemente tendrá los contactos 442a-e de superficie. Una superficie o pasta adhesiva puede ayudar en la unión a la piel de un sujeto. El estimulador de conjunto puede configurarse como un multielectrodo desechable de un solo uso. Las conexiones 448 eléctricas van desde cada contacto 442a-e a un puerto 449, que se conecta a un enchufe en el cable 422 para que el estimulador 440 pueda controlarse y alimentarse desde un segundo puerto 416 accesorio del dispositivo 400. El dispositivo 400 puede controlar el subconjunto de contratos de electrodos 442a-442e que se utilizan, ya sea a través de un ajuste manual, seleccionando un protocolo de estimulación particular o utilizando una interfaz visual como un esquema que se presenta en el controlador 420 del dispositivo del teléfono inteligente. Por ejemplo, un usuario puede activar uno o más de los contactos de los electrodos tocando un electrodo virtual correspondiente que se muestra en un esquema que muestra el teléfono inteligente.

En una realización, se puede fijar a la piel o implantar debajo de la piel un punto de referencia físico, tal como al menos una perla (por ejemplo, una pastilla biocompatible), para ayudar con la colocación correcta del dispositivo 400 o un estimulador 402, 404. El punto de referencia puede proporcionar una indicación táctil, visual o de otro tipo que ayude a posicionar correctamente los estimuladores externos con respecto a al menos un IPC implantado.

#### Controlar y dar forma al campo eTNS

En una realización, el conjunto 440 estimulador se puede acoplar a un IPC que consiste en múltiples elementos conductores de electricidad que están espaciados por igual, o no, con distancias de intercontacto 442a a 442e a lo largo de su longitud, como se ve en la Fig. 26a. Alineando uno de los extremos de los contactos 442a a 442e de electrodos con un borde correspondiente de los contactos 454a a 454e del conjunto 452 IPC, se puede lograr una modulación mejorada de la actividad neural. El conjunto 452 IPC también puede proporcionar ventajas incluso cuando se utiliza un solo electrodo de estimulación TENS. En una realización, el IPC puede tener 3 cm de largo y puede comprender múltiples, tal como dos, porciones 452a, 452b conductoras de 1.2 cm separadas por una porción no conductora. Este diseño puede aumentar la probabilidad de que un estimulador de superficie se coloque correctamente y aumentando la probabilidad de que uno de sus bordes se alinee aproximadamente con al menos un borde de una porción conductora del conjunto 452 IPC. Esto puede permitir que el electrodo estimulador externo se posicione de una manera menos estricta y, al mismo tiempo, proporcione una mejora de la estimulación. En una realización, un conjunto de dos o más contactos conductores separados por un sustrato no conductor está conectados eléctricamente (por ejemplo, un elemento conductor que se extiende a lo largo del IPC) de modo que un campo eléctrico que llega a cualquier contacto individual se transmite a lo largo de otros contactos del conjunto. También se puede proporcionar una modulación mejorada, por ejemplo, modificando de forma independiente la función de activación (por ejemplo, excitación neural mejorada) en una o más ubicaciones a lo largo de uno o varios nervios. Aunque se muestra envuelto completamente alrededor de un nervio, el conjunto IPC se puede realizar en una realización cilíndrica que reside junto al nervio, o como un medio manguito envuelto parcialmente alrededor del nervio, o de otra manera, tal como un conjunto de electrodos de contacto múltiple de tipo conductor. Cuando el espacio entre electrodos es suficiente, o las señales de estimulación se proporcionan en momentos diferentes, cada contacto 452a a 452e pasivo puede usarse para activar fibras a una frecuencia de estimulación diferente. De esta manera, se pueden usar uno o más contactos para promover la generación de potenciales de acción nerviosos unidireccionales, o para activar selectivamente solo fibras de menor diámetro. Los dos últimos métodos se pueden lograr por diversos medios, tal como el uso de estimulación de alta frecuencia, corriente DC o pulsos cuasitrapezoidales (por ejemplo, Fang ZP y Mortimer JT, IEEE Trans BME 1991; Kilgore KM y Bhadra N, Med Eng Biol Comp., 2004).

En una realización, el IPC puede configurarse para activar selectivamente un subconjunto de fibras o un fascículo nervioso particular ubicado dentro de un tronco nervioso compuesto. Los ejemplos de dichos nervios pueden incluir el nervio vago, el nervio ciático, el nervio pudendo, el nervio tibial posterior y el nervio femoral. Este tipo de activación eléctrica espacialmente selectiva de tales subconjuntos de fibras nerviosas se logra mediante el diseño de un IPC cilíndrico hueco tal como en la Fig. 26b que consta de un material 452 de sustrato de baja o no conductividad (o un material conductor cubierto con un recubrimiento no conductor) y una tira de material 452f altamente conductor a lo largo del IPC. Esta realización mejorará selectivamente la excitabilidad de las fibras nerviosas en las proximidades de la tira 452f, mientras que las fibras adyacentes ubicadas más cerca del material 452 menos conductor o no conductor exhibirán una disminución o ningún cambio en la

excitabilidad. Con el conocimiento previo de múltiples objetivos (por ejemplo, fascículos dentro de un tronco nervioso), se pueden colocar estratégicamente múltiples tiras 452f conductoras a lo largo de uno o más IPC. Las tiras conductoras también pueden variar en ancho (alrededor de la circunferencia del nervio) y grosor. De nuevo, aunque el manguito nervioso se ilustra en una posición cerrada como un cilindro, se entiende que en una realización común el manguito se envuelve total o parcialmente alrededor del nervio durante la implantación, y el cilindro cerrado simplemente se muestra de manera simplificada con fines de ilustración.

En una realización, la activación neural mejorada puede incrementarse mediante la aplicación de un recubrimiento no conductor a al menos una porción de la superficie externa del IPC. La medida en que la capa no conductora cubre la superficie puede ser parcial (por ejemplo, un cuarto de un IPC cilíndrico) o completa (toda la superficie). Este efecto puede incrementarse aplicando también esta capa aislante a la superficie interior del IPC. En esta realización, el área que debe permanecer eléctricamente expuesta al entorno circundante solo incluye aproximadamente los bordes circunferenciales en ambos extremos del IPC. Este método y sistema para mejorar la excitabilidad neural funciona junto con el diseño preferido de electrodos estimulantes externos (por ejemplo, transcutáneos) (Fig. 20a y Fig. 20b). En la Fig. 26c, cuando las porciones 452g y 452f se repiten en serie a lo largo del nervio, el IPC puede entenderse como una realización alternativa del IPC que se muestra en la Fig. 26a.

Una realización alternativa para dar forma al campo proporcionado por un estimulador es proporcionar plantillas de estimulación como se muestra en la Fig. 27. Una plantilla de estimulación proporciona la ventaja de una modulación nerviosa mejorada al ayudar a alinear un borde del estimulador y el IPC. Incluso sin un IPC, un campo con forma puede proporcionar una terapia mejorada en comparación con el uso de un campo más grande de toda la superficie del estimulador 402,404. Las plantillas pueden restringir el campo del estimulador para permitir, por ejemplo, dar forma al campo aplicado al tejido. La plantilla se puede moldear de acuerdo con los datos que se obtienen de diversas maneras, tal como visualmente por medición, durante la operación de implantación, mediante el uso de datos de imágenes, mediante el uso de datos relacionados con una dimensión física del IPC o mediante el uso de comentarios del sujeto durante una rutina de prueba que determina el área deseada en la superficie de la piel del paciente donde se debe proporcionar o evitar la estimulación (por ejemplo, para evitar ciertos efectos secundarios). Como se ilustra, se puede usar una plantilla 460 de tapa para dar forma al campo provisto en la ubicación cutánea al tener una silueta 461 o "recorte" que solo permite que parte de la superficie 402 del estimulador estimule la piel de un sujeto. La plantilla 460 de tapa puede unirse al dispositivo 400 por medio de un componente receptor de tapa configurado dentro de la carcasa del dispositivo. En una realización alternativa, se puede usar una plantilla 462 de estimulación con adhesivo con la superficie 404, del estimulador que tiene un adhesivo en un lado de modo que se puede fijar temporalmente a la superficie 404 del estimulador. En lugar de usar adhesivo, la etiqueta adhesiva o la plantilla de la tapa pueden estar hechas de material magnético para que pueda adherirse y retirarse temporalmente de la superficie 404 de estimulación. En una realización adicional, se puede fijar una pegatina u otra plantilla a la piel del paciente en lugar de a la superficie de estimulación.

Independientemente del tipo de plantilla, en una realización, las plantillas de estimulación deben tener una profundidad suficiente para permitir que se aplique el gel para que la silueta 461 retenga el gel mientras la superficie no conductora de la plantilla permanece seca. La silueta 461 puede configurarse además con una pequeña cresta para ayudar a retener el gel dentro de la forma de la silueta 461. En lugar de ser un "recorte", la tapa puede tener estrías de modo que solo una cresta sobresalga de la superficie de la tapa y se adhiera a la piel del sujeto. Además, el gel puede ser similar al gel conductor que se usa a menudo durante el registro de ECG, o puede ser más firme, tal como una pasta conductora que también se usa para hacer registros de EEG. La pasta debe ser lo suficientemente firme para conservar la forma deseada del estimulador. Los medios conductores, tales como el hidrogel, también se pueden fabricar para encajar dentro de la silueta 461 para proporcionar un campo con forma. En lugar de una silueta que define un espacio, la plantilla puede tener una o más crestas conductoras que sobresalen de la piel para hacer contacto de una manera más localizada que toda la superficie 402.

#### Diseños de componentes IPC.

Los IPC de la invención descrita pueden tener muchas figuras y formas. Las Figs. 28-30 ilustran realizaciones con el entendimiento de que son posibles formas, dimensiones, diseños y tamaños alternativos y pueden tener características adicionales que no se muestran aquí.

La Fig. 28a muestra un IPC 500 que es una varilla que tiene una funda 502 exterior que puede estar compuesta por un material eléctricamente no conductor o un material conductor y una porción 504 interior que es conductora. Una ventaja de una realización con una capa no conductora puede ser que la corriente eléctrica proporcionada por un estimulador viajaría a través de la porción conductora y los bordes conductores podrían servir como 2 puntos distintos. Esto puede mejorar la activación del tejido nervioso adyacente 12 cerca de cada borde del IPC. Alternativamente, el IPC 500 se puede realizar sin el recubrimiento 502 como completamente conductor. La Fig. 28b muestra una realización alternativa en la que la funda 502 exterior no conductora es parcial y solo aísla la mayor parte de la porción 508 conductora. En esta realización, un labio 510 conductor se

extiende fuera de la funda y estimula el nervio 12 que se muestra orientado perpendicularmente al IPC. En una realización, esto puede ser una opción orientación/configuración preferida cuando el propósito de la estimulación es proporcionar un bloqueo nervioso en una porción del nervio 12. Sin embargo, colocar el IPC a lo largo del nervio es la configuración común para la implantación, como se ve en la Fig. 28a. Aunque no se muestra, se entiende que todos los IPC ilustrados están configurados con elementos de anclaje tales como orificios de sutura, alas o similares. La Fig. 28c muestra un IPC incorporado como una varilla 506 conductora (que entra y sale de la página, como es el caso de las Figs. 28d, 28e y 29a). El IPC 506 puede incluir un elemento de anclaje compuesto por un brazo 530 alargado que tiene una primera extensión 532a y, opcionalmente, una segunda extensión 532b que puede ayudar a posicionar y alinear el IPC 506 con un objetivo. La Fig. 28d muestra un IPC configurado como una varilla 505 anular de malla conductora con una superficie 502 de soporte externa no conductora que sirve para disminuir el área superficial/densidad del IPC. Esto puede servir para aumentar el acoplamiento con un estimulador emparejado. La Fig. 28e muestra una realización en la que el IPC es un cilindro 511 conductor hueco que se envuelve parcialmente alrededor de un nervio 12, como se puede ver con los diseños de manguito nervioso convencionales. El cilindro tiene una abertura 512 que puede cambiar de tamaño durante la deformación del IPC como puede ocurrir durante la implantación bajo la guía de un cirujano. Debido a que se pueden necesitar diferentes longitudes de IPC dependiendo de la configuración del sistema, los conjuntos de IPC pueden comprender IPC con longitudes o anchos que abarquen un intervalo, por ejemplo, longitudes de 1 cm a 4 cm, en pasos de 0.5 o 1 cm a lo largo de este intervalo. Se pueden proporcionar cantidades más grandes de tamaños de IPC más comunes en kits de IPC, por ejemplo, como podría almacenarlos una clínica que implanta los IPC como parte del tratamiento de estimulación del nervio tibial. Los diseños de IPC también pueden permitir que se corten (por ejemplo, en el caso de una varilla) o plieguen/doblen (en el caso de un diseño de superficie delgada similar a una lámina) para ajustar la longitud del IPC. Los IPC se pueden personalizar, antes o durante la cirugía de implante. Estas modificaciones pueden ser asistidas por el uso de un epoxi o sellador biocompatible, por ejemplo, para proteger contra un borde afilado creado durante esta modificación.

Los IPC generalmente se realizarán como un conjunto de longitudes predeterminadas para la población general de pacientes OAB. En una realización relacionada con la estimulación PTN en seres humanos, la profundidad del nervio puede ser de aproximadamente 0.8 a 2.5 cm de profundidad. Un diseño IPC común puede tener una longitud de aproximadamente 1.5 cm, un grosor de 350  $\mu$ m y un diámetro interior de 3 mm. Es probable que una a cuatro longitudes aborde la diversidad anatómica de la población de pacientes. Los datos de imágenes pueden ayudar a seleccionar o ajustar el diseño de los IPC utilizados para un paciente. Cuando se utilizan IPC para la estimulación selectiva de las ramas nerviosas PTN, la forma y el tamaño PTN pueden estar relacionados con la ubicación del objetivo. Se puede usar más de un objetivo durante la terapia. Para las ramas del nervio SAFN, que tienden a correr superficialmente, es probable que uno o dos tamaños de IPC sean suficientes.

Además de las realizaciones mostradas, debe entenderse que un IPC se puede realizar como una varilla conductora, un cilindro, una lámina o un hilo ancho (por ejemplo, de 2 a 4 mm) tal como una sutura de cable flexible conductora asegurada al tejido cerca de un nervio objetivo, un malla, un gel conductor biocompatible que es capaz de mantener su forma (tal como un gel conductor, una composición flexible, orgánica, de polímeros conductores estampados en rebanadas de hidrogel que pueden implantarse quirúrgicamente cerca del nervio objetivo o en un receptáculo que tiene un bolsillo para aceptar el gel), una pluralidad de partículas conductoras (que se pueden inyectar en el nervio objetivo, tejido alrededor del nervio objetivo), micro o nano materiales adecuados que permiten biocompatibilidad y conductividad adecuada, así como diferentes tipos de conductores electrodos de manguito nervioso.

La Fig. 29a muestra dos IPC en ubicaciones relativas a un objetivo 12 de nervio ubicado arbitrariamente perpendicularmente a las longitudes de IPC. El primer IPC 500a tiene una primera longitud que es diferente de 500b para permitir que diferentes estimuladores externos estimulen diferencialmente las 2 porciones del objetivo durante la estimulación. La Fig. 29b muestra un IPC 500c fabricado de tal manera que se enrolla en un cilindro hueco en reposo y seleccionado en tamaño para que el diámetro interior sea igual o un poco mayor que el diámetro del nervio 12. Esta propiedad de autodimensionamiento proporcionó una interfaz íntima entre el IPC y el nervio, y también evita la compresión del nervio por parte del IPC después del implante (por ejemplo, debido a la hinchazón).

La Fig. 30a muestra una realización de un IPC implantado con una porción 514 conductora alineada cerca de un nervio 12a objetivo y una porción 516, no conductora que se puede realizar mediante un recubrimiento que impide la mejora eléctrica del campo de estimulación, cerca de un nervio 12b no objetivo y el estimulador se encuentra fuera del tamaño de la página (es decir, la figura es una vista de tamaño). Alternativamente, también se puede realizar una porción no conductora mediante un recubrimiento que solo resida en la parte inferior del IPC (y el estimulador se encuentra en la parte superior de la página). En el caso de que el IPC esté situado entre dos nervios donde uno es el objetivo 12a, y el otro es el nervio 12b adyacente no objetivo, entonces el blindaje parcial puede prevenir o disuadir que el nervio no objetivo sea efectuado por el eTENS. En consecuencia, un estimulador situado en la parte superior de la página, o colocado en el ángulo del espectador que mira dentro de la página, preferiblemente proporcionaría estimulación al nervio 12a, objetivo mientras que la porción 516 no conductora aislaría el campo del área 12b de tejido no objetivo. La porción no conductora



también puede ser más larga que la porción conductora. Se puede proporcionar al menos un elemento 517 de seguridad tal como un orificio de sutura en el IPC para permitir que el IPC se fije al tejido en el área del nervio. El extremo terminal del componente 514 conductor se ha redondeado para aumentar la posibilidad de alineación de los bordes con un estimulador de superficie, en el que la alineación constituye una porción de la superposición de los dos bordes.

La Fig. 30b muestra una realización de un IPC con al menos una primera porción 519 y una segunda porción 520 de diferentes longitudes que son conductoras. Este diseño puede aumentar la posibilidad de una estimulación mejorada de un nervio objetivo aumentando la posibilidad de que el estimulador se alinee aproximadamente con al menos un borde de las porciones 519, 520 conductoras del IPC. El elemento 521 conductor puede servir para conectar eléctricamente las dos porciones 519, 520 que están adyacentes al nervio y proporcionar una mejora adicional en relación con cuando no se proporciona el elemento.

En una realización, un sistema de enrutador de estímulo (SRS, desarrollado en la Universidad de Alberta) es otro ejemplo de un dispositivo implantado que logra un medio mínimamente invasivo de activar eléctricamente el sistema nervioso periférico. El SRS consta de un disco 515 de metal (denominado "terminal de captación") que está físicamente conectado a través de cables 524 conductores dirigidos a un electrodo 526 nervioso implantado. El terminal de captación se coloca quirúrgicamente justo debajo de la superficie de la piel y 'captura y redirige' los impulsos eléctricos aplicados por un electrodo externo aplicado por vía cutánea. Así, el electrodo nervioso se alimenta mediante un mecanismo de acoplamiento transcutáneo. El sistema se encuentra actualmente en pruebas de viabilidad clínica. Este sistema es esencialmente idéntico a los sistemas de estimulación nerviosa convencionales, excepto por la ausencia de un generador de impulsos implantado. En lugar de una fuente eléctrica implantada, este enfoque utiliza un dispositivo de estimulación externa y al menos una terminal de captación subcutánea, que resuelve el problema de potencia/control a costa de otros posibles problemas relacionados con el uso a largo plazo del SRS. Además, la eficacia del sistema SRS puede verse comprometida por un diseño no óptimo de su mecanismo de acoplamiento de electrodo de superficie + terminal de captación. Los métodos y sistemas de la presente invención pueden usarse posiblemente para mejorar el sistema SRS si el electrodo captador está configurado de acuerdo con los principios divulgados aquí con respecto al emparejamiento de longitudes, distancias y bordes.

La Fig. 30c muestra una realización de un IPC en el que un primer componente 515 conductor está unido por un elemento 524 conductor flexible a un electrodo 526 ubicado lejos del primer componente conductor. En un caso, el primer componente 515 conductor sirve como un electrodo de "captación" que luego puede transmitir energía eléctrica a una ubicación más distal. Si el primer elemento 515 conductor o electrodo 526 está ubicado directamente debajo de la piel, entonces esta realización puede aproximarse a un sistema SRS. Sin embargo, a medida que el electrodo 515 de captación se aleja de la piel, se pueden utilizar los principios y directrices de la invención divulgada relacionada con eTENS para emparejar el IPC con el estimulador de manera más eficiente. Por ejemplo, se ha divulgado alinear los bordes de un estimulador con el componente 515 conductor o el electrodo 526, o modificar la forma de un estimulador y un componente 515 conductor emparejado y de acuerdo con la distancia entre los dos componentes del sistema, así como otros factores. Siguiendo los principios de la invención, la distancia entre el estimulador y el componente 515 conductor del SRS puede hacerse mayor de lo que se entendía previamente mientras se proporciona suficiente estimulación del tejido objetivo para lograr la terapia.

La Fig. 30d muestra una realización del IPC en la que hay varias porciones con un atributo 518a, 518b, 518c particular (por ejemplo, el atributo puede ser eléctricamente conductor) que están intercaladas por porciones sin ese atributo 522a, 522b (es decir, no eléctricamente conductoras). Este diseño se puede utilizar para estimular diferentes porciones de un nervio o para aumentar la probabilidad de que al menos un borde estimulador se alinee con un borde de una porción conductora para aumentar el acoplamiento de acuerdo con los principios de la presente invención. En lugar de porciones conductoras y no conductoras, el atributo particular puede ser sónicamente resonante a la energía proporcionada por, por ejemplo, un transductor ultrasónico (las porciones resonantes pueden absorber más energía cuando son impulsadas a una frecuencia que coincide con una frecuencia natural, o armónica, de vibración de la energía del estimulador). En una realización, dado que la resonancia acústica es una forma de resonancia mecánica, entonces se puede usar cualquier fuente estimuladora que produzca energía de una frecuencia que coincida con la frecuencia natural de la porción IPC con ese atributo 518a, 518b, 518c particular. En una realización, la porción resonante del IPC puede ser una barra sólida o hueca que resuena a una frecuencia o armónico de una señal de estimulación proporcionada por el estimulador. En una realización, una porción con un atributo 518a, 518b, 518c particular está configurada para reflejar o absorber luz para mejorar la estimulación del tejido adyacente cuando un estimulador externo proporciona luz o energía láser. Por ejemplo, las porciones pueden ser reflectantes y pueden tener un ángulo tal que la energía luminosa enviada desde un transmisor sea reflejada por las porciones sobre un área específica de tejido que se va a estimular. Además, se puede usar un tubo o manguito nervioso creado a partir de un material no conductor, o que tenga al menos una porción compuesta por este, para aislar los nervios no objetivo de los campos eléctricos, mientras que un IPC conductor se usa para aumentar la respuesta del nervio objetivo a la estimulación. En una realización, IPC se puede configurar con porciones de

anclaje no conductoras (por ejemplo, "aletas protectoras") desplegadas durante la implantación para proteger tejido no objetivo de la estimulación. El sustrato 516, no conductor que rodea los otros componentes del IPC, puede estar formado por un anillo exterior que otorga rigidez adicional al IPC para que mantenga su forma si se dobla, o para resistir la flexión y puede desplegarse circunferencialmente o también puede existir a lo largo de una porción de un lado, superior o inferior del IPC.

La Fig. 31 muestra una realización transvascular del sistema eTENS, donde se implanta un IPC 10 alrededor de un nervio 12 periférico (por ejemplo, nervio vago o nervio renal). Un electrodo 533 de estimulación nerviosa se inserta y se guía a través de un vaso 534 sanguíneo de manera que esté muy cerca y alineado correctamente con el IPC 10. Se pueden administrar estímulos eléctricos desde contactos de electrodos 531 y/o 536 activos. El electrodo 533 puede ser un electrodo de tipo conductor o puede fabricarse de forma similar a una malla extensible vascular para su despliegue en el vaso. Además, el electrodo 533 se puede alimentar directamente a través de un cable 545, conductor o puede tener circuitos asociados y recibir alimentación de forma inalámbrica (por ejemplo, señal de RF). Esta realización permitirá la activación eléctrica selectiva de un nervio 12 objetivo.

La Fig. 32 muestra dos conjuntos de estimuladores 528a-c y 529a-b de superficie. Los estimuladores están ubicados en la espalda de un paciente y al menos un estimulador está emparejado con un IPC implantado ubicado cerca de un nervio espinal. Al activar estimuladores 528a y 529a desechables o reutilizables, la señal de estimulación puede ser modulada por al menos IPC ubicado dentro del paciente. Se pueden proporcionar diversos patrones espaciales de estimulación mediante un dispositivo 50, que se puede conectar a los estimuladores y que se puede controlar para estimular combinaciones de los estimuladores para proporcionar estimulación a un nervio adyacente al IPC. En una realización, mediante la activación de pares seleccionados de estimuladores del conjunto, tales como 528a y 529a y luego 528a y el elemento conductor superior del estimulador 529b, las señales de estimulación pueden seguir diferentes vías cuando se proporciona estimulación a al menos un IPC en un paciente. Esto aumenta la posibilidad de mejorar la alineación entre los bordes de al menos un estimulador y un extremo del IPC. Hay dos elementos conductores del estimulador 529b, que residen dentro de una sola estructura de respaldo de soporte no conductor y están separados por una distancia "w", que puede estar relacionada con la longitud o el ancho de un IPC. En la realización de Fig. 32, cada uno de los estimuladores se puede conectar a un dispositivo 50/400 que sea capaz de activar de forma independiente los estimuladores para proporcionar patrones de estimulación espaciales o espaciales temporales de acuerdo con un protocolo de terapia almacenado en el dispositivo, o que pueda ser controlado por el paciente mediante controles manuales para activar selectivamente cada estimulador. En la figura se muestra un IPC que se implanta en un paciente al final de la flecha en el punto "z". El IPC podría implantarse cerca de una raíz nerviosa espinal que se va a estimular, y el IPC contiene una malla 650 conductora, rodeada por una estructura 652 de soporte no conductora que tiene una cresta 654 relativamente más rígida que ayuda a mantener la forma del IPC.

#### Aplicaciones clínicas

La presente invención se puede aplicar en numerosas terapias que utilizan cualquier forma de estimulación tisular. Los métodos y sistemas mejorados de estimulación nerviosa transcutánea de la presente invención pueden usarse para la terapia de neuromodulación. Una realización implica la estimulación eléctrica de los nervios periféricos que están situados relativamente cerca de la superficie de la piel. Algunos ejemplos de objetivos anatómicos adecuados incluyen el nervio occipital, el nervio vago, el nervio laríngeo recurrente, los nervios espinales sacros, el nervio pudendo, el nervio tibial posterior y nervios torácicos/lumbares (espalda baja). Se pueden usar uno o más objetivos nerviosos para tratar el dolor agudo/crónico, la disfunción urinaria/fecal inferior, la epilepsia, la depresión, la disfasia y otros trastornos como es bien conocido. En algunas de estas realizaciones terapéuticas, se puede usar un dispositivo implantable para proporcionar o complementar los efectos terapéuticos proporcionados por la terapia de estimulación eléctrica. Por ejemplo, la terapia OAB se puede lograr mediante un sistema implantado que estimula el nervio sacro y un sistema mejorado de estimulación nerviosa que estimula el PTN.

El sistema mejorado de estimulación nerviosa también se puede usar para tratar pacientes que no responden a la terapia con medicamentos o a la terapia de estimulación transcutánea convencional. También se puede usar en combinación con la terapia con medicamentos para mejorar la terapia o para mejorar la capacidad de respuesta de los pacientes refractarios.

Las realizaciones de la presente divulgación pueden ser para uso con pacientes que tienen condiciones específicas que son moduladas por estimulación eléctrica. Las realizaciones pueden usarse con cualquier paciente que desee la modulación nerviosa del cerebro o el cuerpo. Además del uso en pacientes con apnea obstructiva del sueño, migraña, dolores de cabeza, hipotensión, hipertensión, adicción, trastornos alimentarios, etc., las realizaciones pueden usarse para proporcionar tratamiento en muchas otras áreas. La aplicación puede incluir, pero no limitarse a: estimulación cerebral (por ejemplo, tratamiento de Parkinson y depresión); estimulación de los músculos del estómago (por ejemplo, estimulación gástrica); tratamiento de la obesidad; dolor de espalda; incontinencia; vejiga hiperactiva; dolor menstrual, y/o cualquier otra condición que pueda

verse afectada por la modulación tisular.

Las realizaciones de la invención divulgada se pueden usar en terapias de rehabilitación, tales como estimulación eléctrica funcional (por ejemplo, lesión crónica de la médula espinal o accidente cerebrovascular), que se usan para restaurar la función perdida o deteriorada. Los ejemplos incluyen estrategias de rehabilitación que implican la modulación eléctrica de la función de las extremidades superiores e inferiores, la estabilidad del tronco y la deglución. Por ejemplo, en la disfagia, los IPC de la presente invención podrían usarse para prevenir la aspiración al permitir que un estimulador externo estimule los músculos de una manera selectiva y dirigida.

La invención divulgada también se puede utilizar para mejorar la terapia convencional de estimulación cerebral y estimulación cerebral profunda (DBS). Una realización implica una terapia que se mejora implantando quirúrgicamente uno o más IPC en el tejido objetivo en proximidad física a un electrodo DBS implantado. El IPC se implanta en una ubicación objetivo para permitir la activación eléctrica adecuada de un área objetivo que se considera difícil de activar selectivamente por el electrodo DBS implantado originalmente. La invención disminuye el efecto de cualquier colocación subóptima o migración de un electrodo DBS. Es menos probable que el IPC migre porque no está conectado a un generador de impulsos. El IPC se puede utilizar con un estimulador DBS que funcione de cualquier forma (por ejemplo, modo bipolar o modo unipolar). En el caso del modo bipolar, la longitud del IPC es preferiblemente la misma que la distancia entre los contactos DBS activos. En el caso de estimulación monopolar, las dimensiones del IPC (por ejemplo, longitud y grosor) pueden definirse en función de la distancia entre el electrodo DBS y el IPC. Este novedoso sistema y método puede compensar la mala colocación de los electrodos que, alternativamente, puede requerir mayores amplitudes de estimulación y/o anchos de pulso más largos. Una ventaja es el reemplazo de batería menos frecuente y también disuadir a la habituación. La amplitud de estimulación reducida también puede disminuir los efectos secundarios provocados por la estimulación y la estimulación del tejido no objetivo.

#### Modulación de la administración de medicamentos

Los métodos y sistemas de la presente invención se pueden usar además de, o como una alternativa a, otros sistemas de administración de medicamentos de la técnica anterior, tal como para transportar portadores de medicamentos a través de la barrera cutánea y se pueden usar con microagujas o infusión subcutánea de medicamentos para guiar los medicamentos a un tejido objetivo a lo largo de una vía prevista.

En consecuencia, en una realización puede seleccionarse un paciente que está experimentando una condición, síntoma o estado por el cual el paciente desea recibir tratamiento. Se selecciona un régimen de medicamentos apropiado (por ejemplo, dosificación, área de administración, etc.) para la administración del medicamento a un tejido objetivo. Al menos un IPC se sitúa quirúrgicamente en un área objetivo de modo que el tejido objetivo, relacionado con la modulación de la condición, esté adyacente al IPC. Un medicamento se introduce en el paciente mediante diversos métodos, incluyendo la inyección de nanopartículas. Se puede colocar al menos un estimulador en el exterior del paciente para proporcionar estimulación al tejido adyacente a al menos un IPC. La estimulación puede proporcionarse de acuerdo con un régimen de estimulación que proporciona la terapia. Los resultados se evalúan y la terapia se ajusta si es necesario.

En una realización que se muestra en la Fig. 23a, se colocan dos estimuladores 122c, d de modo que el tejido resida entre los estimuladores. El campo 230a eléctrico sin forma que surge será más ancho que los estimuladores y puede estar conformado por las impedancias heterogéneas y no lineales del tejido intermedio, incluyendo el tejido de la piel. Mediante la implantación de al menos un IPC 10a, la ruta eléctrica entre los dos estimuladores puede moldearse (por ejemplo, estrecharse). Cuando se usan múltiples IPC 10a, b, c, estos pueden servir para formar una vía 236, conductora que tiene un campo 230b eléctrico con forma que está más polarizado a lo largo de la vía y puede ser más estrecho que el campo sin forma. En una realización, un estimulador puede ser subcutáneo externo, percutáneo o implantado, y el <sup>segundo</sup> estimulador (puede ser del mismo tipo o de otro tipo). La Fig. 23b muestra una segunda realización que usa IPC y compara un campo sin forma (parte superior izquierda de la figura) y un campo con forma (parte superior derecha de la figura). Como se muestra, un medicamento 234 introducido en el tejido del paciente puede seguir un campo más amplio que un paciente que también tiene implantado al menos un IPC 10 (en la figura hay 3). Cuando se proporciona estimulación, el medicamento, en la condición de IPC, se guía en su difusión a lo largo del campo eléctrico moldeado hasta el objetivo 232 para proporcionar un suministro de medicamento más dirigido. La parte inferior de la figura muestra un estimulador monopolar 122d y dos IPC configurados para guiar un medicamento 234 a un objetivo 232, el electrodo de retorno está ubicado distalmente. En una realización, el medicamento puede estar contenido en nanopartículas que tienen polaridad.

#### Descripción Adicional de la Invención

Con respecto al tratamiento provisto por estimulación nerviosa selectiva IPC, un paciente puede ser seleccionado con una afección médica seleccionada del grupo de, por ejemplo, dolor, trastornos del movimiento, epilepsia, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades autoinmunes, trastornos del sueño,

trastornos autonómicos, dolor, estados metabólicos anormales, trastornos del sistema muscular, trastornos cardiovasculares, trastornos pulmonares, trastornos inflamatorios y trastornos neuropsiquiátricos. Sin embargo, como es evidente, un enfoque terapéutico principal es el tratamiento de la vejiga urinaria y los trastornos de vaciado.

5

La presente invención enseña un sistema y un método que puede usarse para proporcionar un tratamiento a largo plazo de la disfunción urinaria inferior relacionada con la vejiga hiperactiva (OAB), la retención urinaria (UR) y la hipoactividad del detrusor (DU). Diversos síntomas que pueden tratarse relacionados, por ejemplo, con la urgencia urinaria tal como la imposibilidad de posponer la necesidad de orinar; frecuencia de micción, tal como la necesidad de orinar al menos ocho veces al día; incontinencia de urgencia, tal como pérdida de orina cuando uno tiene ganas de orinar. Un sustrato biológico primario dirigido a modular la función urinaria es el nervio safeno, que es una rama cutánea del nervio femoral que inerva la extremidad inferior. Primero se describirán las características específicas de los reflejos vesicales que no han sido reportadas previamente por otros y que instruirán los métodos por los cuales se puede implementar la terapia de OAB. Posteriormente, se divulgarán múltiples realizaciones de sistemas de neuromodulación que pueden permitir a los médicos proporcionar resultados terapéuticos efectivos a largo plazo.

10

15

El tratamiento de la "vejiga hiperactiva" (OAB), también puede referirse al tratamiento de condiciones de incontinencia urinaria, alta frecuencia urinaria y condiciones de retención urinaria, estreñimiento, problemas urinarios, y/o diversos trastornos de vaciado provocados por daños en los nervios. Otros trastornos que pueden tratarse son la incontinencia, el dolor urinario, la disfunción eréctil, el estreñimiento idiopático (como se puede lograr disminuyendo el tiempo dedicado a las evacuaciones intestinales y el esfuerzo forzado, aumentando la frecuencia de la defecación), cistitis intersticial, alta o baja frecuencia de vaciado o síntomas asociados, síntomas de presión/dolor vesical/pélvico (y puede lograrse en combinación con estimulación del nervio prudenial), incontinencia urinaria de urgencia y/o hiperreflexia del detrusor. La regularidad urinaria también puede conducir a un aumento del deseo sexual. El tratamiento de la vejiga hiperactiva también se puede utilizar para referirse a la estimulación que modula la contracción dentro de objetivos como el suelo pélvico o el "diafragma pélvico". Con el tiempo, la terapia puede causar contracciones que restauran la fuerza de los órganos y músculos dentro de este sistema, lo que puede ser un objetivo de la terapia. La modulación inducida por estimulación del piso pélvico, el esfínter u otros objetivos puede aliviar o eliminar muchos síntomas de trastornos urinarios/fecales. El tratamiento de la vejiga hiperactiva puede incluir el tratamiento de los trastornos del suelo pélvico, tal como el trastorno intestinal, incluyendo la incontinencia fecal y similares, y en lugar de la actividad de la vejiga, la modulación busca modular la actividad intestinal o los músculos o tejidos relacionados con el control del movimiento fecal, la micción y la contención.

20

25

30

35

Las Figs.13a-c muestran que, en la población de muestra, el PTN y las ramas nerviosas MPN, LPN pueden generar diferentes respuestas que contribuyen a las diferencias observadas en los datos de respuesta promedio. El PTN, MPN y LPN muestran cambios únicos dependientes de la frecuencia en la actividad vesical aguda en relación con la línea base. Las Figs. 14a-c y 14 d-f, muestran que este efecto se extiende también a las respuestas prolongadas. Además, para la respuesta aguda, el MPN parece ser el mejor objetivo, mientras que, para la respuesta prolongada, el LPN es la mejor. Esto sugiere que el mejor objetivo para sofocar los síntomas relacionados con la urgencia de los síntomas en el momento de la estimulación puede ser diferente del objetivo del tratamiento durante la noche, que debería seguir hasta el día siguiente, incluso si no se proporciona estimulación.

40

45

Además, una realización de la invención se basa en una vía refleja inhibitoria de la vejiga recientemente descubierta que produce resultados que son únicos de los obtenidos con, por ejemplo, estimulación del nervio tibial posterior, estimulación del nervio pudendo y estimulación del nervio espinal sacro. Esto puede involucrar la estimulación eléctrica del nervio safeno (SAFN) en un sitio ubicado dentro de la parte inferior de la pierna. En contraste con la técnica anterior, esto implica la modulación de los nervios sensoriales que se derivan anatómicamente del nervio femoral y se distribuyen principalmente proximalmente dentro de la médula espinal lumbar (raíces nerviosas L2 - L4). Antes de los resultados proporcionados en el presente documento, no se sabía ni se anticipaba que la estimulación con SAFN provocaría tal respuesta. De hecho, es una práctica común estimular el PTN por vía percutánea, ignorando el SAFN, aunque este último sirve como un objetivo más fácil en algunos pacientes y situaciones. Los nuevos datos divulgados aquí también respaldan que la neuromodulación sacra lumbar (entre L2 y L4), en o cerca del foramen asociado, puede modular de manera sólida la función de la vejiga de una manera que puede ser sensible a las características de la señal de estimulación, incluyendo la frecuencia y la amplitud, y que puede ser más robusto que los sitios sacros S2-S4 actualmente utilizados, siendo S3 el más común.

50

55

60

Los reflejos vesicales provocados por la estimulación con SAFN se demostraron usando el mismo modelo de vejiga de rata anestesiada que se usó para obtener los datos de las Figs. 13 y 14, y se revisó en el estudio publicado recientemente para la estimulación de PTN (Kovacevic y Yoo, 2015). Se implantó un electrodo de manguito nervioso bipolar estimulante alrededor del SAFN, que se aisló quirúrgicamente justo debajo del nivel de la rodilla. La vejiga se instrumentó quirúrgicamente con un catéter PE50 y se infundió continuamente (velocidad = 0.08 - 0.12 ml/min) con solución salina. Los cambios en las respuestas vesicales agudas (durante

65

10 minutos de estimulación con SAFN) y prolongadas (10 minutos después de la estimulación con SAFN) se compararon con una condición de línea base (10 minutos de duración, antes de la estimulación con SAFN).

Las Figs. 34-38 muestran datos obtenidos utilizando impulsos de estimulación monofásicos aplicados a una amplitud de 25  $\mu$ A, 200  $\mu$ s de ancho de pulso y frecuencias de estimulación entre 2 Hz y 50 Hz. Los diferentes ensayos de frecuencia de estimulación se aplicaron en un orden aleatorio.

La Fig. 34 muestra un ejemplo típico de inhibición de la vejiga provocada en respuesta a 10 minutos de estimulación SAFN. En comparación con la línea base (traza superior), hay una marcada disminución en la tasa de contracción de la vejiga durante y después de la estimulación con SAFN (25  $\mu$ A y 20 Hz). La fase aguda durante la estimulación (traza central), muestra un llenado vesical particularmente prolongado que comienza a los 2.5 min y finaliza aproximadamente a los 8 min. La influencia inhibitoria de la estimulación SAFN persiste después de que finaliza la estimulación y continúa en el período prolongado (traza inferior), donde continúan observándose intervalos prolongados entre contracciones, en comparación con la línea base.

La Fig. 35 muestra un ejemplo de estimulación SAFN que da como resultado una excitación refleja de la vejiga. Después de una prueba de estimulación de 10 minutos, durante la cual las contracciones de la vejiga se inhiben de forma aguda, la vejiga muestra un aumento en la actividad de la vejiga (disminución de los intervalos entre contracciones, en comparación con la línea base) indicativo de excitación.

Los datos resumidos obtenidos del estudio experimental se muestran en la Fig. 36a, b como la distribución de tres tipos de respuestas vesicales que se observaron en respuesta a la estimulación SAFN: inhibitoria (>10 % disminución de BCR), excitatoria (>10 % aumento en BCR) y neutral (< 10 % de cambio en BCR). La estimulación con SAFN aplicada a 25  $\mu$ A y 20 Hz dio como resultado una inhibición de la vejiga tanto aguda como prolongada en los 10 experimentos (es decir, tasa de respuesta del 100 %). La estimulación SAFN a 10 Hz también mostró solo inhibición en la condición aguda y respuestas predominantemente inhibitorias de la vejiga en períodos de tiempo prolongados. Aunque las tasas de respuesta de las respuestas inhibitorias vesicales agudas fueron notablemente más bajas en frecuencias por encima y por debajo del intervalo de 10-20 Hz, se observa que las respuestas inhibitorias vesicales prolongadas entre 2 Hz y 10 Hz fueron relativamente consistentes (63 % a 78 % tasas de respuesta).

Si bien los datos indican que la estimulación MPN y LPN a 10 Hz puede, respectivamente, lograr una inhibición aguda y prolongada de la vejiga en 100 % de ratas (Figs. 14b, 14f), un protocolo de solo objetivo neural/estimulación (SAFN a 20 Hz) logró una respuesta del 100 % tanto para la inhibición vesical aguda como prolongada. Además, la estimulación SAFN logró estas respuestas inhibitorias en aproximadamente 20 % de la amplitud de estimulación requerida para estimulación MPN/LPN. Esto indica que SAFN sería un buen candidato, o al menos sensible, para un protocolo de estimulación. La amplitud de señal reducida tiene los beneficios de reducir los requisitos de energía de un dispositivo implantado y el potencial de menos efectos secundarios, tal como el dolor, debido a la estimulación no intencional del tejido no objetivo.

Además de la inhibición, las respuestas excitatorias de la vejiga ocurrieron en frecuencias de estimulación por encima y por debajo del intervalo de 10 a 20 Hz en la respuesta aguda, y también a 10 Hz en la respuesta prolongada. Mientras que el reflejo vesical excitatorio se observó en 13% a 29% de los experimentos (para índices de estimulación de 5 a 50 Hz), la estimulación de 2 Hz mostró una incidencia del 38% en la respuesta aguda. El reflejo de excitación vesical de 2 Hz sugiere un tratamiento potencial para los trastornos de la micción, tal como UR y/o DU, por lo que un protocolo de estimulación de un sistema de neuroestimulación utiliza este intervalo de frecuencia (por ejemplo, +/-1 Hz) para al menos un objetivo SAFN para producir excitación de la vejiga. Este reflejo también se observó en respuesta a la estimulación de 2 Hz del LPN. La excitación posterior a la estimulación también fue provocada por la estimulación eléctrica del PTN, MPN en las Figs. 13a-13c. Además, un protocolo de estimulación de un sistema de neuroestimulación puede usar una estimulación de frecuencia más alta en el intervalo de 50 Hz, o superior, para al menos uno de los PTN, LPN o SAFN para producir una respuesta excitatoria de la vejiga. Los estímulos en el intervalo de 2 Hz y 50 Hz podrían usarse para LPN y SAFN, y los parámetros del sitio y de la señal de estimulación que provocan la mayor respuesta excitatoria aguda y/o prolongada pueden seleccionarse para la terapia subsiguiente en el tratamiento de UR/DU. Además de estos objetivos periféricos, se pueden seleccionar una o más de sus raíces nerviosas espinales correspondientes para que sean objetivos de terapia que se activan mediante un protocolo de estimulación de un sistema de estimulación espinal durante el tratamiento.

La Fig. 37 muestra un resumen de la disminución porcentual media en BCR (inhibición de la vejiga tanto aguda como prolongada) promediada durante 10 experimentos en función de la tasa de frecuencia de estimulación y no incluye (en el cálculo medio) ninguna respuesta que aumente BCR. A pesar de las diferentes tasas de respuesta "inhibidora" a la estimulación SAFN que se muestran en las Figs. 36a, b, se encontró que las magnitudes de las respuestas inhibitorias (para estimulaciones que provocaron disminuciones en BCR) son sólidas en todas las frecuencias. Este hallazgo sugiere que existen otros parámetros de estimulación efectivos disponibles para los pacientes que pueden no tolerar o responder a la estimulación SAFN de 20 Hz. Como sugieren las tasas de respuesta prolongada en la Fig. 36b, es posible que entre 43% y 78% de una población

humana también responda bien (>10% reducción en BRC) a frecuencias distintas de 20 Hz.

Un examen similar de las respuestas de excitación de la vejiga de la Fig. 38 muestra que la magnitud del aumento de la actividad de la vejiga (aumento en la tasa de contracción de la vejiga) también es sólida en una pequeña porción de pacientes, particularmente a frecuencias de estimulación más bajas (2 Hz y 5 Hz). La observación de una respuesta excitatoria aguda (por ejemplo, 2 Hz a 25  $\mu$ A) provocada por la estimulación SAFN sugiere el uso clínico de esta señal/objetivo de estimulación para proporcionar, al menos a algunas personas, un método rápido (bajo demanda o en respuesta a un evento detectado) para iniciar y/o mantener una micción vesical, tal que se logre un volumen vesical residual suficientemente bajo (por ejemplo, menos de 50 ml). En una realización, este reflejo de excitación de la vejiga se puede inducir mediante la estimulación proporcionada por un protocolo de estimulación para reducir el tiempo que necesita un paciente con UR o DU para completar el proceso de vaciado de la vejiga (por ejemplo, < 1 - 2 min de duración). Por ejemplo, los objetivos nerviosos y las señales de estimulación se seleccionan en los protocolos de estimulación para proporcionar una terapia de rehabilitación destinada a restablecer la actividad normal en el sistema de la vejiga con el tiempo. En otro ejemplo, al lograr un vaciado de la vejiga más eficiente, el paciente puede reducir la duración, la amplitud o la provisión de la estimulación inhibitoria que se necesita posteriormente para el próximo ciclo urinario.

Los datos en las Figs. 36a, b indican que hay algunas ratas (y posiblemente pacientes humanos) que responden de manera diferente (responden menos) a frecuencias fuera del intervalo de 10-20 Hz, en comparación con frecuencias dentro de ese intervalo. Si no se deben usar 20 Hz en un paciente en particular en el sitio SAFN, por cualquier motivo, entonces, como lo respaldan los datos de Fig. 37, la estimulación puede lograr los mismos resultados terapéuticos que aquellos que responden en 10-20 Hz. En consecuencia, estas frecuencias se pueden definir como un protocolo de estimulación de respaldo para algunos pacientes que no responden a 10-20 Hz.

Aunque la estimulación SAFN logró una fuerte inhibición de la vejiga a amplitudes de estimulación muy bajas (25  $\mu$ A, cerca del umbral sensorial), también se investigó el efecto de aumentar la amplitud de estimulación a 10 Hz. La Fig. 39, muestra una inhibición vesical muy fuerte tanto durante como después de la estimulación SAFN (amplitud = 50  $\mu$ A). En este ejemplo, cualquier actividad de la vejiga en curso durante la estimulación SAFN (actividad dentro de un círculo en el trazo central) desaparece después de aproximadamente 5 minutos de estimulación. Más allá de este punto de tiempo, la vejiga se llena con una distensibilidad muy alta, como lo demuestra la presión vesical de línea base elevada continua, mientras que la solución salina infundida en la vejiga se filtra pasivamente a través del meato uretral en forma de gotas aleatorias. Como se muestra en la Fig. 39 (panel inferior), este estado de atonía de la vejiga (es decir, hipoactividad) persiste mucho más allá de los 10 minutos de duración de la estimulación SAFN.

La Fig. 40 muestra la incidencia de inhibición evocada por la estimulación SAFN y muestra que el aumento de la amplitud de la estimulación, mientras se mantiene la frecuencia a 10 Hz, da como resultado un aumento en el número de ratas que logran una inhibición aguda de la vejiga (panel superior). En comparación con la tasa de respuesta del 90 % exhibida por SAFN a 25  $\mu$ A, todas las ratas responden a la estimulación de 10 Hz cuando la amplitud aumenta a 100  $\mu$ A (es decir, tasa de respuesta del 100%). Estos datos sugieren que, además de la estimulación SAFN de 20 Hz a 25  $\mu$ A, la estimulación SAFN de mayor amplitud a 10 Hz también puede proporcionar un medio confiable para inhibir rápidamente la vejiga urinaria: una mayor amplitud de estimulación puede cambiar la respuesta de la vejiga provocada por una frecuencia de estimulación seleccionada. El aumento de la amplitud de la estimulación también afectó la respuesta prolongada evocada por la estimulación SAFN a 10 Hz. Como se muestra en el panel inferior, los ensayos de estimulación aplicados a mayores amplitudes de estimulación dieron como resultado la pérdida de cualquier excitación posterior al estímulo de la función de la vejiga. Por último, se observó un aumento marginal en la tasa de respuesta inhibitoria de la vejiga entre amplitudes de estimulación de 25  $\mu$ A y 50  $\mu$ A: la tasa de respuesta aumentó de 77 % a 80 % (aunque es probable que esto sea ruido).

Es más probable que una mayor amplitud de la señal de estimulación cause efectos secundarios no deseados, tal como dolor o estimulación de los nervios adyacentes. Sin embargo, los resultados sugieren que la amplitud puede usarse como parte de un protocolo de estimulación para modular la cantidad de excitación o inhibición de la actividad de la vejiga que resulta de la estimulación. Para una frecuencia de estimulación dada, el aumento de la amplitud de la estimulación puede hacer que el estado funcional de la vejiga urinaria cambie, por ejemplo, de excitatorio a inhibitorio.

La evidencia fisiológica de una respuesta vesical excitatoria aguda de la vejiga (o al menos un aumento de BCR) provocada, por ejemplo, por estimulación SAFN de 2 Hz respalda una realización de un sistema de neuroestimulación con un protocolo de estimulación para ayudar a proporcionar un vaciado vesical agudo en pacientes diagnosticado con UR o DU. Un paciente podría seleccionar un programa de estimulación para iniciar un protocolo de "evacuación de la vejiga", ya sea antes (por ejemplo, varios minutos) o al comienzo de una micción. Preferiblemente, esta terapia aguda podría administrarse mediante eTENS o un dispositivo de estimulación nerviosa completamente implantado.

Por el contrario, la evidencia de una respuesta vesical inhibidora de la vejiga aguda provocada, por ejemplo, por estimulación SAFN de 10 Hz (véanse las Fig. 36a y Fig. 38) sugiere una realización en la que un sistema de neuroestimulación utiliza un protocolo de estimulación para la mejora inmediata de los síntomas OAB. Esto podría beneficiar a los pacientes con un inicio repentino de urgencia urinaria fuerte que podría resultar en un episodio de incontinencia. eTENS es muy adecuado para la terapia PTN y quizás incluso mejor para la estimulación SAFN, que tiene ramas superficiales, más superficiales a la piel del paciente.

En la Fig. 41 se presenta un examen más detallado de la magnitud de los cambios en la función de la vejiga. El panel superior muestra que la magnitud de las respuestas inhibitoras vesicales agudas no cambió mucho con el aumento de la amplitud de la estimulación. Sin embargo, la respuesta inhibidora de la vejiga prolongada mostró un aumento notable en la respuesta inhibidora de la vejiga para las dos amplitudes más altas. El panel inferior de la Fig. 41 refleja los hallazgos de la Fig. 40, donde el aumento de la amplitud de la estimulación SAFN anula la respuesta excitatoria de la vejiga.

Los datos presentados en las Fig. 40 y Fig. 41, tomados en conjunto, proporcionan evidencia de que el aumento de la amplitud de estimulación de la estimulación SAFN (1) mejora la tasa de respuesta del reflejo inhibitor vesical agudo (100 % a 100  $\mu$ A), y (2) aumenta la magnitud del reflejo inhibitor vesical prolongado (aumento del 87% entre 25  $\mu$ A y 50  $\mu$ A). Estos resultados respaldan que, además de la frecuencia de estimulación, como se muestra en la Fig. 35 a la Fig. 39, la amplitud del impulso también se puede ajustar para el protocolo de estimulación para lograr un tratamiento efectivo OAB. La selección o el ajuste de la amplitud de la señal de estimulación puede servir para cambiar el efecto de la terapia de inhibidor a excitador y/o proporcionar diferentes cantidades de modulación de la vejiga, al menos en el caso de la estimulación SAFN.

Los resultados también sugieren que, para la estimulación de SAFN, una señal de amplitud media (o alta) puede proporcionar una mejor terapia que una señal de amplitud baja (por ejemplo, en el umbral sensorial), siempre que los pacientes la toleren bien. En una realización, la señal proporcionada por un estimulador implantado aumenta hasta que el sujeto experimenta un efecto secundario no deseado, y luego la señal se reduce un porcentaje dado, tal como 80% de la señal que produjo la sensación 9 no deseada (por ejemplo, hormigueo o dolor). En otra realización, la amplitud de la señal para la estimulación de SAFN está entre 50 y 100  $\mu$ A. Dado que el umbral puede variar significativamente de un paciente a otro, probablemente sea mejor establecer la amplitud individualmente para cada paciente. En una realización, una terapia estándar proporcionará estimulación SAFN a 20 Hz usando señales de estimulación con amplitudes que el paciente puede tolerar (comenzando en 25  $\mu$ A). La respuesta del paciente se evaluará aumentando en etapas de, por ejemplo, 10 o 25  $\mu$ A. Si un paciente no puede tolerar la estimulación SAFN de 20 Hz, o si esto no proporciona la modulación inhibitoria deseada de la actividad de la vejiga, se puede seleccionar una señal de 10 Hz. Si ni las señales de 20 Hz ni las de 10 Hz proporcionan un beneficio terapéutico después de varias sesiones, entonces se puede aumentar la amplitud de estimulación para la señal de 10 Hz, o se puede seleccionar una frecuencia de estimulación diferente, potencialmente entre 2 Hz y 50 Hz. Además, puede ser ventajoso alternar los parámetros de estimulación, incluso durante una única sesión de estimulación. Por ejemplo, es posible que algunos pacientes no puedan tolerar la estimulación de frecuencia y/o amplitud constante y, como consecuencia, se pueden seleccionar patrones de estimulación variables en el tiempo (frecuencia variable, amplitud, ancho de pulso, etc.) para mejorar la eficacia terapéutica general y el cumplimiento del paciente.

Si la estimulación SAFN no funciona, entonces una terapia alternativa puede ser más exitosa, tal como la estimulación PTN, LPN o MPN proporcionada por un estimulador implantable o un sistema eTENS. En consecuencia, en un método de tratamiento, el sitio de estimulación puede ajustarse a un nervio objetivo diferente si la estimulación del primer nervio objetivo no proporciona terapia. Además, en una realización, tanto el primer como el segundo nervio objetivo pueden estimularse simultánea o secuencialmente mediante el protocolo de estimulación. Si ninguna de estas opciones resulta efectiva, entonces el médico puede sugerir cambiar a un objetivo espinal y un período de prueba usando estimulación nerviosa espinal percutánea con cables temporales (por ejemplo, de raíces nerviosas L2-14). Si es efectivo, al paciente se le implanta quirúrgicamente un sistema de estimulación del nervio lumbar que puede, o no, también estimular una raíz sacra tal como S3.

Varias realizaciones clínicas de la invención pueden servir para proporcionar un tratamiento eficaz de OAB y sus síntomas. La terapia se puede administrar mediante estimulación nerviosa eléctrica aplicada en los sistemas nerviosos central o periférico (por ejemplo, espinal) y se puede lograr mediante un electrodo de aguja percutáneo, un generador de impulsos implantable (IPG) convencional, un BION (modelo activo o pasivo), eTENS, TENS convencional, estimulación magnética, estimulación por ultrasonidos o cualquier otro método clínicamente viable de activación neural. En una realización, la terapia puede implicar una estimulación de duración finita (por ejemplo, 30 - 60 minutos) que se repite en un programa de tiempo predeterminado (por ejemplo, diario, semanal, etc.). Según la tecnología de estimulación nerviosa utilizada para activar los objetivos, tal como los aferentes SAFN, la terapia se puede proporcionar en un entorno clínico, como un sistema en el hogar o de otra manera. Con base en los datos presentados de las Figs. 34-41, la estimulación SAFN administrada a una frecuencia de 20 Hz, duración de impulso de 200  $\mu$ s y amplitud de estimulación a

aproximadamente 1x a 2x el umbral sensorial de un sujeto (por ejemplo, 25  $\mu$ A), y por debajo de una sensación que causa incomodidad, debería proporcionar una mejor supresión de los síntomas de OAB y tasas de respuesta preferibles entre muchos pacientes. Las opciones de modificar la frecuencia de estimulación (entre 2 Hz y 50 Hz), la amplitud de estimulación e incluso el sitio de estimulación, brindan herramientas adicionales para que el médico programe un "perfil de estimulación personalizado" para un protocolo de estimulación que mejorará el cumplimiento a largo plazo de, por ejemplo, la terapia SAFN. Los cambios en la forma de onda de estimulación (por ejemplo, sinusoidal) y el ancho del impulso también pueden contribuir a lograr una terapia eficaz.

Algunos efectos secundarios, tal como los posibles problemas asociados con la parestesia -que normalmente se encuentran durante la estimulación de los nervios sensoriales- se pueden eludir mediante el uso de protocolos de estimulación con paradigmas de estimulación variables en el tiempo en el caso de SAFN y otros objetivos descritos en el presente documento. Esto puede incluir, por ejemplo, aumentos y disminuciones periódicas en la amplitud de la estimulación, el ancho del impulso, la frecuencia, la forma de onda o cualquier otro parámetro relevante. Por ejemplo, en lugar de apagar la señal de estimulación, puede reducirse en 30-50 % en términos de duración o amplitud durante un intervalo seleccionado. Estos cambios pueden ocurrir en períodos de milisegundos, segundos, minutos u horas. Además, uno o más de estos parámetros pueden variarse simultáneamente o en diferentes momentos predeterminados. Estos cambios pueden ser controlados por el protocolo de estimulación de un dispositivo 50.

En una realización, la terapia de estimulación SAFN (por ejemplo, 30 minutos de estimulación nerviosa) se puede proporcionar en momentos aleatorios a lo largo del ciclo urinario, o el médico puede prescribirla para que se administre en puntos específicos dentro del ciclo. Por ejemplo, la terapia SAFN para tratar la OAB puede ser más eficaz inmediatamente antes o después de una micción, la fase temprana del período de almacenamiento de la vejiga (hasta 50% de la capacidad de la vejiga), la última fase del período de almacenamiento de la vejiga (entre el 50% y 100% de la capacidad de la vejiga), o durante el período de vaciado. La terapia se puede proporcionar en puntos del ciclo que son identificados automáticamente por el protocolo de terapia de un dispositivo implantado o externo, o por el paciente. Por ejemplo, un paciente puede usar un dispositivo externo 72 para indicar esto a un dispositivo 110 implantado o simplemente puede operar un dispositivo neuroestimulador externo para proporcionar terapia.

#### Evaluación y Ajuste del Protocolo de Estimulación.

Los parámetros de estimulación se pueden modificar para mejorar el efecto terapéutico, la comodidad del paciente o ambos de una terapia tal como la terapia SAFN. La evaluación de la estimulación 628 representada en la Fig. 52 puede ocurrir para cambios agudos (aproximadamente durante la estimulación) o puede ocurrir para cambios prolongados "postestimulación", que pueden persistir durante minutos, horas o días después de una prueba de estimulación proporcionada al paciente. El cambio medido que se evalúa puede ser fisiológico, tal como la presión de la vejiga (obtenida por uno o más sensores 634 como se ve en la Fig. 53a) o la capacidad máxima de la vejiga, o puede evaluarse utilizando los síntomas del paciente. La evaluación puede utilizar un protocolo de estimulación que proporcione al menos dos tipos diferentes de protocolos de estimulación (por ejemplo, en 2 sitios diferentes o usando diferentes señales de estimulación) y la respuesta del paciente puede evaluarse para ajustar o seleccionar la estimulación 630 subsiguiente de la Fig. 52.

Además, con referencia a la Fig. 52, se pueden implementar 626 valores de parámetros que guían los dos protocolos de estimulación diferentes y/o evaluar 628 de forma independiente, uno para el tratamiento agudo y otro para un régimen de terapia crónica (o posterior a la estimulación prolongada). El tratamiento agudo puede ocurrir además de, o en lugar del programa de terapia implementado para la terapia crónica. Por ejemplo, MPN periódico de baja amplitud puede ser mejor para el tratamiento continuo en un paciente en particular (paradigma crónico), pero si hay un evento agudo (por ejemplo, aumento de la sensación de urgencia urinaria) y el paciente desea una terapia rápida y complementaria (por ejemplo, para obtener un mejor alivio de los síntomas), se puede seleccionar un protocolo de estimulación aguda para abordar los síntomas inmediatos.

En una realización, la evaluación puede ocurrir en un intervalo después de la implantación y se le puede pedir al paciente que beba una cantidad de agua (por ejemplo, de 2-5 vasos) que sirva como factor estresante. Luego, el paciente espera hasta que se presente una necesidad imperiosa de orinar. Un período de evaluación puede proporcionar al menos 1 señal de estimulación para al menos 2 objetivos diferentes y se le puede pedir al sujeto tanto durante la estimulación como después (efecto prolongado), que califique el "impulso subjetivo" tanto durante como después del protocolo de estimulación. Este protocolo se puede utilizar para evaluar al menos 2 sitios/señales de estimulación. En una realización de un protocolo de evaluación, la frecuencia de estimulación para un objetivo dado se incrementa de 2 Hz a 25 o 50 Hz, en etapas de 3 o 4 Hz. Cada configuración puede durar una duración determinada (tal como 1 minuto) y el sujeto puede proporcionar una indicación verbal o de otro tipo de urgencia. Esto se puede repetir para un segundo sitio candidato. Los protocolos de estimulación más efectivos identificados por estas pruebas posquirúrgicas pueden usarse posteriormente durante la terapia.



Estimulación selectiva de ramas nerviosas.

La técnica anterior no ha mostrado previamente diferencias clínicamente significativas entre la estimulación de los objetivos MPN, LPN y PTN para tratar la disfunción del tracto urinario inferior, tal como OAB. Una razón plausible para intentar estimular el LPN o el MPN, en lugar del PTN, puede ser que estos objetivos podrían disminuir los niveles de dolor o malestar de algunos sujetos al minimizar el número total de fibras PTN que contribuyen a estas sensaciones no deseadas o al evitar activación concomitante de fibras nerviosas no objetivo dentro de la región del tobillo (por ejemplo, nervio sural). Otra razón es que la activación eléctrica de las ramas PTN dentro del pie se puede lograr con TENS y, por lo tanto, podría verse como más fácil de implementar clínicamente que la estimulación percutánea PTN. Sin embargo, los datos presentados en el presente documento sugieren la ventaja clínica de que la estimulación eléctrica de estos diferentes objetivos neurales puede conducir a diferentes niveles de eficacia terapéutica en pacientes con OAB: los pacientes que son refractarios a un sitio de estimulación pueden responder de manera muy diferente a otro nervio objetivo. En consecuencia, un neuroestimulador implantable puede mejorarse permitiendo la activación selectiva de más de uno de estos objetivos neurales (PTN, LPN, MPN y SAFN). Un ejemplo es un paciente en el que la estimulación del tronco PTN no proporciona un beneficio terapéutico, mientras que una de las ramas nerviosas PTN proporciona la terapia deseada.

Los nuevos resultados que se muestran aquí respaldan que la estimulación eléctrica de los PTN, LPN, MPN y SAFN puede proporcionar de forma independiente y única (o al menos diferir en eficacia con respecto a) el control de la función vesical/continencia y, por asociación, otros objetivos funcionales dentro de las vísceras abdominales y/o pélvicas, por ejemplo, vejiga, esfínter uretral, intestinos, útero (en mujeres), recto y esfínter anal. Un sistema que proporciona estimulación nerviosa selectiva a cualquiera de estos objetivos nerviosos periféricos, o a una o más de sus raíces espinales correspondientes, puede usarse para lograr resultados terapéuticos únicos y efectivos. Además, la respuesta de la terapia puede variar en un objetivo nervioso de una manera dependiente de la frecuencia y/o dependiente de la amplitud. Además, proporcionar distintas entradas de estimulación para modular de manera diferencial e independiente al menos uno de al menos dos de estos objetivos nerviosos puede lograr resultados terapéuticos, o incluso aumentar la eficacia terapéutica de estimular eléctricamente un solo objetivo neural tal como el PTN. Administrar terapia de neuromodulación eléctrica al alternar el sitio de estimulación a lo largo del tiempo puede ofrecer ventajas tal como la disminución del riesgo de efectos de interacción (por ejemplo, como puede ocurrir cuando la estimulación neta da como resultado una disminución en la eficacia de la modulación de la vejiga en comparación con la que se obtiene cuando solo se estimula uno de los objetivos nerviosos) y la disminución de las demandas de una fuente de energía tal como una batería cuando se estimulan dos sitios simultáneamente. La alternancia de objetivos nerviosos también puede servir para disminuir el riesgo de procesos adaptativos, de habituación o compensatorios relacionados con la estimulación nerviosa a largo plazo de un solo objetivo.

Los datos presentados, por ejemplo, en las Figs. 13, 14, 36 y 38, muestran que la eficacia terapéutica obtenida mediante la estimulación de un primer objetivo nervioso de LPN, MPN, SAFN o PTN puede no ser eficaz, o puede ser menos eficaz que la estimulación de un objetivo nervioso alternativo. Los sistemas que están configurados para estimular un segundo objetivo en el caso de que un primer objetivo no cumpla un criterio de terapia pueden proporcionar un beneficio mejorado. Para evaluar los objetivos candidatos, un método puede incluir implantar 30 al menos un electrodo estimulador que estimula al menos dos de una pluralidad de objetivos nerviosos al menos uno de forma secuencial, concurrente e independiente. En una realización, un protocolo 34 de evaluación funciona usando un protocolo de evaluación, tal como estimular un primer objetivo a dos o más frecuencias o tasas, tales como 5, 10, 15, 20, 25 y 30 Hz. La terapia se puede evaluar durante la estimulación o después de un intervalo tal como minutos, días, semanas o meses después de que cada una de al menos dos de estas frecuencias se haya utilizado para proporcionar estimulación a un paciente. Además, la evaluación 34 puede repetirse para el segundo objetivo. Los resultados de estimular al menos dos objetivos pueden evaluarse luego para medidas tales como la urgencia y la frecuencia de la micción diaria. En una realización, cuando se han seleccionado las frecuencias de las señales (por ejemplo, usando los 2 protocolos y sitios que produjeron los mejores resultados para el mejor y el segundo mejor objetivo de forma independiente), se logra una etapa adicional en la que cada uno de los objetivos se estimula solo y luego ambos objetivos se estimulan en combinación. El protocolo de estimulación puede entonces proporcionar estimulación 626 nerviosa que resultó en la mayor respuesta terapéutica, ya sea en uno o ambos sitios de estimulación. Alternativamente, si solo un sitio produjo terapia, entonces no se puede usar el segundo sitio. La evaluación de la eficacia terapéutica se puede evaluar para las diferentes señales de estimulación utilizadas en los protocolos, ya sea durante la estimulación o después de la estimulación. Cuando la evaluación ocurre durante la estimulación, la evaluación puede incluir, por ejemplo, medir las calificaciones subjetivas de un sujeto o pueden ser datos detectados por un sensor. Después de la estimulación, la evaluación puede incluir datos registrados en un diario de vejiga o en una base de datos en línea.

En una realización, un sistema implantable para la estimulación de al menos una rama nerviosa de PTN puede ocurrir sin un estimulador implantado cerca de un sitio objetivo dentro del pie de un paciente que está distal al astrágalo. Aunque las ramas PTN se vuelven físicamente discretas dentro del pie distalmente, el uso de esta

- región incluso con un IPC puede ser incómodo, puede ser propenso a la migración del componente y puede aumentar el riesgo de daño y complicaciones en los componentes del sistema y el tejido circundante debido a la presión y corte. Además, la canalización de cables conductores desde un neuroestimulador ubicado cerca del tobillo hasta ubicaciones en el pie puede ser propensa a problemas tales como el desprendimiento de cables y fracturas. Acceder quirúrgicamente a cada rama del nervio PTN (por ejemplo, en el nivel de la ubicación del maléolo medial o ligeramente por debajo de él) y proporcionar una estimulación selectiva de la rama dentro de esta única área anatómica puede ser más adecuado que depender de sitios de estimulación más distales dentro del pie. Se puede acceder quirúrgicamente a las ramas PTN usando un primer manguito nervioso para estimular el LPN y un segundo manguito nervioso para estimular luego el MPN, o se pueden usar diferentes contactos de un manguito nervioso multicontacto, cable o conjunto 662 de electrodos cerca del sitio donde el PTN se divide en estas ramas. Alternativamente, un cable de electrodo configurado con al menos un "diente" o cuña eléctricamente conductora puede usarse convenientemente para estimular al menos una rama nerviosa del PTN, cuando lo implanta, por ejemplo, un neurocirujano para evitar un daño excesivo del tejido nervioso. Se pueden usar múltiples dientes para estimular selectivamente más de una rama PTN. Por ejemplo, se pueden proporcionar varios dientes utilizando dispositivos tales como el electrodo intrafascicular longitudinal (LIFE). Alternativamente, aunque más problemático (como se indicó anteriormente), también se pueden usar una o más ramas nerviosas objetivo en el propio pie para proporcionar una estimulación selectiva de la rama nerviosa PTN con al menos un estimulador implantable.
- Una de las principales ventajas de la invención es proporcionar protocolos de estimulación que se basan en la estimulación de una de las ramas del nervio PTN, en lugar del tronco completo PTN, ya que los nuevos datos de la rama nerviosa proporcionados en el presente documento mostraron que para algunos pacientes, al menos para una frecuencia y amplitud dadas (y un conjunto de 1 o más contactos de electrodos utilizados para proporcionar la estimulación a un objetivo), la estimulación selectiva de ramas nerviosas puede producir una modulación aguda o prolongada más efectiva de la actividad de la vejiga que la estimulación total del tronco de PTN. Los sistemas y métodos divulgados también pueden diseñarse para realizar protocolos de estimulación que se basan en el hallazgo de que, al menos para algunos animales, una señal de estimulación puede causar excitación o inhibición con base en al menos uno de: frecuencia de estimulación, amplitud de estimulación y objetivo nervioso. Ramas nerviosas particulares, o raíces espinales asociadas, pueden producir excitación o inhibición de la vejiga dependiendo de uno o más parámetros de estimulación. Aunque los datos divulgados en el presente documento se derivaron de la estimulación nerviosa eléctrica en sitios distales del sistema nervioso periférico, la invención también admite paradigmas de estimulación novedosos para objetivos espinales que corresponden a estas vías periféricas y que pueden producir resultados bien alineados con los que se muestran en el presente documento. Además, al igual que la estimulación LPN puede no ser eficaz en un paciente, y un objetivo diferente tal como el MPN, puede proporcionar una mejor terapia cuando se estimula selectivamente, esto puede ser cierto en las ubicaciones de estimulación espinal. Tanto para la periferia como para la espinal o para una mezcla de ambas, la terapia combinada de al menos dos objetivos puede proporcionar una mejor terapia que un solo sitio.
- Un sistema puede proporcionar estimulación independiente a al menos 2 objetivos nerviosos, aunque solo se puede confiar en uno si, después de la implantación, se encuentra que solo uno proporciona el beneficio para el paciente. En algunos casos, la estimulación combinada de LPN y MPN puede no proporcionar un beneficio terapéutico, o puede proporcionar un beneficio peor que cuando se usa la misma frecuencia de estimulación para modular ambos objetivos. En una realización, un método utilizado por un protocolo de estimulación de un neuroestimulador implantado tiene una primera etapa para proporcionar y evaluar la estimulación de un primer objetivo para derivar parámetros de estimulación exitosos (por ejemplo, frecuencia, amplitud) para producir la modulación vesical prevista. Esta etapa se repite luego para un segundo candidato objetivo. Entonces, los dos objetivos pueden usarse juntos para proporcionar una terapia mejorada. Sin embargo, la terapia también debe evaluarse cuando se combinan objetivos utilizando las señales de estimulación exitosas, para garantizar que la estimulación combinada (por ejemplo, proporcionada de forma simultánea, periódica o alternada, etc.) proporcione mejores efectos terapéuticos que la estimulación proporcionada sola. Además, en el curso de la terapia, si no se mantiene un beneficio terapéutico suficiente, entonces se puede agregar o eliminar el segundo objetivo (si ya está presente) del protocolo de estimulación.
- Los resultados presentados en el presente documento sugieren que la estimulación PTN y SAFN se relacionan con mecanismos/vías de modulación de la vejiga al menos parcialmente diferentes. Por ejemplo, las amplitudes de estimulación significativamente más bajas son efectivas para modular la actividad de la vejiga usando el SAFN en comparación con el PTN, y sus ramas sugieren un mecanismo reflejo de la vejiga diferente. Las diferencias encontradas en los sitios objetivo periféricos sugieren que las raíces nerviosas espinales correspondientes también pueden modular la actividad de la vejiga a través de diferentes sistemas reflejos centrales y periféricos. En consecuencia, L2, L3 y L4 (raíces nerviosas SAFN) pueden proporcionar entradas sensoriales diferentes del S3 comúnmente utilizado para modular la función de la vejiga. Además, esta característica puede extenderse al conjunto completo de raíces espinales, incluyendo L5 a S4 (es decir, raíces nerviosas tibiales). De ello se deduce que la estimulación de L2 y/o L3, y/o L4 en lugar de, o en combinación con, S3 u otras raíces nerviosas tibiales, puede mejorar la terapia en algunos pacientes con trastornos del suelo pélvico, tal como vejiga hiperactiva, al tratar el trastorno utilizando diferentes mecanismos. Tal

modulación puede ser sensible de manera similar a las características de la señal de estimulación -incluyendo al menos la frecuencia y la amplitud de la estimulación- que pueden proporcionar inhibición o excitación de la actividad de la vejiga. Es probable que el SAFN produzca efectos moduladores de la vejiga principalmente a través de las raíces nerviosas L3 y L4 y, en menor medida, a través de las raíces circundantes L2 y L5. Es posible que se requiera la activación eléctrica de más de una raíz nerviosa espinal para producir una eficacia terapéutica similar a la producida por la estimulación periférica de SAFN en la parte inferior de la pierna, que activa múltiples objetivos espinales. En una realización, un neuroestimulador está configurado con un protocolo de estimulación que proporciona una primera señal de estimulación a un primer electrodo estimulador para estimular al menos uno de los objetivos de la raíz espinal del nervio L3 o L4 y una segunda señal de estimulación a un segundo electrodo para estimular un objetivo de nervio de raíz espinal S3.

La capacidad de las señales de estimulación con diferentes combinaciones de amplitud y frecuencia para provocar la excitación o la inhibición de la vejiga en el mismo sitio de estimulación puede extenderse a otros sitios de estimulación de la raíz del nervio espinal distintos de los descritos anteriormente, tales objetivos seleccionados entre T1-S4. El SAFN, estimulado periféricamente en la parte inferior de la pierna, hasta ahora ha demostrado ser el sitio de estimulación más efectivo para modular la actividad de la vejiga, lo que sugiere que las raíces L3-L4 también pueden ser más sensibles. Los datos LPN a 2 Hz y 50 Hz muestran la respuesta aguda y prolongada de excitación más intensa. La estimulación PTN también muestra este reflejo, pero parece estar mediado principalmente por LPN: la estimulación selectiva LPN puede ser más efectiva para producir excitación.

Una realización del protocolo de estimulación puede basarse en los resultados de la estimulación LPN que pueden corresponder a un conjunto 3 de nervios espinales (incluidas las raíces S1, S2) y los resultados de la estimulación de MPN que pueden corresponder al conjunto 4 de nervios espinales (incluidas las raíces L4, L5, véase Atlas of Human Anatomy, Frank Netter). Estos dos conjuntos de raíces nerviosas espinales pueden usarse en un protocolo de estimulación que está configurado para estimular al menos un primer objetivo nervioso seleccionado del conjunto 3 y un segundo objetivo nervioso seleccionado del conjunto 4 para aprovechar las respuestas diferenciales que se muestran en los datos presentados en el presente documento para la estimulación LPN y MPN. Por ejemplo, S1 y S2 pueden ser más útiles para proporcionar excitación de la vejiga que otros objetivos, especialmente con frecuencias de estimulación en el intervalo de 2 y 50 Hz, ya que esto se observó para LPN.

Dado que se encontró que el LPN es efectivo en los resultados de datos de ratas presentados en el presente documento, indica que el nervio sural (y sus ramas nerviosas cutáneas con los nervios espinales L5, S1, S2 correspondientes) también pueden ser un objetivo periférico efectivo ya que tanto el LPN como el nervio sural termina en las raíces espinales S1, S2. Asimismo, las ramas del nervio ciático, del nervio femoral y del nervio femoral cutáneo lateral también pueden ser apropiadas por el origen de sus raíces espinales. Es una característica novedosa de la invención estimular selectivamente las ramas nerviosas individuales, ya que se ha demostrado que la activación selectiva de las ramas nerviosas periféricas, especialmente las de las extremidades inferiores, tal como el LPN y el MPN han demostrado producir resultados diferentes/mejores que la estimulación de todo el tronco nervioso. Además, dado que dos o más ramas pueden producir resultados diferentes, los protocolos de estimulación y la evaluación relacionada deben incorporar este hallazgo en los protocolos de estimulación que tratan ramas nerviosas separadas como diferentes candidatos objetivo.

En una realización, se proporciona un procedimiento de evaluación antes del inicio de la estimulación terapéutica del paciente. En el procedimiento de evaluación, se estimula a un sujeto utilizando al menos 2 cables de estimulación temporales. Los cables están configurados para estimular al menos 2 objetivos nerviosos seleccionados de L2 a S5, donde se implanta el primero para estimular un sitio en L2-L4 y el segundo para estimular en un sitio en L5-S5. Tanto durante como después de que se proporciona la estimulación, se pueden obtener datos detectados y/o evaluación subjetiva por parte del paciente para evaluar el efecto agudo y/o prolongado sobre la función de la vejiga y los síntomas relacionados. Durante el tratamiento, se seleccionan uno o más objetivos y señales de estimulación que proporcionaron mejores resultados de terapia durante el procedimiento de evaluación para la terapia posterior proporcionada por un protocolo de tratamiento.

En una realización, un sistema y método para tratar OAB comprende una terapia farmacológica tal como inyección transuretral de Botox en la pared 629 de la vejiga, inyección intratecal o consumo oral. El medicamento se puede proporcionar o ajustar para permitir una gama más amplia de parámetros de estimulación nerviosa para proporcionar una modulación eficaz de la vejiga y también disminuir los efectos secundarios no deseados provocados por la estimulación nerviosa. Por ejemplo, proporcionar un medicamento puede permitir que se obtenga el beneficio de la terapia con un nivel más bajo de estimulación. Los ajustes al medicamento pueden implicar, por ejemplo, la dosis oral, el volumen por inyección, la concentración del medicamento y el número de ubicaciones de las inyecciones. Además, la provisión de estimulación eléctrica puede disminuir la cantidad de medicamento necesaria y los efectos secundarios asociados de la terapia con medicamentos utilizada para tratar la vejiga hiperactiva. La combinación de terapia eléctrica y farmacológica puede dar como resultado un resultado terapéutico sinérgico que requiere un uso reducido de medicamentos o una amplitud reducida de energía eléctrica durante la estimulación, o ambos.

## Estimulación multimodal.

La estimulación nerviosa puede basarse en señales de estimulación de diversas modalidades. Los ejemplos de transductores de ultrasonido que se pueden usar para administrar ultrasonido para estimular el tejido se describen en Publicaciones de Solicitudes de Patentes de EE. UU. 20150025422 y 20140094720 (ambas tituladas "Methods and Devices for Modulating Cellular Activity Using Ultrasound") así como el documento 20110213200 ("Orgasmatron via deep-brain neuromodulation"). La técnica anterior no usa un elemento pasivo implantado para absorber, reflejar o enfocar la energía de estimulación de ninguna manera. No hay provisión de un IPC diseñado para resonar con la energía suministrada. Las Publicaciones de Solicitudes de Patente de EE. UU. 20140316499 y 20130096656 (ambas tituladas "Neurostimulator") y el documento 20100130867 ("Ultrasound frequency resonant dipole for medical use") divulgan materiales con propiedades beneficiosas y configuraciones que pueden usarse para convertir el sonido en estimulación eléctrica. Estas publicaciones de patentes se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los propósitos. El uso de sonido absorbente o reflectante para enfocar la energía de modulación dentro del tejido local, tal como para producir estimulación nerviosa periférica en el tratamiento de OAB de acuerdo con los principios de la presente invención, no se divulga en la técnica anterior antes mencionada. El IPC se puede seleccionar para estar hecho de un material que incluya fluoruro de polivinilideno, cerámica, cuarzo de metal cristalino. El IPC puede tener un recubrimiento biocompatible que es efectivamente transparente a los ultrasonidos. Cuando dos IPC se activan por separado, el primer y el segundo material deben tener frecuencias resonantes (y otras características de sonido relevantes relacionadas con la absorción o el reflejo del sonido) suficientemente diferentes que cuando el primer y el segundo IPC están expuestos a una señal que tiene una frecuencia similar a la frecuencia resonante del primer IPC, el segundo IPC no crea una vibración significativa. Aunque la técnica anterior sugiere frecuencias de ultrasonido que son adecuadas para estimular el tejido, otras frecuencias de sonido o vibración, que son lo suficientemente más bajas, también pueden ser útiles en esta aplicación. El tamaño, la forma y la densidad del IPC se pueden ajustar para que el IPC se active al máximo con la energía entrante.

## Realizaciones adicionales del estimulador.

Los métodos y sistemas divulgados aquí pueden utilizar una serie de realizaciones alternativas para proporcionar una estimulación nerviosa selectiva. Debido a que los objetivos nerviosos en la parte inferior de la pierna pueden estar muy cerca unos de otros, diversas realizaciones pueden proporcionar ventajas al proporcionar una estimulación selectiva de acuerdo con los principios de la invención descrita. En las Fig. 42 a Fig. 51, el tamaño, la posición y la forma relativos del nervio y los componentes del sistema no pretenden ser limitativos y se presentan únicamente con fines ilustrativos. La Fig. 42 muestra varios componentes del sistema que pueden usarse para implementar diversas estrategias para proporcionar estimulación nerviosa selectiva. En una realización, el estimulador incluye un manguito nervioso flexible anular o semianular (es decir, cóncavo) que comprende un lado 580a superior y un lado 580b inferior con una pared no conductora entre ellos, que tiene una superficie 582a de pared interna y una superficie 582b de pared externa. Cuando se disponen múltiples contactos 586 de electrodos en la pared 582a interna, estos pueden colocarse cerca de un nervio objetivo o fascículos de nervios dentro de un tronco nervioso, por ejemplo, MPN y LPN durante la implantación (que puede o no ser visible en el nivel cerca del maléolo medial). Las vías 584 conductoras pueden estar aisladas y pueden suministrar energía eléctrica a los contactos 586. Alternativamente, si no se proporcionan los contactos 586, entonces las vías conductoras pueden no estar aisladas (o pueden estar parcialmente aisladas) para que sirvan como contactos de electrodos. Cada vía 584 conductora puede contener múltiples conductos conductores y puede operar independientemente más que el conjunto de dos contactos 586 que se muestra. Aunque la proximidad física de un contacto 586 de electrodo a un nervio objetivo puede ser sencilla, y la colocación durante la implantación permite que las ramas nerviosas objetivo sean estimuladas directamente por los contactos, en otra realización el protocolo de estimulación activa diferentes patrones de los contactos 586 eléctricos para dirigir el campo eléctrico a un objetivo, un nervio seleccionado o una rama nerviosa dentro del tronco nervioso (por ejemplo, para apuntar a LPN dentro de PTN). Aunque se conoce bien la conducción de corriente (parcialización espacial del campo eléctrico) usando un conjunto de electrodos, el beneficio de estimular una rama nerviosa seleccionada en lugar de todo el PTN no se conocía antes de los datos presentados aquí. El documento US 8509920 titulado "Electrode arrangements for medical lead" divulga un sistema que puede permitir esta característica y se incorpora en el presente documento como referencia. Las señales eléctricas pueden transmitirse a los contactos 586 eléctricos y las vías 584 por medio de un cable 588 multitrenzado que comunica señales de estimulación desde un neuroestimulador. Alternativamente, se pueden proporcionar microcircuitos en la unión del lado 580b inferior y el cable 588 trenzado para permitir la multiplexación y el enrutamiento de la señal. Un enrutador de señales y vías entre el cable 588 trenzado y las vías 584 conductoras no se muestran en la Fig. 42 para fines de claridad. Además, el manguito nervioso puede diseñarse para cerrarse más completamente durante la implantación, pero se muestra en la forma actual a modo de ilustración. En una realización, solo se usan uno o dos contactos de electrodos y cada uno de estos puede realizarse para residir dentro de un área grande del manguito, tal como extenderse en toda la longitud, en todo el ancho o a lo largo de una gran parte de toda la superficie interna del manguito nervioso.

En una realización, al menos algunos contactos 586 eléctricos y vías 584 están colocados en la pared 582b exterior del manguito nervioso. En el ejemplo de la FIG. 42, por lo tanto, los estimuladores de contacto eléctrico de la pared interna servirán para estimular el primer objetivo nervioso, tal como el PTN, LPN o MPN, y los estimuladores de la pared externa pueden estimular el segundo objetivo nervioso, tal como el SAFN. Dado que las paredes 582a, 582b interior y exterior no son conductoras, cuando los contactos se colocan lejos de los bordes, la estimulación de un objetivo# 1 debe estar bien aislado y debe disuadir la modulación de un segundo objetivo #2. La Fig. 42 no está dibujada a escala y la flecha que apunta hacia la izquierda indica que el manguito nervioso se puede colocar cerca del nervio PTN e incluso envolverlo alrededor del mismo durante la implantación por parte de un cirujano. En algunas regiones anatómicas, el SAFN está mucho más alejado del PTN, por lo que una realización más apropiada ilustraría, por ejemplo, que la fibra nerviosa de la izquierda es el LPN y la fibra nerviosa de la derecha es el MPN, que puede haber sido disecado lejos del resto del tronco del nervio PTN. El manguito también puede resultar útil para la estimulación selectiva de LPN/MPN cuando se implanta cerca de una región donde el PTN se bifurca en las ramas LPN y MPN.

La FIG. 42 también muestra un dispositivo 638 microneuroestimulador tal como un dispositivo alimentado por batería, inalámbrico (por ejemplo, RF/magnético/microondas) que puede ser similar al producido por, por ejemplo, Stimwave. El dispositivo 628 puede utilizar energía RF para obtener energía de forma inalámbrica desde un dispositivo 636 externo, como se muestra en la Fig. 53a, configurado para proporcionar señales 646 de datos y energía inalámbrica. Aunque los neuroestimuladores 638, 640 que se muestran aquí no tienen electrodos que se muestran en su carcasa, se entiende que estos, así como los que se muestran en otras figuras, pueden tener uno o más contactos de electrodos dispuestos en su carcasa y que estos pueden extenderse radialmente alrededor su exterior o puede realizarse como un conjunto de rejilla de electrodos en su superficie que se aproxima a la configuración que se encuentra en un electrodo de paleta multipolar y, además, el dispositivo 638 puede comunicarse con los cables de electrodos para proporcionar estimulación. En una realización, el dispositivo 638, o al menos una porción del dispositivo, puede inyectarse en un tronco nervioso tal como el PTN durante la implantación, o inyectarse en el tejido próximo al PTN. El dispositivo 638 puede tener contactos de electrodos en su superficie superior e inferior que pueden proporcionar estimulación o los contactos pueden residir a lo largo del dispositivo 638, aunque estos no se muestran en todas las figuras. Cuando se usa un solo dispositivo, un par de contactos pueden residir en una porción particular de la superficie del dispositivo 638 para estimular un objetivo nervioso dispuesto espacialmente (por ejemplo, a la izquierda) del dispositivo implantado mientras que los otros contactos residen en la superficie opuesta para estimular un objetivo nervioso diferente (por ejemplo, a la derecha) en relación con la posición del dispositivo. De manera similar a los diseños de IPC, el dispositivo 638 puede estar provisto de dientes, o anclajes, para fijar el dispositivo en su posición, además de tener otros medios de sujeción, tal como al menos un anillo a lo largo de su cuerpo que permite que una sutura sea atravesada para que el dispositivo pueda ser suturado en su lugar. En una realización en la que se proporciona más de un dispositivo 638, el primer dispositivo puede implantarse para estimular un primer objetivo tal como el MPN y un segundo dispositivo 640 implantarse para estimular un segundo objetivo tal como el LPN. Cuando se proporcionan dos o más neuroestimuladores 638, 640, estos pueden obtener energía y controlarse desde el mismo dispositivo externo EXD 636 que está configurado para proporcionar un protocolo de estimulación combinado al operar los dos o más dispositivos implantados para realizar un sistema 642 de neuroestimulación distribuido.

La Patente de EE. UU. 8509920 titulada "Electrode arrangements for medical lead", incorporada en el presente documento como referencia en su totalidad para todos los propósitos, divulga un cable de electrodo que tiene múltiples contactos dispuestos longitudinalmente a lo largo de su superficie interna. En realizaciones relacionadas con la presente invención, se pueden emplear uno o más electrodos para aplicar selectivamente una señal eléctrica a un conjunto particular de nervios o fibras nerviosas dentro de un fascículo del nervio.

En el lado derecho de la Fig. 42 se muestra un diseño de manguito nervioso alternativo e incluye un primer recinto 592 de manguito y un segundo recinto 594 de manguito que tienen contactos 586 eléctricos y vías 584a, b que funcionan de forma independiente (los contactos y rutas adicionales no se muestran para fines de claridad). Una vía 590 de enrutamiento comunica señales entre el electrodo 588 estimulador de múltiples hebras (conectado al neuroestimulador) y las vías 584a, b conductoras para que las señales 588 de estimulación alcancen su objetivo nervioso deseado.

La Fig. 43 muestra una realización alternativa de un manguito nervioso implantable, en el que los contactos 620a, b de electrodos pueden ubicarse para estimular un primer nervio objetivo 1, y 620c, d estimular un segundo nervio objetivo 2, usando señales de estimulación suministradas por el conducto 588c estimulador. Los contactos de los electrodos pueden residir únicamente en el interior o el exterior del manguito, dependiendo de cómo el cirujano implante el manguito. El propio manguito nervioso puede estar hecho de material conductor (y puede recubrirse parcial o totalmente con material no conductor).

En una realización alternativa que se muestra en la Fig. 44, se muestra un diseño de electrodo de manguito nervioso que puede tener dos o tres paredes 604a, 604b, 604c de separación no conductoras que residen en

la placa posterior no conductora 602, que puede ser rígido, o hecho parcialmente de un material flexible tal como el silicio. Cada uno de los dos o más nervios se colocan dentro del manguito nervioso para que cada uno resida dentro de uno de los canales que están separados por las paredes 604. En una realización, se proporciona una segunda placa trasera (total o parcial) opuesta a la primera placa 602 trasera durante la implantación. De esta manera, las paredes pueden definir vías cerradas. Los canales no tienen que ser paralelos y pueden estar espaciados de forma desigual para ajustarse a objetivos nerviosos seleccionados.

En una realización alternativa que se muestra en la FIG. 45, un neuroestimulador 600 implantable puede enviar señales para modular dos objetivos nerviosos, por ejemplo, el LPN y el MPN (en este caso denominado Nervio 1 y Nervio 2) de manera independiente, mediante el envío de señales únicas a través de vías 588a, 588b multitrenzadas a contactos de electrodos dentro de los manguitos 598a, 598b nerviosos. En una realización en la que los manguitos 598a, 598b nerviosos se realizan simplemente utilizando material conductor, estos pueden servir como estimuladores en sí mismos y no se proporcionan contactos. Los manguitos 598a, 598b nerviosos pueden servir como IPC que se combinan para trabajar con un estimulador externo en lugar de trabajar con un dispositivo 600 implantable. En cualquier caso, los manguitos parciales o completos se pueden formar o fabricar de un material que los desvíe en la posición cerrada de manera que el espacio interior tenga un radio que pueda acomodar el objetivo del nervio. En una realización, los manguitos también pueden estar hechos de un material conductor delgado y flexible que permite que el manguito se envuelva suavemente alrededor del nervio. El IPC puede tener al menos una superficie que sea eléctricamente conductora para que se pueda proporcionar un eTENS. En una realización, se puede enrollar un cable elástico o deformable alrededor del manguito para desviarlos contra el nervio e impedir la migración. Los IPC se pueden realizar utilizando dos longitudes diferentes y se pueden implantar más lejos de lo que se muestra, para aumentar la facilidad y la precisión de la estimulación selectiva de ramas nerviosas. Además, se entiende que en las figuras se muestra un neuroestimulador que usa un manguito nervioso, esto podría realizarse usando un conjunto de electrodos de contacto único o multicontacto de tipo conductor tal como se usa a menudo para proporcionar estimulación del cerebro, la médula espinal u objetivos periféricos. Por ejemplo, los electrodos se pueden realizar como cables de tipo paleta de una o dos columnas o cables de punta pasiva con recubrimientos de elución de esteroides para mejorar la recuperación posquirúrgica. En realizaciones, los manguitos nerviosos pueden configurarse con adaptadores para unirlos a los conductos proporcionados por un neuroestimulador en el caso de que un generador de impulsos implantable pueda utilizar posteriormente el manguito después de eTENS para proporcionar estimulación.

En una realización alternativa que se muestra en la FIG. 46, un neuroestimulador 600 implantable puede proporcionar señales de estimulación para modular, por ejemplo, el PTN y el SAFN (en este caso, nervio 1 y nervio 2) para realizar un protocolo de estimulación nerviosa selectiva. Esto se puede lograr colocando el neuroestimulador 600 en un lugar debajo de la rodilla y cerca de un lugar donde se haya encontrado que la estimulación SAFN es efectiva. El contacto 589a de electrodo puede proporcionar estimulación al SAFN (Nervio 2) usando una región conductora de la carcasa del neuroestimulador 600, o un conjunto de rejilla de estimulación que está diseñado para ser el electrodo de cátodo, y el contacto 598a puede servir como el ánodo o viceversa. Alternativamente, los contactos 589a y 589b pueden proporcionarse en la carcasa, o usa un conjunto de rejilla, para permitir que se proporcione un campo más focal de estimulación bipolar. En consecuencia, en una realización, el neuroestimulador 600 puede proporcionar señales de estimulación a través de la vía 588, de múltiples hebras a los contactos de los electrodos dentro del manguito 598a nervioso que puede estar ubicado cerca del tobillo y configurado para estimular el Nervio 1, mientras que el neuroestimulador está ubicado más arriba en la pierna y la carcasa del neuroestimulador, o los contactos en la carcasa, proporcionan estimulación de al menos una rama del SAFN.

En una realización alternativa, el manguito 598a estimulador se puede realizar como un electrodo multicanal intrafascicular transversal (TIME) que se puede insertar transversalmente para un nervio periférico, tal como el PTN, para activar selectivamente subconjuntos de axones en diferentes fascículos, tal como los del MPN y LPN. Otras realizaciones pueden usar electrodos intrafasciculares longitudinales (LIFE), electrodos multicanal o electrodos de manguito multipolar (Badia et al. Comparative analysis of transverse intrafascicular multichannel, longitudinal intrafascicular and multipolar cuff electrodes for the Selective Stimulation of Nerve Fascículos. J Neural Ing. 2011 8(3):036023). En una realización, el manguito se envuelve total o parcialmente alrededor de un haz vascular y, por último, un estimulador de contacto de electrodos está configurado para extenderse desde una superficie del manguito y proyectarse dentro o cerca de un objetivo nervioso para estimular ese objetivo. Esto puede ser quirúrgicamente más fácil de lograr con menos riesgo de producir daño a los nervios cuando se proporciona, por ejemplo, estimulación nerviosa selectiva de una rama nerviosa. Nótese que es posible que no se sepa qué nervio objetivo de un fascículo nervioso estimula el contacto de un electrodo durante la administración de la terapia. Por ejemplo, si hay 4 contactos y el contacto #3 produce con éxito la terapia, es posible que no se sepa si esto ocurre a través del MPN, el LPN, ambos o de otra manera. El protocolo de estimulación o el procedimiento de evaluación puede configurarse simplemente de modo que se use un contacto, o una combinación de contactos, para proporcionar estimulación. Los resultados divulgados en el presente documento sirven para respaldar el uso de un sistema que puede usar protocolos de estimulación y estimuladores para estimular selectivamente diferentes ramas nerviosas. En consecuencia, se apoya una realización que usa un contacto de electrodo particular de un conjunto de contactos, o un conjunto

particular de contactos de un conjunto más grande (por ejemplo, para proporcionar dirección de campo). Antes de los resultados presentados en el presente documento, el PTN y sus ramas se trataban como objetivos equivalentes que conducirían a resultados similares debido a la estimulación.

5 En una realización, se proporciona un sistema para tratar a un paciente con una condición de vejiga hiperactiva que incluye un neuroestimulador que tiene un procesador configurado para operar un protocolo de estimulación para proporcionar al menos una señal de estimulación a al menos un estimulador para proporcionar estimulación selectivamente a al menos un primer objetivo nervioso. El al menos un estimulador está adaptado para ser implantado dentro del paciente y configurado para estimular selectivamente al menos un primer  
10 objetivo nervioso que es una porción del tronco del nervio tibial en una ubicación sustancialmente entre la rodilla y el talón del paciente. El estimulador puede tener al menos un solo electrodo de contacto que esté ubicado físicamente junto a una porción del nervio tibial posterior que se haya evaluado como un objetivo adecuado (durante un procedimiento de evaluación). Alternativamente, se pueden usar múltiples contactos. El uso de combinaciones de características de la señal de estimulación (por ejemplo, frecuencia, amplitud, polaridad) y conjuntos de 2 o más electrodos que producen resultados terapéuticos pueden establecerse como valores en un protocolo de estimulación que posteriormente proporciona terapia al paciente. En esta  
15 realización, el sistema de estimulación opera según una estrategia que reconoce que las diferentes ramas del nervio tibial posterior pueden producir diferentes efectos terapéuticos, sin requerir que un contacto de electrodo particular se mapee conceptualmente, o de otro modo, a un objetivo de nervio particular. Los parámetros de estimulación exitosos pueden evaluarse mediante prueba y error, y luego usarse posteriormente. Sin embargo, cuando esté disponible, el uso de puntos de referencia anatómicos o datos de imágenes para alinear los contactos de los electrodos con objetivos de ramas nerviosas particulares puede mejorar el rendimiento del sistema y disminuir el tiempo necesario para derivar protocolos de estimulación exitosos.

25 En una realización alternativa que se muestra en la FIG. 47, se muestran manguitos 598c, 598d nerviosos en los que el propio manguito está hecho de material no conductor, o puede tener un núcleo metálico y estar aislado con un material no metálico. En este ejemplo, los contactos 586 de electrodos están configurados para estimular un nervio que es externo al manguito nervioso. Como alternativa o adicionalmente, los contactos pueden ubicarse en la pared interior del manguito nervioso para estimular el nervio dentro del manguito. Los  
30 contactos 586 de los electrodos interior y exterior pueden funcionar de forma independiente para proporcionar varias señales de estimulación diferentes. Aunque los manguitos 598c, 598d nerviosos se muestran como cilindros completamente cerrados, esto es para aproximarse a su posición cerrada y estos pueden desenrollarse abriendo el manguito contra su posición cerrada, desviada, como es bien conocido en la técnica. Los Nervios 1 y 2 Objetivo pueden estar ubicados uno cerca del otro o lejos, tal como las ramas LPN para el  
35 lado izquierdo y derecho del cuerpo y pueden ser impulsados por dos neuroestimuladores diferentes.

En una realización alternativa que se muestra en la FIG. 48, se muestra un manguito 606 nervioso y puede estar hecho de un sustrato flexible y no conductor, tal como silicona o una lámina metálica recubierta. El manguito 606 tiene al menos dos contactos 608a, 608b y 608c, de electrodos que, en este ejemplo, están  
40 configurados para estimular tres nervios o fascículos nerviosos. Por ejemplo, los contactos 608a y 608c están dispuestos en un primer lado del manguito 606 que mira hacia la página como lo indican sus líneas discontinuas, mientras que 608b está en el segundo lado, el lado que mira hacia fuera de la página. Como en los otros diseños, un cable 588c de múltiples hebras puede proporcionar señales de estimulación a los contactos del estimulador y también se pueden proporcionar contactos adicionales para permitir protocolos de estimulación bipolar. El borde 609 derecho del manguito puede extenderse para proporcionar suficiente material para envolver el manguito alrededor de los tres nervios al menos 1, 2 o 3 veces para asegurar el manguito más firmemente en su lugar. El manguito también puede estar hecho de un material biocompatible que tiene una textura similar a la tela y permite envolver suavemente los nervios. También se pueden proporcionar orificios de sutura para asegurar la envoltura y asegurar el manguito a los puntos de anclaje  
50 adyacentes apropiados. En una realización, cada uno de los contactos de los electrodos se puede realizar mediante neuroestimuladores alimentados externamente que residen en un material flexible no conductor que se puede envolver alrededor del nervio.

En una realización que se muestra en la Fig. 49, que es una vista superior, se muestra un manguito 606 nervioso, con contactos 608 que residen en la primera superficie (interna) del manguito que se ha envuelto concéntricamente alrededor de tres nervios o ramas nerviosas. Los elementos relacionados con proporcionar la estimulación eléctrica a los contactos se han omitido de la figura para facilitar la visualización. Alternativamente, un conjunto de cables helicoidales que contiene 3 bucles que pueden enganchar individualmente el PTN, LPN y MPN, es una realización que puede funcionar bien para proporcionar una  
60 estimulación nerviosa selectiva.

El sistema puede usar uno o más electrodos estimuladores para estimular una rama nerviosa tal como al menos una de LPN y MPN y SAFN de varias maneras usando los diseños de manguito descritos en la Fig. 42 a Fig. 47. En una realización, se accede quirúrgicamente a al menos una rama nerviosa, tal como el LPN y el MPN, separando porciones de las ramas nerviosas objetivo del tronco completo del nervio tibial posterior o accediendo a los nervios adyacentes a la bifurcación. Por ejemplo, se fija un manguito nervioso a una sección

de la rama del nervio objetivo con contactos de electrodos configurados para estimular aproximadamente selectivamente la rama del nervio, utilizando una porción del tronco del nervio tibial posterior (por ejemplo, cerca del tobillo) a la que se ha accedido quirúrgicamente. En este ejemplo, como se muestra en la Fig. 44, se puede aplicar un manguito 598a nervioso a, o cerca de, una sección del LPN (Nervio 1, en este ejemplo) y se puede usar otro 598b para estimular una sección del MPN (Nervio 2, en este ejemplo). Cuando el manguito nervioso funciona como un IPC pasivo que no se usa con un dispositivo 600 neuroestimulador implantado, entonces 598a, b pueden realizarse simplemente como manguitos conductores que se emparejan para trabajar con al menos un estimulador externo. Cuando se apuntan dos secciones de dos ramas nerviosas cerca del tobillo humano mediante la disección del tronco del nervio PTN, entonces, durante la implantación, el LPN y el MPN se pueden identificar visualmente. Además, al estimular la sección separada del nervio y asegurarse de que la actividad EMG detectada asociada (o el movimiento muscular visto visualmente) se registre en el grupo muscular respectivo (por ejemplo, dedo gordo del pie para MPN o 3 dedos más pequeños para LPN) puede confirmar la colocación correcta de selección hecha visualmente. De esta manera, PTN, MPN y LPN pueden estimularse todos desde una sola región.

En otra realización, también se pueden usar uno o más manguitos 598 nerviosos (por ejemplo, 598c y 598d en la Fig. 47) para facilitar la activación selectiva de ramas nerviosas usando estimulación percutánea mediante la cual la aguja percutánea se coloca dentro del paciente para hacer contacto eléctrico con al menos un manguito nervioso que se ha implantado para permitir la modulación selectiva de LPN, MPN, nervio safeno u otro objetivo y facilitar la provisión constante de estimulación selectiva de ramas nerviosas. Para aclarar, la estimulación percutánea, sin un IPC tal como un manguito nervioso, puede tener dificultades para proporcionar estimulación selectiva de rama nerviosa a un paciente cuando se utiliza un único punto de entrada cerca del tobillo, ya que los nervios pueden ser difíciles de encontrar sin cirugía. Uno o más IPC pueden configurarse en o cerca de objetivos nerviosos y configurarse para recibir la aguja. Un paciente o médico puede sentir cuando la punta de la aguja toca el IPC implantable. En otra realización, uno o más estimuladores simplemente se colocan adyacentes a cada nervio objetivo o rama nerviosa, sin ninguna disección del tronco nervioso, para proporcionar estimulación, tal como por ejemplo mediante un dispositivo implantado en un objetivo previsto.

Los resultados de la Fig. 41 indican que el tamaño de la corriente que se usa para estimular el nervio safeno puede ser menor (por ejemplo, 16% a 50%) de la amplitud que se utiliza para estimular otros objetivos nerviosos tales como el LPN o MPN. En una realización, se puede usar un intervalo de aproximadamente 0.025-0.10 mA en lugar del intervalo de aproximadamente 0.12-0.18 mA en una rata. Si este umbral más bajo también se encuentra en los seres humanos, esto puede ofrecer las ventajas de una menor cantidad de energía (por ejemplo, voltaje/corriente) y, por lo tanto, menos consumo de una batería que alimenta un neuroestimulador, la capacidad de usar una batería más pequeña, lo que proporciona un ciclo más largo entre recargas y menos riesgo de efectos secundarios tal como dolor, debido a la estimulación no intencional de los músculos inferiores de las extremidades inferiores no objetivo. Alternativamente, se puede utilizar una estimulación de mayor amplitud. Cuando la estimulación selectiva se dirige a una rama nerviosa, el objetivo es estimular esa rama nerviosa y no objetivos adyacentes no deseados. En algunas realizaciones divulgadas en esta memoria descriptiva, la estimulación selectiva del tronco del nervio tibial indica la estimulación intencionada del tronco completo en lugar de las ramas individuales.

Como alternativa al ajuste de los parámetros de estimulación (por ejemplo, amplitud, ancho de impulso y frecuencia), la activación eléctrica selectiva de uno o más subconjuntos de fibras SAFN puede proporcionar un medio eficaz para lograr un tratamiento eficaz de la disfunción de la vejiga. Como ejemplo, la Fig. 50a muestra un sistema para lograr esto al nivel de la parte inferior de la pierna, por debajo del nivel de la rodilla. En humanos, el SAFN exhibe múltiples divisiones que dan como resultado una pluralidad de ramas distales que inervan diferentes áreas cutáneas de la parte inferior de la pierna, el tobillo y el pie. A nivel del músculo gastrocnemio medial, se puede implantar subcutáneamente entre las capas de músculo y piel un conjunto 610 de rejilla de electrodos de contacto múltiple, que tiene al menos dos contactos, en al menos una superficie superior o inferior del electrodo, y puede ser alimentado por el módulo 54 de estimulación (representado en las Figs. 18a y 18b) del neuroestimulador 632 implantado. Este conjunto 610 puede ser alimentado por diversos tipos de fuentes de energía (por ejemplo, módulo de estimulación alimentado por batería o módulo de estimulación alimentado de forma inalámbrico) que están conectados a través de un cable 611 conductor de múltiples hebras cuando la rejilla no está formada en la carcasa de un neuroestimulador. El neuroestimulador 632 se puede programar para proporcionar al menos una señal de estimulación a una o más filas o contactos en el conjunto de rejilla para proporcionar una señal de estimulación distribuida o enfocada espacialmente de manera que se obtenga la estimulación SAFN terapéutica. Por ejemplo, el número y la separación de los contactos eléctricos activos se pueden valorar para que coincidan con la preferencia o el perfil de respuesta del paciente. El paciente puede ajustar los contactos que se usan de manera manual con base en una experiencia subjetiva tal como hormigueo, o esto se puede hacer usando datos detectados o de otro modo. Este tipo de enfoque puede ser particularmente efectivo si la activación eléctrica de una o más ramas específicas de SAFN provoca sensaciones dolorosas intensas, que por ejemplo pueden estar relacionadas con una lesión en la región correspondiente o circundante de la parte inferior de la pierna (por ejemplo, alodinia).



La Fig. 50a también muestra otra realización de un electrodo multipolar de la invención que se puede implementar en o cerca del nivel del maléolo medial. Esta ubicación anatómica proporciona acceso tanto a SAFN como a PTN. En este caso, un conjunto 614 de electrodos lineales (tipo conductor) se puede implantar por vía subcutánea de modo que uno o más de los contactos de los electrodos estén ubicados muy cerca de una o más ramas de SAFN y también del PTN para proporcionar estimulación de al menos uno de estos objetivos. El estimulador 632 (como el que se muestra en la Fig. 53a), que está conectado a través de un cable 611 conductor, puede programarse para administrar impulsos eléctricos a uno o más de estos objetivos neurales, de modo que el tratamiento eficaz de los síntomas de la vejiga sea logrado. En dos neuroestimuladores 638, 640 también se muestran estimulando dos ramas asociadas al SAFN que pueden estar a la altura de la rodilla o por debajo.

En la Fig. 50b-e se muestran realizaciones alternativas adicionales de sistemas y métodos. La Fig. 50b muestra un neuroestimulador 670 implantable, con módulos que incluyen un módulo 672 de control que tiene un procesador y un circuito para controlar los otros módulos, un módulo 674 de alimentación que incluye una batería y/o antenas y/o bobina de inducción, así como otros circuitos para recolección, regulación y conversión de energía inalámbrica, un módulo 676 AD/DA que puede incluir un circuito de seguridad para garantizar que la estimulación se proporcione de manera segura y configurado para implementar operaciones de estimulación y detección bajo el control de un protocolo de terapia dirigido por el módulo 672 de control, y un módulo 678 de comunicación configurado para permitir la comunicación con otros dispositivos de un sistema de neuroestimulación tal como un dispositivo externo (no mostrado). Se proporcionan al menos dos estimuladores 680a, 680b en la carcasa 682 del neuroestimulador. Los al menos dos estimuladores se pueden realizar de diversas maneras, tal como dentro de un conjunto de rejilla de estimulación que contiene 2 filas cada una de 2 contactos de electrodos, o dos electrodos de anillo que se extienden parcial o totalmente alrededor de la carcasa del neuroestimulador 670.

En una realización de la invención, un neuroestimulador puede no tener la forma o el tamaño para proporcionar estimulación a una o más ramas nerviosas que pueden estar distribuidas en el espacio sobre una región que es más grande que el estimulador. Para abordar este problema, el neuroestimulador se puede operar en colaboración con componentes que pueden extender el campo de estimulación a través de un área más grande. La Fig. 50c muestra un accesorio 684 de conjunto de rejilla de electrodos que se puede realizar para incluir al menos: una estructura 686 de soporte, que se puede realizar, por ejemplo, como un disco de silicio con o sin componentes de esqueleto internos o externos para ayudar a mantener la forma; un compartimiento 688 de recepción para recibir el neuroestimulador 670 y los contactos del receptor 690 de electrodos que están configurados para conectarse con los estimuladores provistos en el neuroestimulador. Se pueden incluir elementos adicionales como cubiertas para proporcionar una conexión sellada entre el neuroestimulador y el accesorio y orificios de sutura para mantener la posición del accesorio, etc. Además, como se muestra en la Fig. 50d, diversos elementos del accesorio pueden ayudar en la estimulación que se proporciona al tejido adyacente. La Fig. 50d muestra líneas discontinuas que representan varias vías 694 de enrutamiento de señales que conectan cada uno de los contactos 690 del receptor de electrodos a contactos de electrodos tales como 692a, 692b. Las vías 694 de enrutamiento de señales y los estimuladores 692a, 692b asociados pueden operar de manera fija o una porción del módulo 676 AD/DA del sistema de neuroestimulación se puede disponer dentro del accesorio 684 y bajo el control del neuroestimulador 670 o del dispositivo 72 externo del paciente. Uno o más de los contactos 692a, 692b de electrodos pueden estar ubicados en una primera superficie (hacia afuera de la página) del accesorio, en una segunda superficie opuesta a la primera, o en ambas.

La Fig. 50e, muestra una realización de un neuroestimulador 650 implantado para estimular tanto el SAFN como el PTN que tiene un primer estimulador 652 que tiene al menos un electrodo configurado para ser implantado relativamente anterior (por ejemplo, anterior al maléolo medial) para la estimulación del SAFN y un segundo estimulador 654 que tiene al menos un electrodo que está configurado para ser implantado relativamente posterior (por ejemplo, posterior al maléolo medial) para la estimulación del PTN. Se puede colocar un tercer electrodo en un tercer estimulador 656 ubicado a medio camino entre el primer y el segundo estimulador para que sirva como electrodo de ánodo mientras que los electrodos del primer y/o segundo estimulador sirven como cátodo (o viceversa). Alternativamente, en lugar de un único contacto de electrodo, el primer y el segundo estimulador 652, 654 pueden configurarse cada uno con dos o más contactos de electrodo para proporcionar dos campos localizados, para estimular el PTN y el SAFN de forma bipolar, respectivamente. En una realización, se puede usar un par de electrodos bipolares para generar áreas localizadas de activación neural (por ejemplo, distancia entre electrodos de cada bipolar entre 3 y 5 mm y una amplitud de estimulación de hasta 10 mA) y por lo tanto estimular de forma independiente cada objetivo neural. Los tres estimuladores 652, 654, 656 están configurados en una configuración en "Y" invertida, pero también son posibles otras configuraciones para permitir la estimulación tanto del PTN como del SAFN. Por ejemplo, en una realización, un neuroestimulador o estimulador conectado 658 a un microneuroestimulador 660 se puede realizar como un electrodo de paleta de contacto múltiple que se implanta en la cara medial de la parte inferior de la pierna (en una orientación anterior a posterior), de tal manera que se extiende a través de una región cefálica al maléolo medial de un paciente, y un primer conjunto de contactos 659 se ubica anteriormente para estimular el SAFN, y el segundo conjunto de contactos se configura posteriormente para estimular el PTN. De

manera similar al neuroestimulador 650, el neuroestimulador 660 se puede moldear para permitir la estimulación tanto de PTN como de SAFN y los contactos de los electrodos pueden residir en la carcasa.

Además, se puede colocar un neuroestimulador con un conjunto 662 de electrodos de rejilla para estimular tanto el SAFN en una ubicación anterior como el SAFN en una ubicación posterior, y los contactos de los electrodos que se activan durante la terapia se pueden seleccionar o ajustar después de la implantación. Tal neuroestimulador con un conjunto 662 de rejilla se muestra en la figura para estimular el LPN y/o MPN en una ubicación debajo del maléolo medial. Cuando se usa un estimulador de conjunto de rejilla similar al de Fig. 50c-d, la posición de los contactos de los electrodos se puede formar en la estructura de soporte en ubicaciones seleccionadas debido a la formación de imágenes u otros datos relacionados con el paciente.

Aunque los sistemas de estimulación nerviosa se pueden proporcionar para estimular las ramas SAFN y PTN en ubicaciones relativamente anteriores y posteriores, respectivamente, las configuraciones del sistema de estimulación nerviosa pueden utilizar electrodos ubicados solo en ubicaciones posteriores a la tibia/maléolo medial. Por ejemplo, un neuroestimulador 660 con electrodos anulares dispuestos circunferencialmente en su carcasa, puede colocarse posterior al maléolo medial y configurarse para estimular tanto el PTN como las fibras SAFN que inervan la piel superficial al PTN o continúan subcutáneamente para inervar las áreas de la piel caudales (o distales) a la ubicación del electrodo de estimulación. En una realización, se coloca un neuroestimulador 660 aproximadamente de 1.5 a 2.5 cm por debajo de la piel para apuntar a la activación eléctrica del PTN, pero la amplitud se aumenta a un nivel suficiente para estimular simultáneamente las ramas o fibras SAFN que se localizan superficialmente al PTN. En una realización alternativa, se coloca un neuroestimulador de 0.5 a 1.5 cm por debajo de la piel para estimular las ramas o fibras de SAFN que terminan dentro o pasan por debajo de la piel, pero la amplitud se aumenta a un nivel suficiente para estimular simultáneamente el PTN subyacente. Para permitir que el campo eléctrico estimule ambos objetivos neurales, un estimulador implantado (por ejemplo, un electrodo tipo paleta) debe tener electrodos configurados tanto en el lado que mira hacia la piel para estimular las fibras SAFN como en el lado opuesto que mira hacia el PTN. Además, se puede utilizar un neuroestimulador con electrodos de anillo circunferenciales para lograr la coactivación de las fibras SAFN y PTN. En una realización diseñada para crear un campo capaz de estimular simultáneamente las ramas/fibras de PTN y SAFN, el espacio entre electrodos entre los contactos de electrodos activos dispuestos en la superficie del neuroestimulador 660, debe ser de al menos 5 mm, pero preferiblemente mayor de 10 mm para crear un campo de estimulación más grande.

En una realización en la que se utiliza un único conjunto de electrodos, compuesto por dos o más contactos de electrodos, para estimular tanto el PTN como las ramas/fibras SAFN desde el mismo campo de señal de estimulación, un método puede incluir la aplicación de pulsos eléctricos a uno o más contactos de electrodos del dispositivo implantado para activar las fibras terminales cutáneas tibiales y SAFN al menos 50% del tiempo del mismo campo relativo a la actividad que ocurre en ausencia de la estimulación. Alternativamente, al menos 2 electrodos diferentes pueden implantarse y configurarse para producir simultáneamente, o selectivamente, dos campos que están orientados para modular selectivamente las fibras PTN y SAFN cutánea, respectivamente.

Puede ser que el uso de un solo conjunto de contactos de electrodos para estimular tanto el PTN como las fibras SAFN adyacentes pueda producir efectos secundarios no deseados, como incomodidad en el sujeto. Esto se debe a que la amplitud necesaria para estimular tanto el PTN como el SAFN desde los mismos electrodos también aumentará el riesgo de estimulación de otros nervios sensoriales que pueden causar molestias o dolor al sujeto. En una realización, se usa un neuroestimulador para proporcionar un primer campo para estimular el PTN usando electrodos que miran hacia adentro dispuestos en una superficie que mira hacia adentro del estimulador y un segundo campo para estimular el PTN usando electrodos que miran hacia afuera dispuestos en la superficie que mira hacia afuera del estimulador. El estimulador se puede realizar dentro de un sustrato no conductor (por ejemplo, silicona) tal como el que se muestra en la Fig. 50d con electrodos dispuestos en una primera superficie y una segunda superficie, para dirigir y desviar los campos primero y segundo hacia sus respectivos objetivos nerviosos.

Es probable que un neuroestimulador, tal como un microneuroestimulador (por ejemplo, BION), destinado a estimular el PTN de forma aislada, se implante cerca del PTN para maximizar los efectos terapéuticos previstos de la estimulación y minimizar los posibles efectos secundarios causados por derrame de estimulación. Si bien esto puede mejorar la estimulación del PTN, puede disminuir la capacidad del neuroestimulador para aumentar aún más el resultado terapéutico activando también ramas/fibras SAFN ubicadas en la proximidad del electrodo estimulante. Por consiguiente, un método puede incluir colocar un neuroestimulador al menos a 1 cm de la superficie del PTN para mejorar la probabilidad de estimular los nervios tanto del PTN como del SAFN. Un método alternativo para estimular tanto el PTN como el SAFN puede incluir colocar al menos un primer estimulador de un dispositivo implantable adyacente o cerca del SAFN o PTN de un paciente y luego inclinar el neuroestimulador para proporcionar también estimulación del otro nervio objetivo en lugar de colocarlo y alinear el estimulador para estimular solo uno de los dos nervios. En una realización, un extremo de un neuroestimulador, o un electrodo/contacto del estimulador, se implanta como máximo aproximadamente a 1.5 cm del PTN y el otro extremo del neuroestimulador se coloca como máximo aproximadamente a 1.5 cm del

SAFN, o sus terminales nerviosas cutáneas. Por ejemplo, se puede implantar un neuroestimulador que tenga electrodos en su superficie de modo que un extremo del estimulador esté más cerca del PTN que del SAFN y el otro extremo esté más cerca del SAFN que del PTN. La amplitud de la estimulación se puede configurar para provocar la estimulación tanto de SAFN como de PTN. Una realización incluye colocar uno o más electrodos de un dispositivo implantable adyacente o cerca de una rama SAFN o PTN de un paciente y estimular con una amplitud que provoque que la activación de ambos nervios aumente al menos 50 % sobre lo que ocurre en ausencia de estimulación.

También se muestra una realización de un sistema de tratamiento percutáneo que usa el electrodo de aguja 657 percutáneo para proporcionar estimulación SAFN a un paciente. Después de insertar la aguja 657 por ejemplo, en una posición cefálica y anterior al maléolo medial, se puede usar un dispositivo 50 para proporcionar un protocolo de estimulación similar al que se usa para la estimulación PTN, con una corriente de aproximadamente 0.5-9 mA (aumentado hasta que el paciente sienta una sensación cutánea) presentada a 10 o 20 Hz para proporcionar estimulación durante una sesión de tratamiento que dura aproximadamente 30 minutos. Una almohadilla conductora con al menos una porción conductora puede servir como electrodo de retorno y/o tierra se coloca sobre la cara medial del calcáneo y también se conecta al dispositivo 50. El tratamiento puede tener un intervalo de inducción, con sesiones de estimulación semanales o quincenales, seguido de un intervalo de mantenimiento de tratamiento menos frecuente. El estimulador también puede permitir al usuario seleccionar o configurar protocolos adicionales. Por ejemplo, un usuario puede modificar de forma independiente la frecuencia, la amplitud y el tiempo utilizando un control gráfico y botones "+", "-" para cambiar los valores. Además, el usuario puede elegir o crear protocolos adicionales. Un parámetro de protocolo puede denominarse "modo de rampa", que cuando se selecciona hace que un parámetro de estimulación seleccionado, tal como la amplitud de estimulación, varíe en un intervalo tal como +/- 2 uA durante la sesión en lugar de mantener un valor constante. Un protocolo puede llamarse "10/20", que estimula el 50% del tiempo a 10 Hz y el otro 50% a 20 Hz.

En una realización que se muestra en la Fig. 54, un dispositivo 632b neuroestimulador implantado puede proporcionar señales de estimulación a un manguito nervioso IPC o un conjunto 598f de electrodos de contacto múltiple de tipo conductor, configurado para estimular un objetivo en el aspecto medial de la región del tobillo, tal como el PTN o SAFN usando un conducto 84b estimulador. El manguito 598f nervioso puede configurarse con dos o más electrodos que funcionan de forma independiente para proporcionar una estimulación bipolar localizada de un nervio objetivo, o puede incluir solo un único electrodo y el camino de retorno lo proporciona un estimulador en el dispositivo 632b neuroestimulador. En este último caso, el manguito 598f puede implantarse y configurarse para activar eléctricamente el PTN o SAFN cerca del maléolo medial, mientras que el estimulador provisto en el dispositivo 632b neuroestimulador puede servir para estimular el SAFN en la pierna, tal como el nervio SAFN o sus ramas que terminan en la piel. En una realización, el neuroestimulador se implanta y opera para hacer que el manguito nervioso estimule el PTN usando un electrodo monopolar y el camino de retorno está entre el neuroestimulador y el manguito nervioso. Luego, la amplitud de la estimulación se aumenta hasta que el sujeto siente un hormigueo en la pierna y luego se proporciona más, menos o la misma cantidad de estimulación durante la terapia posterior. Además, al menos un electrodo utilizado para proporcionar estimulación cerca del dispositivo neuroestimulador se puede hacer más grande para aumentar la posibilidad de estimular las ramas cutáneas del SAFN.

#### Realizaciones adicionales del sistema

En una realización, la activación eléctrica de los aferentes SAFN se logra administrando estimulación al nivel de la médula espinal. Como se muestra en la Fig. 51, un conjunto 612 de electrodos de rejilla multicontacto que tiene al menos 2 contactos se puede implantar cerca de la superficie dorsal de la médula espinal lumbar de modo que uno o más contactos de electrodos puedan activar selectivamente el tejido nervioso con pulsos eléctricos. Se puede construir un solo conjunto 612 de electrodos lo suficientemente grande como para proporcionar impulsos eléctricos en objetivos a lo largo de toda la región L2-L4 o puede ser lo suficientemente pequeña como para implantarse a través del foramen respectivo o junto a él y para estimular una región específica (por ejemplo, L4). Se puede usar un solo conjunto o varios conjuntos para capturar subconjuntos complementarios de raíces nerviosas ubicadas en ubicaciones anatómicas objetivo (por ejemplo, estimulación L2 y L4). El conjunto 612 puede implantarse por fuera o por debajo de la duramadre para proporcionar una estimulación nerviosa eléctrica más selectiva.

Una realización incluye un método para activar eléctricamente las raíces de los nervios espinales dentro de la región de la médula espinal lumbar utilizando un conjunto 614 de electrodos de contacto múltiple de tipo conductor. La estabilidad mecánica se puede mejorar utilizando un diseño de conjunto dentado. En la Fig. 51, el conjunto 614 de tipo conductor está posicionado (por ejemplo, rostro-caudalmente) de manera que una o más raíces nerviosas espinales (por ejemplo, L3 y L4) se activan selectivamente. El médico puede programar un neuroestimulador para estimular dos o más raíces nerviosas sincrónicamente, alternadamente, fuera de fase, o puede seleccionar la estimulación de una sola raíz nerviosa. Alternativamente, el conjunto 614 de tipo conductor se coloca (por ejemplo, en dirección anteroposterior) de modo que solo se apunte a una raíz nerviosa espinal (por ejemplo, L4), pero los múltiples sitios de estimulación permiten seleccionar uno o más canales (por

ejemplo, monopolar, bipolar o tripolar) para el tratamiento de los síntomas de la vejiga. En una realización, el conjunto 614 de cables o los estimuladores 638 pueden estimular un objetivo espinal mediante implantación adyacente al foramen asociado y pueden residir en el espacio epidural. El cable puede ser espiral y residir alrededor de una raíz nerviosa, sobre una vértebra lumbar o sobre el sacro.

La FIG. 52 muestra el método para proporcionar estimulación nerviosa que incluye las etapas de evaluar los sitios de implantación y los parámetros 622, implantar los componentes 624 de un sistema de neuroestimulación, incluyendo al menos un estimulador, y proporcionar la terapia 626. En una realización, se pueden realizar etapas que incluyen evaluar sitios y parámetros 628, y ajustar al menos uno de los sitios y parámetros 630 para proporcionar una estimulación que tenga un beneficio terapéutico. Un protocolo de evaluación de estimulación comprende que un paciente sea estimulado antes, durante o después de uno o más "intervalos de evaluación". Las señales de estimulación que cumplen con el criterio de tratamiento y proporcionan una terapia mejorada se seleccionan y almacenan para definir las señales y los sitios de los protocolos de terapia que se utilizan posteriormente durante el tratamiento.

En una realización, un método para tratar OAB incluye terapia de combinación. La provisión y operación de un neuroestimulador que tiene un procesador configurado para operar un protocolo de estimulación que proporciona al menos una señal de estimulación a al menos un estimulador para proporcionar estimulación selectiva de al menos un objetivo nervioso; y el al menos un estimulador está configurado para estimular selectivamente al menos una primera rama nerviosa objetivo del SAFN o una rama PTN en una ubicación aproximadamente entre la rodilla y el talón; y el al menos un estimulador proporciona al menos un parámetro de estimulación eléctrica evaluado como efectivo para al menos una primera rama nerviosa. También puede ocurrir la provisión de una terapia 629 de medicamentos. Un objetivo tal como los PTN, MPN, LPN, SAFN en un sitio periférico o raíz espinal asociada. La terapia 629 de medicamentos puede implicar la ingestión oral de un medicamento tal como un anticolinérgico, o la inyección transuretral o intratecal de un medicamento tal como el bótox en la pared de la vejiga (por ejemplo, como puede ocurrir intravesicular). La terapia con medicamentos puede permitir que la estimulación nerviosa sea más efectiva en la inhibición de la vejiga y la tolerancia del paciente a la estimulación. La terapia de medicamentos puede implicar la titulación de la dosis de un medicamento tal como el bótox (por ejemplo, volumen por inyección, concentración del medicamento, número de ubicaciones dentro de la vejiga) para permitir el uso de una gama más amplia de parámetros de estimulación nerviosa periférica para proporcionar una inhibición eficaz de la vejiga. La estimulación eléctrica puede permitir una menor dosificación o frecuencia de la terapia farmacológica necesaria para mantener el tratamiento de la OAB. La simulación eléctrica puede permitir que la terapia de medicamentos ocurra con un volumen más pequeño o una concentración más baja de bótox inyectado intravesicalmente, para minimizar la incidencia de retención urinaria (es decir, la necesidad de cateterismo uretral).

La FIG. 53a muestra un sistema 644 neuroestimulador, que tiene un neuroestimulador 632 y un sensor 634, y que está configurado para comunicarse con un programador externo EXD 636 usando señales 646 inalámbricas. En una realización, el EXD 636 puede proporcionar señales 646 inalámbricas de comunicación y energía para proporcionar energía. El neuroestimulador 632 se puede configurar con múltiples conductos para proporcionar estimulación a al menos un nervio objetivo (T1-T4). Un programador 636 de pacientes EXD o neuroestimulador 632 puede operar un procesador para proporcionar un programa de terapia que usa, en parte, un algoritmo de registro histórico del paciente definido en el módulo 66 de protocolos y parámetros. El algoritmo puede funcionar para obtener, evaluar y almacenar un registro histórico de un paciente, por ejemplo, en la memoria 60. El registro histórico almacenado en la memoria 60 puede incluir, por ejemplo, 1) todos los parámetros, ajustes y tiempos relacionados con la estimulación, 2) un registro del sistema alertando a un paciente, por ejemplo, enviando una señal de comunicación al EXD 636, o desencadenada por intervalos de tiempo que expiran, hora del día o datos detectados que cumplen uno o más criterios de tratamiento, 3) datos de entrada del paciente, incluyendo la entrada del paciente en el EXD 636 que provocó el retraso de la estimulación 4) información del diario del paciente, tal como datos subjetivos entrada de información por parte de un paciente que utiliza el EXD 636 como puede ocurrir espontáneamente, de acuerdo con un programa, y/o en respuesta a preguntas formuladas al paciente por el EXD (o realizadas por una aplicación de teléfono inteligente que opera en el teléfono celular del paciente), sobre la micción, puntajes subjetivos relacionados con la urgencia miccional, dolor, sensibilidad, etc.

En una realización, un sistema para tratar la incontinencia puede comprender: un sensor 634 que es parte de un módulo 55 de detección que está adaptado para generar una señal en respuesta a un estado de un paciente relacionado con la actividad de la vejiga o el intestino; al menos un estimulador 114 que tiene un electrodo, el estimulador adaptado para modular la actividad del suelo pélvico del paciente mediante la estimulación de al menos un objetivo espinal tal como L2, L3 L4; y un módulo 52 de control de un dispositivo 632 neuroestimulador, que está adaptado para recibir la señal del módulo de detección, analizar la señal para detectar un evento relacionado con la actividad de la vejiga o el intestino y, en respuesta a la detección del evento, operar para hacer un ajuste en el protocolo de estimulación del módulo 66 de protocolos y parámetros para provocar un cambio en la modulación nerviosa proporcionada al al menos un electrodo. El ajuste al protocolo de estimulación puede ser iniciando o aumentando la fuerza de la modulación cuando se detecta un evento. El módulo 52 de control puede adaptarse para aplicar una primera forma de onda al

estimulador en respuesta a la determinación de que el evento detectado está relacionado con un evento de incontinencia que es inminente, y donde el módulo de control está adaptado para aplicar una segunda forma de onda, diferente desde la primera forma de onda, en respuesta a la determinación de que el evento no es inminente. El evento detectado puede estar relacionado con un evento de incontinencia que es eminente y se detecta cuando la actividad detectada está por encima de un umbral establecido para el paciente. En una realización, la primera forma de onda está relacionada con la disuasión de la respuesta aguda de la vejiga a la estimulación y la segunda forma de onda está relacionada con la disuasión de la respuesta prolongada de la vejiga a la estimulación. El sensor se puede implantar y configurar para medir la actividad muscular relacionada con la micción fecal o urinaria. En lugar de, o además de, la modulación de la vejiga, la estimulación también puede orientarse hacia la modulación de otro tejido, por ejemplo, puede promover la contracción del músculo del esfínter anal.

Cuando no se usa un sensor, un método para tratar a un paciente puede comprender simplemente: con un procesador del módulo 52 de control, controlar un generador de estimulación de un neuroestimulador 632 para administrar estimulación eléctrica a uno o más sitios de tejido próximos a uno o más nervios espinales de L2 a S4 de un paciente, de manera dependiente de la frecuencia, para generar una inhibición o excitación de la actividad de la vejiga relacionada con la micción, según un protocolo de terapia. El protocolo de estimulación implementado por el sistema 644 está configurado para que la estimulación eléctrica administrada en uno o más sitios de tejido sea una señal de estimulación con una frecuencia que se ha demostrado en un paciente que conduce a una disminución de la contracción de la vejiga como parte de un protocolo de terapia de relajación vesical proporcionado por el procesador para disminuir la actividad miccional. El protocolo de estimulación definido en el módulo 66 de protocolo está configurado de modo que la estimulación eléctrica administrada en uno o más sitios de tejido comprende una señal de estimulación que tiene una frecuencia que se ha demostrado en un paciente que conduce a una mayor contracción de la vejiga como parte de un protocolo de terapia de excitación vesical para aumentar la actividad miccional.

La FIG. 53b muestra un sistema que tiene un dispositivo 638 neuroestimulador tal como un dispositivo alimentado de forma inalámbrica que puede recolectar energía inalámbrica para estimular al menos un primer objetivo nervioso. Un dispositivo 636 externo está configurado para proporcionar energía inalámbrica y señales 646 de datos al dispositivo 638 para realizar un protocolo de estimulación. También se puede proporcionar un segundo dispositivo 640 neuroestimulador para estimular un segundo objetivo. Cuando se proporcionan dos o más dispositivos 638, 640, microneuroestimuladores estos pueden obtener energía y ser controlados de forma independiente desde el mismo dispositivo externo EXD 636. El EXD 636 tiene un procesador que está configurado para operar el EXD para proporcionar un protocolo de estimulación al operar los dos o más dispositivos implantados que funcionan como un sistema 642 de neuroestimulación distribuido. Cuando varios dispositivos 638, 640 proporcionan al menos un protocolo de estimulación, estos pueden cooperar, por ejemplo, para proporcionar estimulación de múltiples ramas SAFN.

La FIG. 54 muestra un primer sistema 644 neuroestimulador en la pierna de un paciente 8, con un dispositivo 632a neuroestimulador que proporciona señales de estimulación a un manguito 598e nervioso IPC usando un conducto 84a estimulador. También se muestra un segundo sistema 644 neuroestimulador en la parte inferior de la pierna de un paciente 8, con un dispositivo 632b neuroestimulador que proporciona señales de estimulación a un manguito 598f nervioso IPC configurado para estimular un objetivo en el maléolo medial tal como el PTN o SAFN usando un estimulador 84b de conducto. US Pat App 20080234782, de Haugland, incorporada en el presente documento como referencia, divulga diversos sistemas y métodos que pueden usarse cuando se implementan protocolos y sistemas de estimulación de la presente invención en la pierna de un paciente.

En una realización, un sistema para modular la actividad de la vejiga para tratar a un paciente que tiene una disfunción o trastorno de la vejiga incluye un procesador para operar un generador de señales de un módulo de estimulación de acuerdo con un protocolo de estimulación para proporcionar una primera señal de estimulación y un neuroestimulador configurado para proporcionar la señal de estimulación a un estimulador adaptado para colocarse debajo de la rodilla del paciente y adyacente a una porción de un SAFN del paciente para estimular el SAFN, por lo que se modula la actividad de la vejiga. El protocolo de estimulación define una señal de estimulación para tener una frecuencia seleccionada para proporcionar un efecto inhibitorio de la actividad de la vejiga, tal como dentro del intervalo aproximado de 10 Hz a 20 Hz una frecuencia seleccionada para estar sustancialmente en al menos uno de un intervalo de 2 Hz y 50 Hz para proporcionar un efecto excitatorio sobre la actividad de la vejiga. La señal de estimulación se puede seleccionar para tener una combinación predeterminada de frecuencia y amplitud determinada para aumentar o disminuir la actividad de la vejiga del paciente durante un intervalo de evaluación anterior o se ha demostrado en una muestra anterior de pacientes que aumenta o disminuye la actividad de la vejiga. El estimulador está adaptado para colocarse junto a una porción del SAFN del paciente para proporcionar estimulación en una ubicación cefálica al maléolo medial y anterior al maléolo medial dentro del intervalo aproximado de 1 a 3 cm o cefálica al maléolo medial y posterior a la vena safena a una distancia desplazada dentro del intervalo aproximado de 1-2 cm, y a una profundidad subcutánea dentro del intervalo aproximado de 0.5 cm y 1.5 cm o en una ubicación adyacente al lado anterior o cara posterior del maléolo medial, adyacente a la cara posterior del maléolo medial.

Alternativamente, se coloca un estimulador en una carcasa del neuroestimulador implantado en una posición próxima a un maléolo medial del paciente y adyacente a una porción del SAFN del paciente. La posición también es adyacente a una porción del PTN con el neuroestimulador configurado para proporcionar estimulación utilizando al menos dos contactos de electrodos en el estimulador configurado con una distancia entre contactos de al menos 5 mm. Además, la señal de estimulación puede tener una amplitud suficiente para proporcionar una estimulación concurrente del PTN y al menos una rama del SAFN que se encuentra en la superficie del PTN. Además, en una realización, el sistema que tiene un procesador para operar un generador de señales de un módulo de estimulación de acuerdo con un protocolo de estimulación puede configurarse para proporcionar al menos una segunda señal de estimulación desde un segundo estimulador adaptado para colocarse debajo de la rodilla del paciente y adyacente a una porción de un nervio tibial posterior del paciente y configurado para proporcionar estimulación del nervio tibial posterior para modular la actividad de la vejiga. El módulo de estimulación puede usar un protocolo de estimulación configurado para proporcionar la primera señal de estimulación y la segunda señal de estimulación sustancialmente simultáneamente o en diferentes momentos para impedir los efectos de interacción entre la primera y la segunda señal de estimulación. La primera señal de estimulación y la segunda señal de estimulación pueden ocurrir a la misma o diferentes frecuencias, y pueden ser únicas en los parámetros de estimulación. En una realización, el primer estimulador es un electrodo implantado en una ubicación que está aproximadamente de 3 cm a 5 cm en dirección cefálica y de 1 cm a 2 cm anterior a un maléolo medial del paciente y el segundo electrodo está implantado en una ubicación que se encuentra aproximadamente de 3 cm a 5 cm en dirección cefálica y aproximadamente de 1 cm a 3 cm posterior al maléolo medial. El sistema puede tener un estimulador que está adaptado para colocarse junto a una porción del nervio safeno del paciente para proporcionar estimulación cutánea en un lugar que está en el lado medial de una pierna del paciente y dentro del intervalo aproximado de 3 cm a 10 cm por debajo de la rodilla del paciente. Además, el estimulador puede adaptarse para colocarse junto a una porción del nervio safeno del paciente para proporcionar estimulación cutánea en un lugar que se encuentra en el lado medial de la pierna dentro del intervalo aproximado de 3-10 cm por debajo de la rodilla del paciente y la señal de estimulación se proporciona a al menos una rama del nervio safeno con aproximadamente una amplitud que produce una sensación cutánea en la parte inferior de la pierna del paciente.

En una realización, se puede seleccionar un nervio objetivo de estimulación en una ubicación debajo de la región de la pelvis del paciente, tal como cerca del nervio femoral del paciente sustancialmente por encima de la rodilla para apuntar y estimular el SAFN del paciente. Proporcionar estimulación del nervio safeno puede implicar proporcionar un estímulo de baja amplitud dentro del intervalo de 25 uA-75 uA para estimular el SAFN ya que se ha demostrado que modula la actividad de la vejiga con tan solo 25 uA. Alternativamente, el sistema puede proporcionar estimulación sustancialmente al nivel de la médula espinal para estimular al menos las raíces espinales que están asociadas con el SAFN. La terapia de estimulación se puede proporcionar de acuerdo con un primer protocolo para causar un cambio agudo en la actividad de la vejiga aproximadamente durante el intervalo de estimulación o un segundo protocolo diseñado para causar un cambio prolongado en la actividad de la vejiga que dura después del final de un intervalo de estimulación, o ambos, donde se produce la estimulación aguda según sea necesario. Por ejemplo, el sistema, cuando se implanta, puede incluir un sensor y un módulo de detección, así como un módulo de control configurado para procesar datos detectados, detectar eventos en los datos detectados y ajustar la estimulación proporcionada por el módulo de estimulación para proporcionar estimulación relacionada con la modulación aguda de la vejiga con base en la detección de al menos un evento en los datos detectados relacionados, por ejemplo, con la actividad de la vejiga y el volumen de la vejiga. Alternativamente, el protocolo de estimulación puede simplemente ajustar una característica de estimulación si un primer protocolo de estimulación no proporciona suficiente modulación de la actividad de la vejiga. El ajuste de la estimulación puede incluir el ajuste de una frecuencia de modulación o la implementación de una señal de estimulación que varíe con el tiempo, tal como un chirrido. La modulación de la actividad de la vejiga se proporciona para proporcionar terapia al paciente en respuesta a un síntoma no deseado y los resultados de proporcionar terapia pueden aliviar síntomas que en realizaciones pueden considerarse como resultado de la modulación de la actividad de la vejiga.

En una realización, un método para tratar la vejiga hiperactiva incluye establecer un neuroestimulador que tenga un procesador configurado para proporcionar un protocolo de estimulación que proporcione estimulación en un estimulador para modular el SAFN y también en un segundo estimulador para estimular el PTN, o el LPN/MPN se ramifica en una ubicación sustancialmente entre una rodilla y un talón del paciente. El método incluye además aplicar una señal de estimulación usando parámetros que se ha encontrado que son efectivos para al menos uno de los objetivos nerviosos y también proporcionar una terapia farmacológica al paciente.

En una realización, un sistema para tratar a un paciente con una condición OAB incluye un neuroestimulador que tiene un procesador configurado para proporcionar un protocolo de estimulación que proporciona de forma independiente una señal de estimulación a un estimulador para proporcionar estimulación selectiva a un primer objetivo nervioso y el estimulador está adaptado para ser implantado dentro del paciente y configurado para estimular selectivamente un primer objetivo nervioso que es un PTN, LPN o MPN en una ubicación sustancialmente entre una rodilla y un talón del paciente. El sistema está además configurado con un estimulador implantado para estimular un objetivo adicional del SAFN, para proporcionar una combinación de activación eléctrica concomitante del SAFN y al menos uno del PTN, LPN y MPN. El estimulador puede tener

un primer electrodo de contacto y un segundo electrodo de contacto que se suministran mediante un manguito nervioso que tiene una pared anular interior no conductora, y un primer electrodo de contacto configurado para estimular la primera rama nerviosa objetivo y un primer electrodo de contacto que se coloca para estimular un segundo objetivo.

5

En una realización, un sistema está configurado para proporcionar terapia a un paciente que padece un trastorno de vejiga hiperactiva que comprende un primer estimulador implantado en el paciente y configurado para proporcionar estimulación selectiva a al menos un primer objetivo nervioso y un segundo objetivo nervioso. El primer objetivo nervioso se selecciona del grupo de objetivos nerviosos: PTN, LPN, MPN y SAFN, y el segundo objetivo nervioso se selecciona para ser un objetivo diferente dentro del grupo de objetivos que el seleccionado para el primer objetivo nervioso. Además, al menos un neuroestimulador está configurado para proporcionar un protocolo de estimulación que está configurado con al menos una primera señal de estimulación para aplicar al primer nervio objetivo y una segunda señal para aplicar al segundo nervio objetivo, en el que el protocolo de estimulación define un primer valor de parámetro para la primera señal y un segundo valor de parámetro para la segunda señal y los valores de primer y segundo parámetro se seleccionan para incluir al menos un valor de parámetro del grupo de (1) frecuencia de estimulación para determinar la frecuencia de las dos señales de estimulación y (2) amplitud de estimulación para determinar al menos una de la corriente o voltaje de las dos señales de estimulación. Las señales de estimulación primera y segunda se seleccionan para que sean señales que se han evaluado para proporcionar la modulación deseada de la actividad de la vejiga en el paciente o en una población de muestra. En una realización, el protocolo de estimulación aplica la segunda señal de estimulación al SAFN y la corriente o voltaje de la señal de estimulación es aproximadamente 30%-60% menor que el valor utilizado para la primera señal de estimulación. La primera señal y las segundas señales de estimulación pueden ser señales que se ha evaluado que tienen eficacia terapéutica en el paciente cuando se presentan en combinación a cada uno de los dos nervios objetivo.

25

En una realización, un sistema está configurado para tratar la disfunción del suelo pélvico o proporcionar alivio de los síntomas en un paciente que comprende un neuroestimulador que tiene un estimulador configurado para estimular un primer objetivo nervioso con una primera señal de estimulación y un segundo objetivo nervioso con una segunda señal de estimulación, en el que la primera señal de estimulación se selecciona para que sea terapéutica en el primer objetivo de estimulación y la segunda señal de estimulación se selecciona para que sea terapéutica en el segundo objetivo de estimulación, y los objetivos de estimulación primero y segundo se seleccionan para que sean al menos dos del conjunto que incluye: PTN, LPN, MPN y SAFN.

30

En una realización, un sistema está configurado para tratar un trastorno de la vejiga y comprende un neuroestimulador implantado que tiene un protocolo de estimulación que está configurado para aplicar una primera señal a un primer objetivo nervioso, habiéndose evaluado previamente que la señal produce inhibición de la actividad de la vejiga y aplicar adicionalmente una segunda señal a un segundo objetivo para producir la excitación de la actividad de la vejiga. El primer estimulador puede implantarse en un paciente y configurarse para estimular selectivamente al menos un primer objetivo nervioso seleccionado del grupo de: PTN, LPN, MPN y SAFN. Los objetivos del primer y segundo nervio pueden ser objetivos diferentes del mismo nervio. Además, la segunda señal de estimulación se selecciona para que esté aproximadamente por encima de 35 Hz y por debajo de 100 Hz, para provocar la excitación de la actividad de la vejiga.

35

40

En una realización, un sistema está configurado para modular la actividad de evacuación y/o síntomas relacionados de un paciente. El sistema puede incluir un neuroestimulador que tiene un procesador de módulo de control configurado para controlar un módulo de estimulación con un generador de señales para proporcionar un primer protocolo de terapia que está configurado para proporcionar estimulación a un primer sitio de estimulación usando una primera señal de estimulación que tiene un primer patrón de estimulación que es seleccionado para aumentar la actividad de evacuación y un segundo protocolo de terapia que está configurado para proporcionar estimulación a un sitio de estimulación utilizando una segunda señal de estimulación que tiene un segundo patrón de estimulación que se selecciona para disminuir la actividad de evacuación; y un estimulador está configurado para recibir una señal de estimulación del neuroestimulador y para estimular un objetivo nervioso para al menos un sitio de estimulación. El al menos un sitio de estimulación para la primera señal de estimulación es un sitio seleccionado para estimular un objetivo nervioso seleccionado del conjunto de nervios que incluye: PTN, LPN, MPN y SAFN.

45

50

55

En una realización, un sistema para tratar la vejiga hiperactiva comprende un neuroestimulador, un dispositivo externo que es un programador del paciente, un procesador para implementar un protocolo de estimulación que define la estimulación proporcionada a un paciente que está configurado para estimular un primer sitio de objetivo nervioso candidato con al menos una primera señal de estimulación candidata aplicada a al menos un primer estimulador que recibe la señal del neuroestimulador, ajustar el protocolo para ajustar al menos uno del primer sitio objetivo del nervio candidato o la primera señal de estimulación candidata, en el que el ajuste al sitio objetivo del nervio candidato incluye el cambio entre al menos dos sitios objetivo del nervio candidato seleccionados del grupo de: PTN, LPN, MPN y SAFN. Además, el protocolo de estimulación está configurado para estimular al menos dos de los sitios usando al menos el primer estimulador. El ajuste del protocolo de estimulación puede ocurrir contingentemente durante la provisión de la terapia. Puede ocurrir después de

60

65

estimar el sitio objetivo del primer nervio candidato con la señal de estimulación del primer candidato y luego determinar si existe un beneficio terapéutico que cumpla con un criterio de tratamiento; y, si se cumple el criterio, continuar estimulando, usando el sitio objetivo del primer nervio candidato y la señal de estimulación del primer candidato; y si no se cumple el criterio, realizar la etapa de ajustar el protocolo y proporcionar estimulación. Además, el ajuste del protocolo puede ocurrir de forma contingente antes de, o de forma intermitente durante, la provisión de la terapia e incluye: estimular el sitio objetivo del primer nervio candidato con la señal de estimulación del primer candidato; recopilar y almacenar o tratar datos relacionados con la eficacia de la estimulación en el tratamiento del trastorno; ajustar el protocolo para realizar una combinación de sitio de tratamiento y señal de estimulación de acuerdo con un protocolo que se define para realizar una serie de sitios de estimulación y señales de estimulación; y evaluar los datos de tratamiento para seleccionar al menos una combinación de sitio de estimulación y señal de estimulación que proporcionó una terapia mejorada al paciente. El ajuste de la primera señal de estimulación candidata puede incluir el ajuste de la frecuencia de la señal de estimulación. El ajuste de la primera señal de estimulación candidata también puede incluir el cambio entre al menos dos de las frecuencias seleccionadas del grupo: 2 Hz, 5 Hz, 10 Hz, 15 Hz, 20 Hz y 50 Hz, y, además, si las dos o más frecuencias no producen un efecto terapéutico entonces evaluar las frecuencias ya sea por encima o por debajo de este intervalo.

En una realización, un sistema está configurado para tratar a un paciente que padece OAB que comprende un estimulador implantado en un paciente y configurado para estimular una primera raíz nerviosa espinal objetivo seleccionada del grupo nervioso de: L2, L3 y L4. La estimulación puede ocurrir entre 5 y 50 Hz, y preferiblemente puede ocurrir entre 10 y 20 Hz cuando se desea la inhibición de la vejiga. El neuroestimulador implantado tiene un protocolo de estimulación configurado para aplicar una primera señal de estimulación al objetivo de la primera raíz del nervio espinal para modular la actividad de la vejiga y/o aliviar los síntomas. El al menos el primer objetivo de la raíz del nervio espinal puede seleccionarse para proporcionar tanto la inhibición como la excitación de la actividad de la vejiga usando dos protocolos de estimulación diferentes. Alternativamente, los objetivos de la raíz del nervio espinal incluyen al menos dos objetivos de la raíz del nervio espinal, cada uno de los cuales se selecciona para proporcionar al menos uno de inhibición y excitación de la actividad de la vejiga. Dos protocolos de estimulación diferentes pueden definir señales de estimulación con diferentes frecuencias y/o amplitudes para uno o dos. La primera señal de estimulación se puede seleccionar para que tenga una frecuencia que produzca al menos una inhibición o excitación de la actividad de la vejiga en el paciente. El sistema puede incluir un segundo estimulador seleccionado para estimular una segunda raíz nerviosa objetivo de un grupo de nervios. El segundo estimulador se puede seleccionar para estimular un segundo objetivo de raíz nerviosa de un grupo nervioso de objetivos que son L3 y L4. El segundo estimulador puede implantarse en un paciente y configurarse para estimular un segundo objetivo del nervio espinal seleccionado del grupo de: L5, S1, S2, S3 y S4, que es preferiblemente S3.

En una realización, un sistema está configurado para tratar a un paciente que padece OAB e incluye un primer estimulador implantado en un paciente y configurado para estimular al menos una primera raíz nerviosa espinal seleccionada del grupo de: L2, L3, L4, y un segundo estimulador implantado en un paciente y configurado para estimular al menos una segunda raíz nerviosa espinal seleccionada del grupo de: L5, S1, S2, S3 y S4. El neuroestimulador implantado tiene un módulo de control con un procesador configurado para implementar un protocolo de estimulación que está configurado para aplicar al menos una primera señal de modulación al primer estimulador para modular el objetivo de la primera raíz del nervio espinal y una segunda señal de modulación al segundo estimulador para modular el segundo objetivo de la raíz del nervio espinal. Las señales de modulación para modular los objetivos de la raíz del nervio espinal primero y segundo se pueden establecer de forma independiente, y/o ajustado, por el protocolo de estimulación. La primera señal de modulación se selecciona para que sea una señal que se haya evaluado para producir eficacia terapéutica en el paciente o que se haya evaluado para producir eficacia terapéutica en una población de muestra. Además, la primera señal de modulación y la segunda señal de modulación se pueden seleccionar para que sean señales que se han evaluado para producir eficacia terapéutica en el paciente cuando se presentan en combinación. Además, la primera señal de modulación y la segunda señal de modulación pueden seleccionarse para que sean señales que han sido evaluadas para producir eficacia terapéutica en el paciente cuando se presentan juntas en comparación con la eficacia de la primera señal de modulación y la segunda señal de modulación cuando se presentan solas. Además, la primera señal de modulación proporcionada en un primer estimulador puede configurarse para estimular al menos una primera raíz nerviosa espinal seleccionada del grupo de: L2, L3, L4. La amplitud de la estimulación puede hacerse suficiente para producir la activación de las fibras somáticas utilizadas para lograr efectos de modulación.

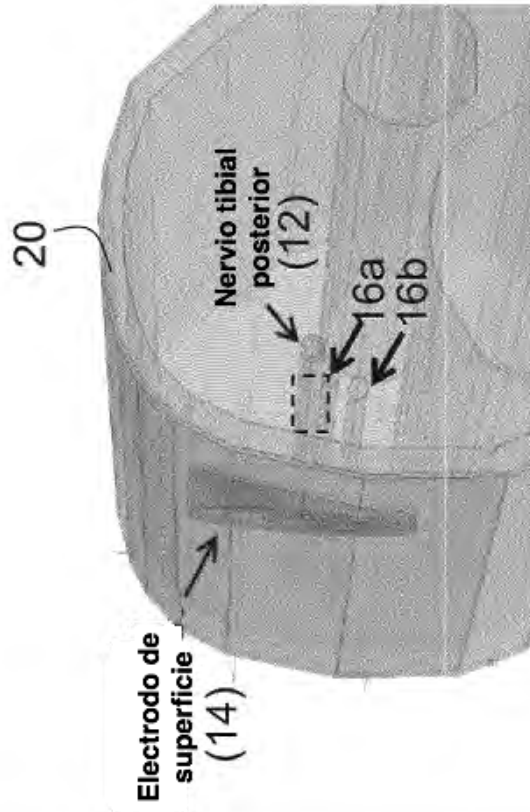


## REIVINDICACIONES

1. Un sistema para tratar a un paciente con disfunción o trastorno del suelo pélvico que comprende:

- 5 un procesador (52) para operar un generador (62) de señales de acuerdo con un protocolo de estimulación para proporcionar al menos una señal de estimulación, dicho procesador (52) está configurado para almacenar al menos uno de una pluralidad de parámetros de estimulación efectivos para tratar al menos un síntoma de una disfunción o trastorno del suelo pélvico cuando dicha al menos una señal de estimulación se aplica a un nervio safeno dentro de una extremidad inferior de un paciente;
- 10 al menos un primer neuroestimulador (50, 110) acoplado a dicho procesador (52) y dicho generador de señales (62), el al menos primer neuroestimulador (50, 110) está configurado para proporcionar al menos una señal de estimulación de acuerdo con dicho protocolo de estimulación; y,
- 15 al menos un estimulador (88, 90, 116) para recibir al menos una señal de estimulación de dicho al menos primer neuroestimulador (50, 110), dicho al menos un estimulador (88, 90, 116) colocado adyacente a al menos una porción del nervio safeno para aplicar dicha al menos una señal de estimulación al nervio safeno, por lo que se trata la disfunción o trastorno pélvico del paciente.
- 20 2. El sistema de la reivindicación 1, en el que dicho al menos un estimulador (50, 110) está adaptado para colocarse en la rodilla del paciente o por debajo de ella.
- 25 3. El sistema de la reivindicación 1 o 2, en el que al menos uno de una pluralidad de parámetros de estimulación se selecciona del grupo de valores de frecuencia, valores de amplitud, intervalos de valores de frecuencia, intervalos de valores de amplitud, duración de los valores de estimulación, valores del ciclo de trabajo, patrón de ráfaga, valores característicos de tren de pulsos de ráfaga o sin ráfaga, forma del pulso de estimulación o valores de forma de onda, valores de ancho de pulso, valores de forma de pulso, o polaridad y combinaciones de los mismos.
- 30 4. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el al menos un síntoma de una disfunción o trastorno del suelo pélvico es vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, incontinencia fecal, incontinencia de esfuerzo, dolor urinario, dolor pélvico, retención urinaria o disfunción sexual, y combinaciones de los mismos.
- 35 5. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el protocolo de estimulación define dicha al menos una señal de estimulación para que tenga una frecuencia seleccionada para que sea eficaz en proporcionar un efecto inhibitorio o excitatorio de la actividad de la vejiga, en el que la frecuencia seleccionada está dentro del intervalo de aproximadamente 2 Hz a 50 Hz.
- 40 6. El sistema de la reivindicación 5, en el que la frecuencia seleccionada para ser eficaz proporcionando un efecto inhibitorio de la actividad de la vejiga está dentro del intervalo de aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 20 Hz.
- 45 7. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que al menos un estimulador (88, 90, 116) se selecciona del grupo de: un manguito nervioso, una varilla conductora, un electrodo de paleta, un electrodo de tipo conductor multipolar, un conjunto de electrodos de rejilla implantado, un estimulador magnético, un estimulador de vibración, un estimulador ultrasónico, un electrodo de aguja percutáneo, un electrodo de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea y un electrodo de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea configurado para operar con un componente pasivo implantado que tiene una porción conductora.
- 50 8. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicha al menos una señal de estimulación proporciona estimulación a al menos una porción de una rama del nervio safeno en una ubicación entre la rodilla y el maléolo medial del paciente.
- 55 9. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho al menos un estimulador (88, 90, 116) está adaptado para colocarse junto a una porción del nervio safeno del paciente para proporcionar estimulación cutánea en un lugar que es en el lado medial de una pierna del paciente y dentro del intervalo de aproximadamente 3 cm a aproximadamente 10 cm por debajo de la rodilla del paciente.
- 60 10. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que al menos un estimulador (88, 90) se coloca en una carcasa del al menos primer neuroestimulador (50), estando implantado dicho al menos primer neuroestimulador (50) en un posición próxima a un maléolo medial del paciente y adyacente a una porción del nervio safeno del paciente, dicha posición también adyacente a una porción del nervio tibial posterior con al menos el primer neuroestimulador (50) configurado para proporcionar estimulación usando al menos dos contactos (89a, 89b) de electrodos en al menos un estimulador (50) y la al menos una señal de estimulación
- 65 que tiene una amplitud seleccionable suficiente para proporcionar una estimulación concurrente del nervio tibial posterior y al menos una rama del nervio safeno que se encuentra superficial al nervio tibial posterior.

11. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el procesador (52) para operar un generador (62) de señales de acuerdo con un protocolo de estimulación está configurado para proporcionar al menos una segunda señal de estimulación; y el al menos primer neuroestimulador (50, 110) está configurado además para operar el procesador (52) para proporcionar la segunda señal de estimulación a al menos un segundo estimulador adaptado para colocarse al nivel o por debajo del nivel de la rodilla del paciente y adyacente a al menos una porción de un nervio tibial del paciente y configurada para proporcionar estimulación del nervio tibial y al menos una porción del nervio safeno del paciente para modular la actividad de la vejiga.
12. El sistema de la reivindicación 11, en el que el procesador (52) para operar el generador (62) de señales de acuerdo con dicho protocolo de estimulación está configurado para proporcionar la primera señal de estimulación y la segunda señal de estimulación en momentos diferentes, por lo que se evitan los efectos de interacción entre la primera y la segunda señal de estimulación.
13. El sistema de las reivindicaciones 11 o 12, en el que el primer estimulador (88, 90, 116) es un electrodo implantado en una ubicación que es de aproximadamente 3 cm a aproximadamente 5 cm cefálica y de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 2 cm anterior a un maléolo medial del paciente y el segundo estimulador (90, 88) es un segundo electrodo implantado en una ubicación es decir, aproximadamente 3 cm a aproximadamente 5 cm cefálica y de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 3 cm posterior al maléolo medial.
14. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 en el que el procesador (52) para operar el generador (62) de señales de acuerdo con el protocolo de estimulación está configurado para proporcionar la primera señal de estimulación y la segunda señal de estimulación a diferentes frecuencias.
15. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que al menos el primer estimulador (88, 90) para estimular el nervio safeno es un electrodo de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea externa y el sistema también incluye un segundo estimulador (90, 88) para estimular en al menos uno del nervio safeno y una porción del nervio tibial, y el segundo estimulador (90, 88) es un electrodo implantado que funciona con un neuroestimulador implantable.



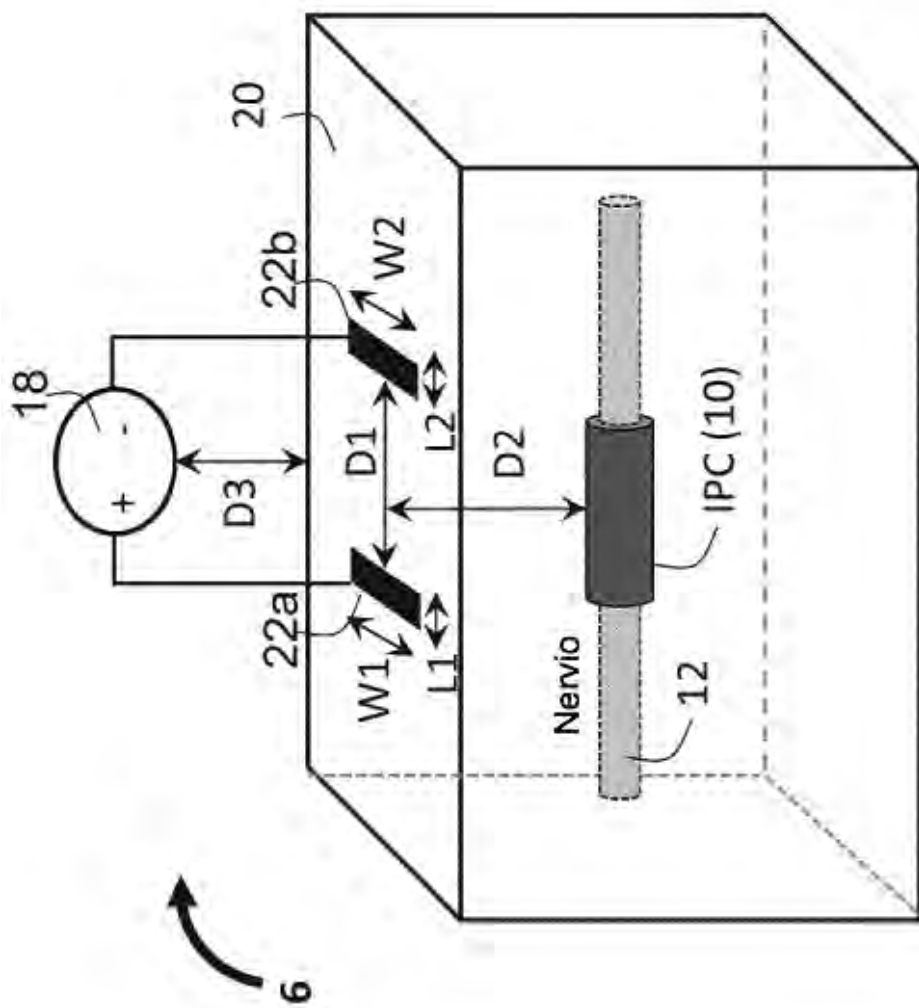


Fig. 1c

Fig. 2a

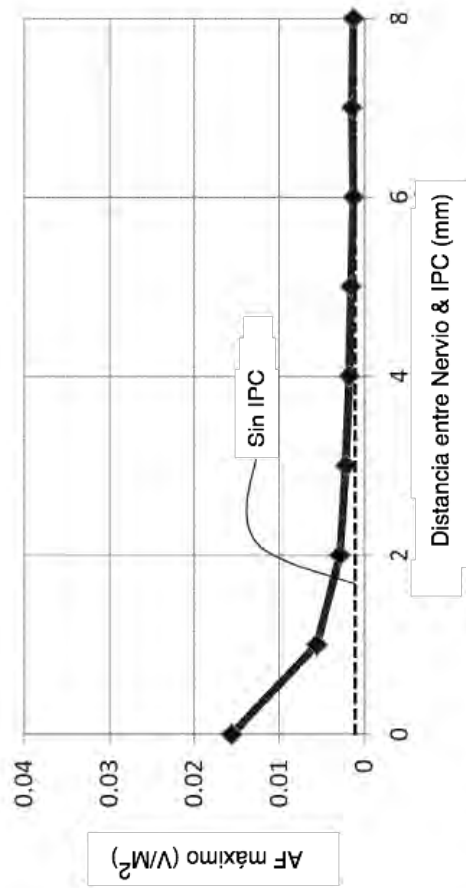
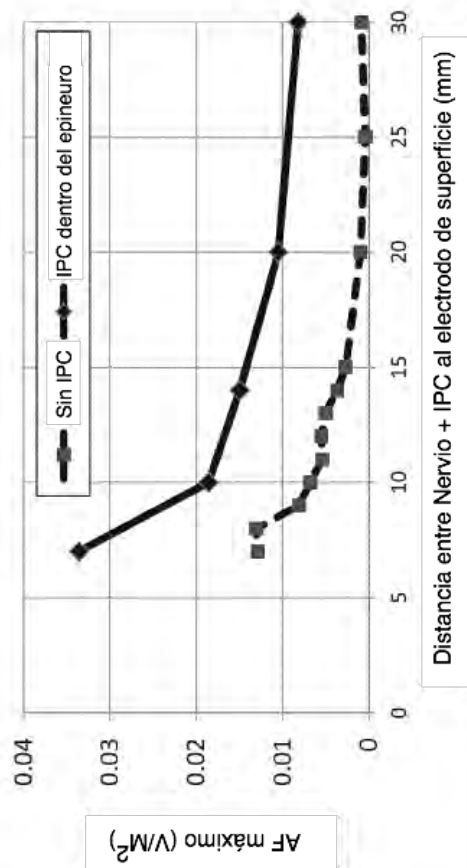
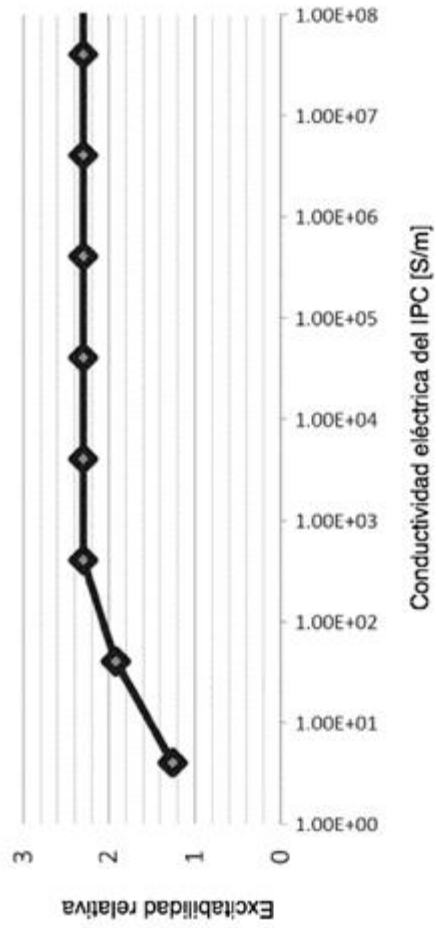
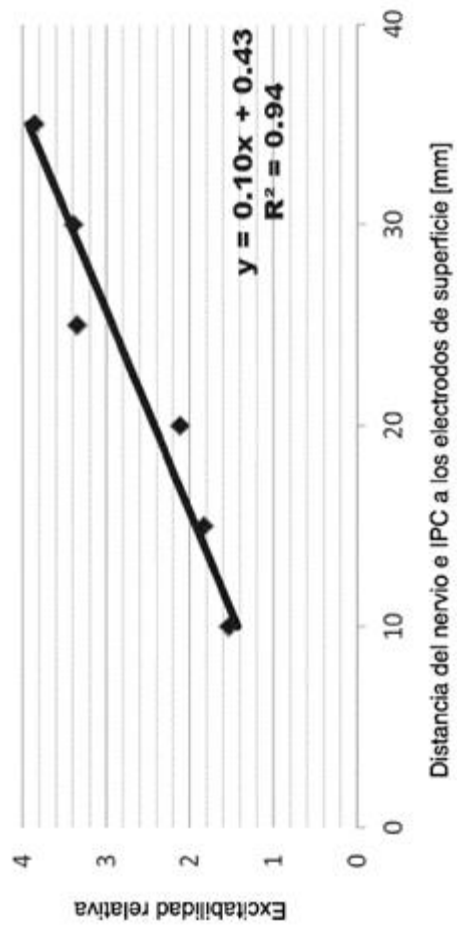
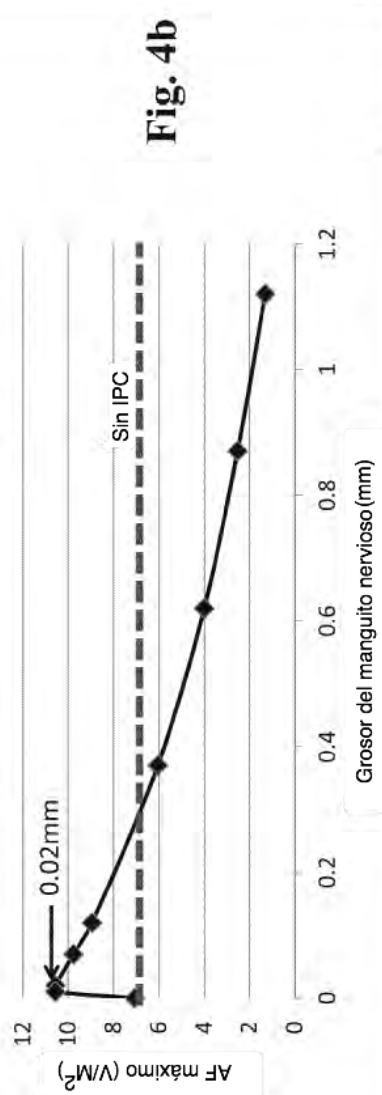
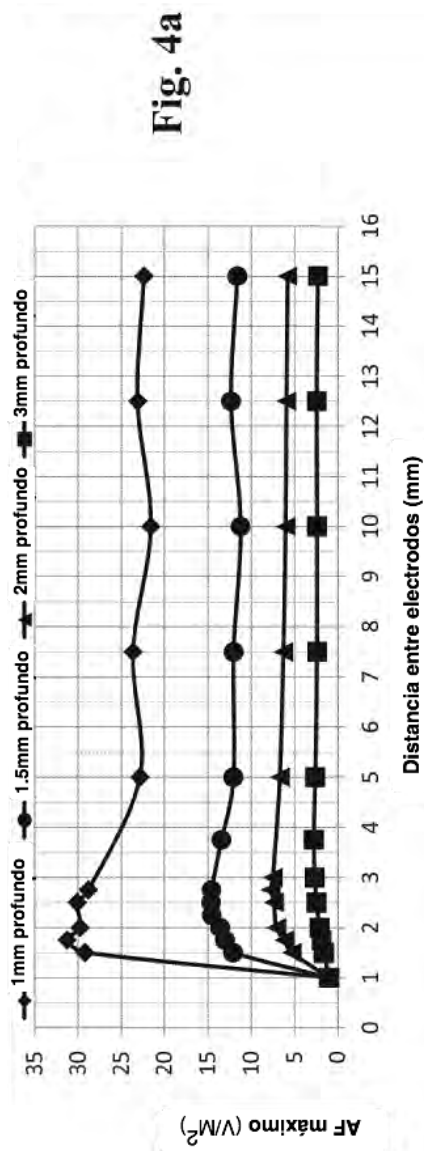
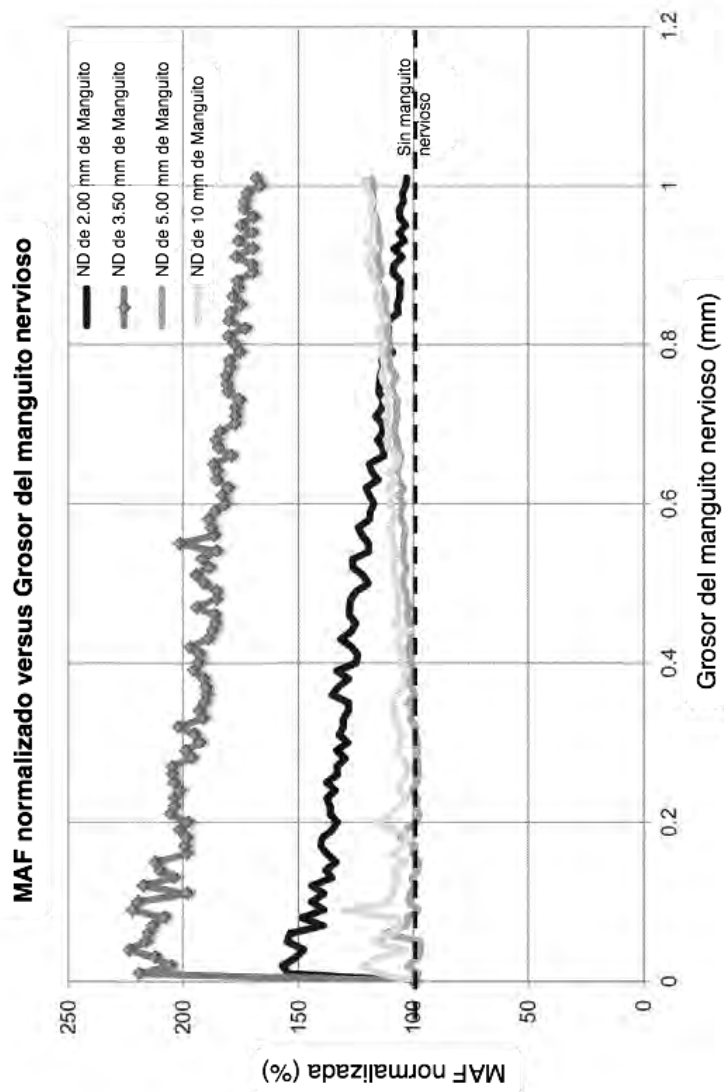


Fig. 2b









**Fig. 4c**



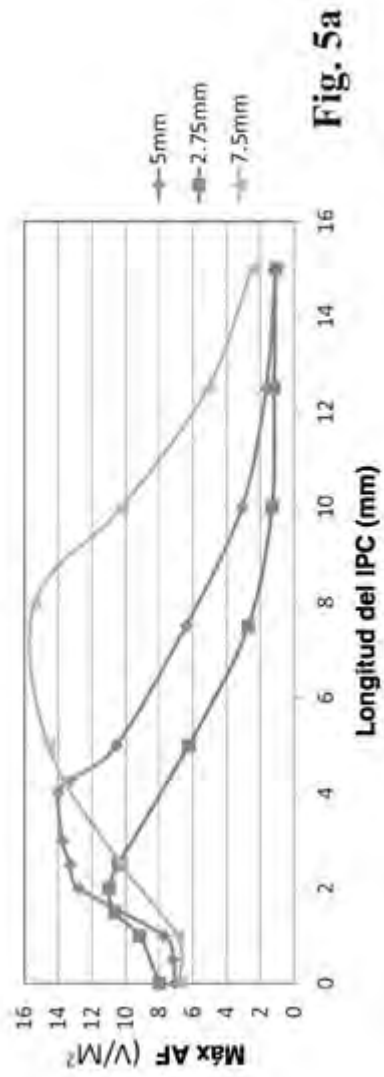


Fig. 5a

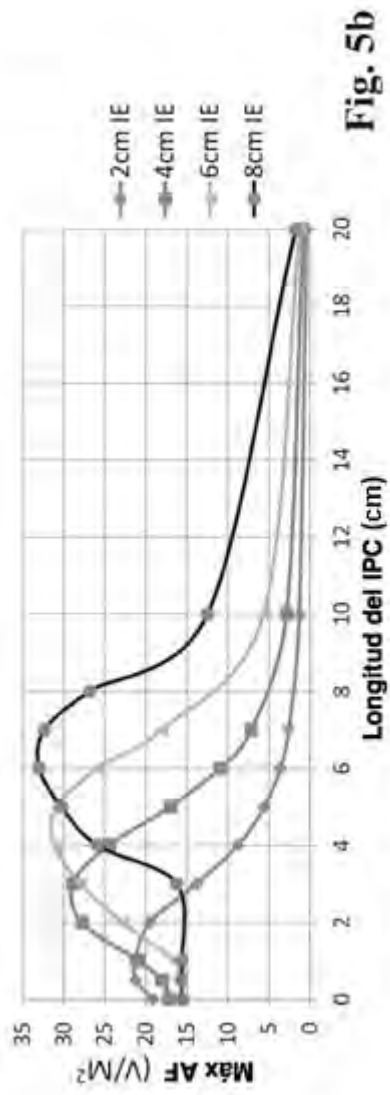
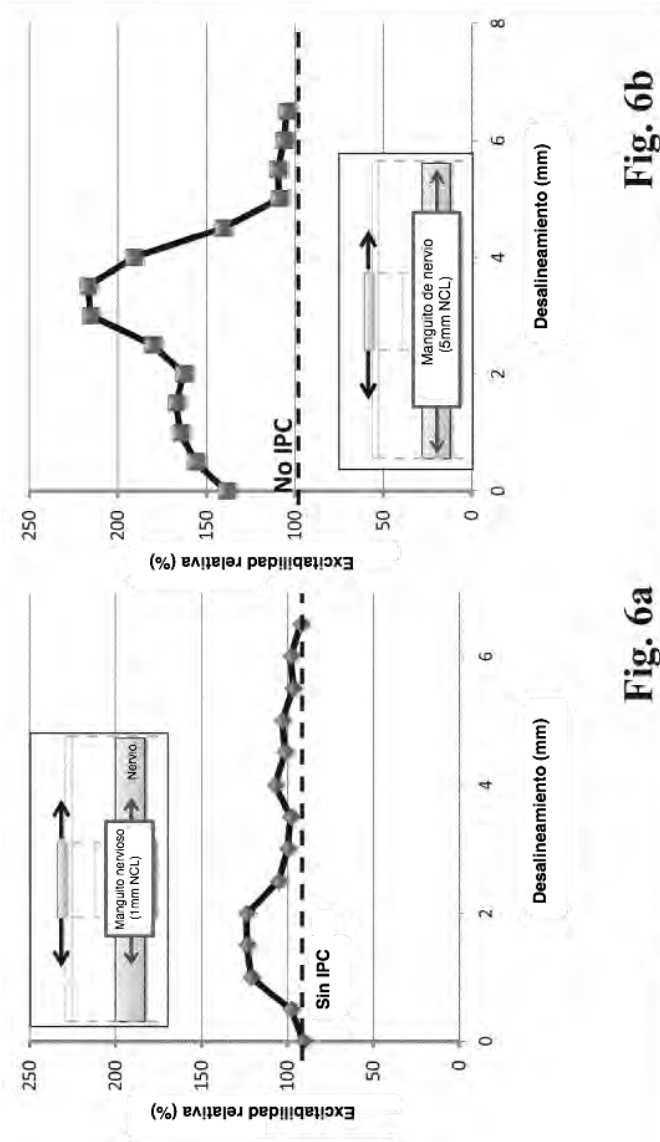


Fig. 5b



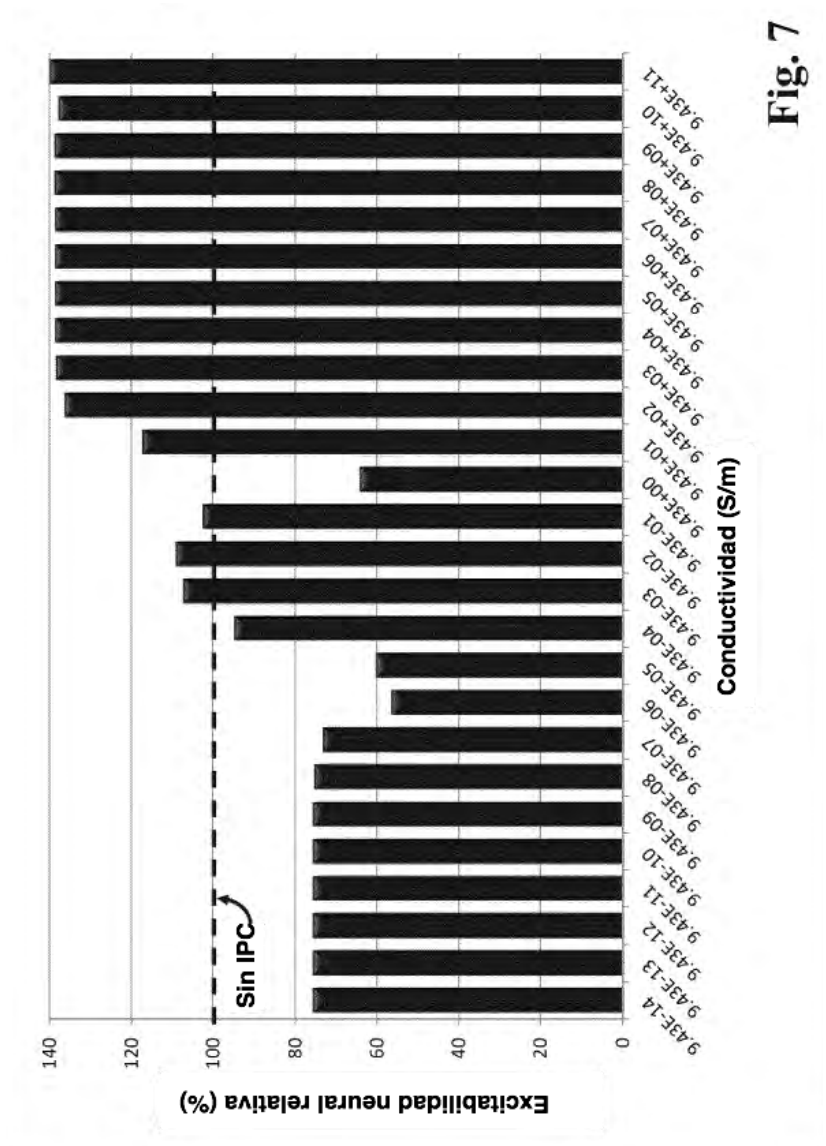
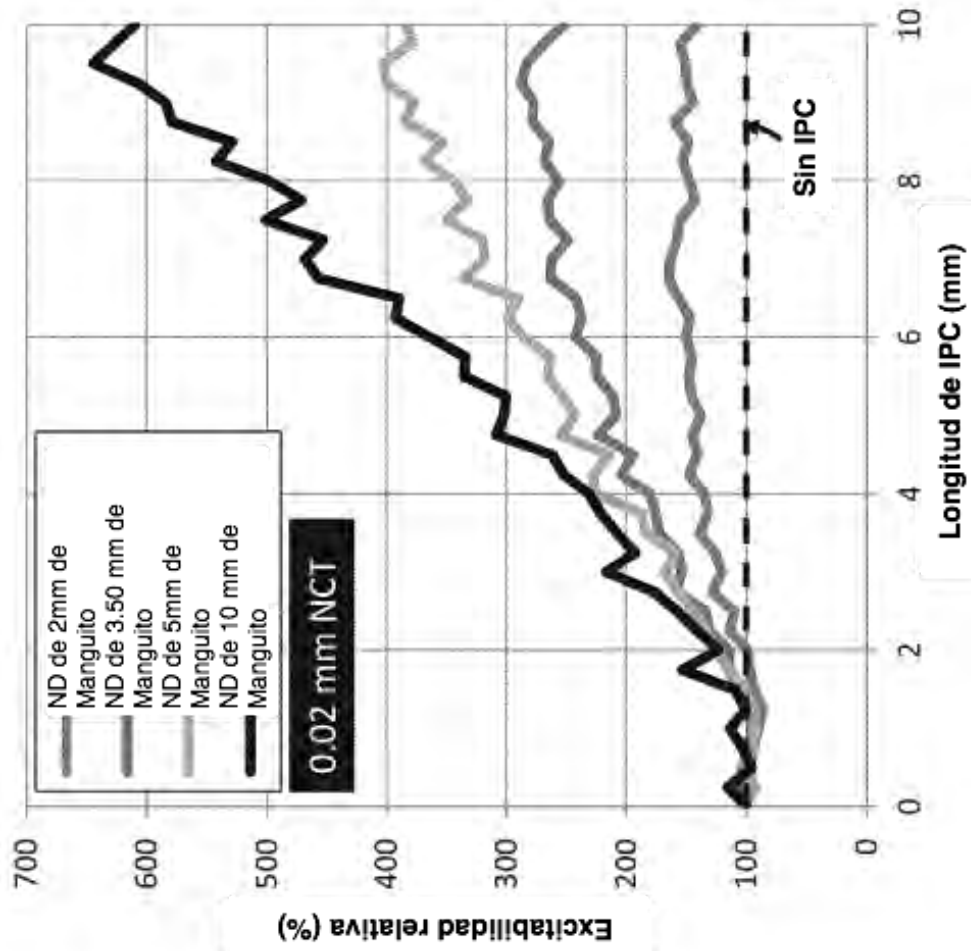


Fig. 7



**Fig. 8**

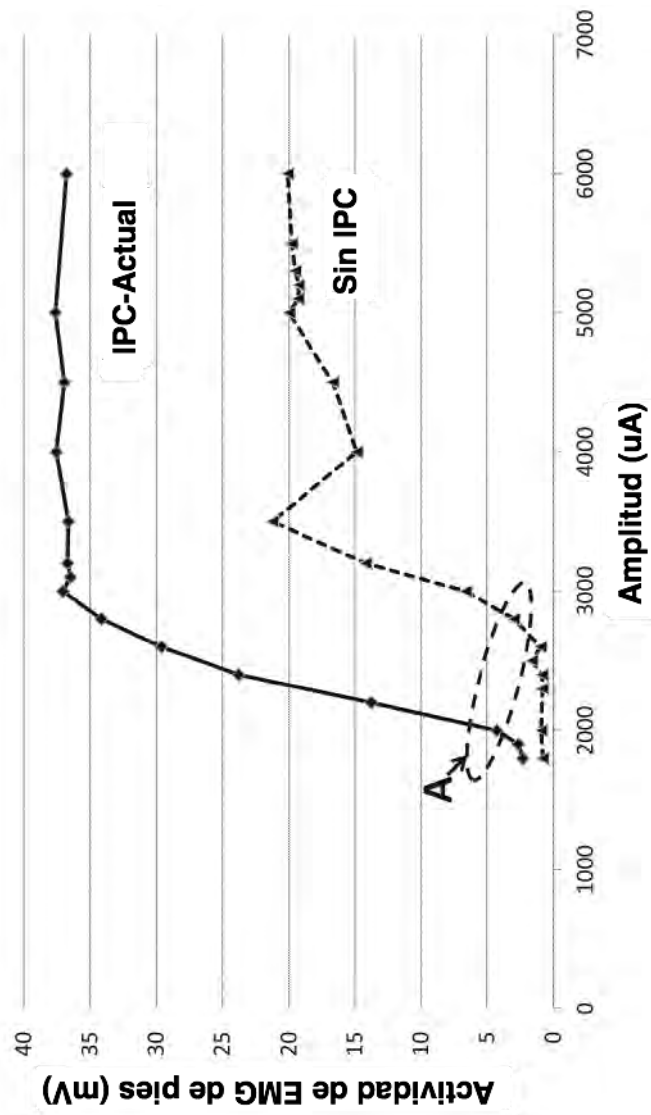


Fig. 9a

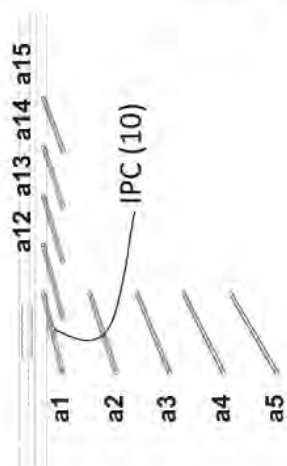


Fig. 9b

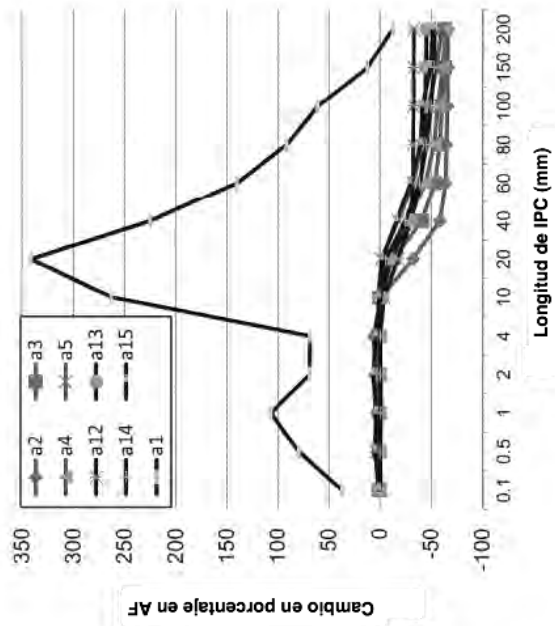
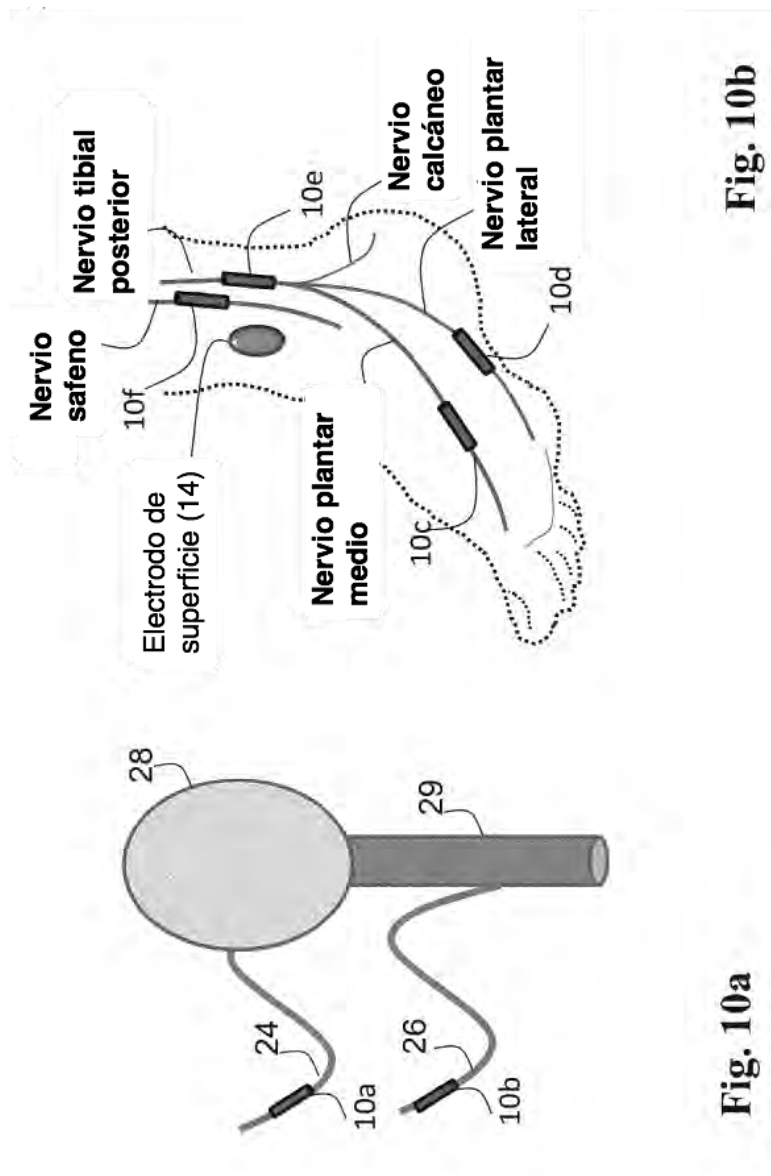
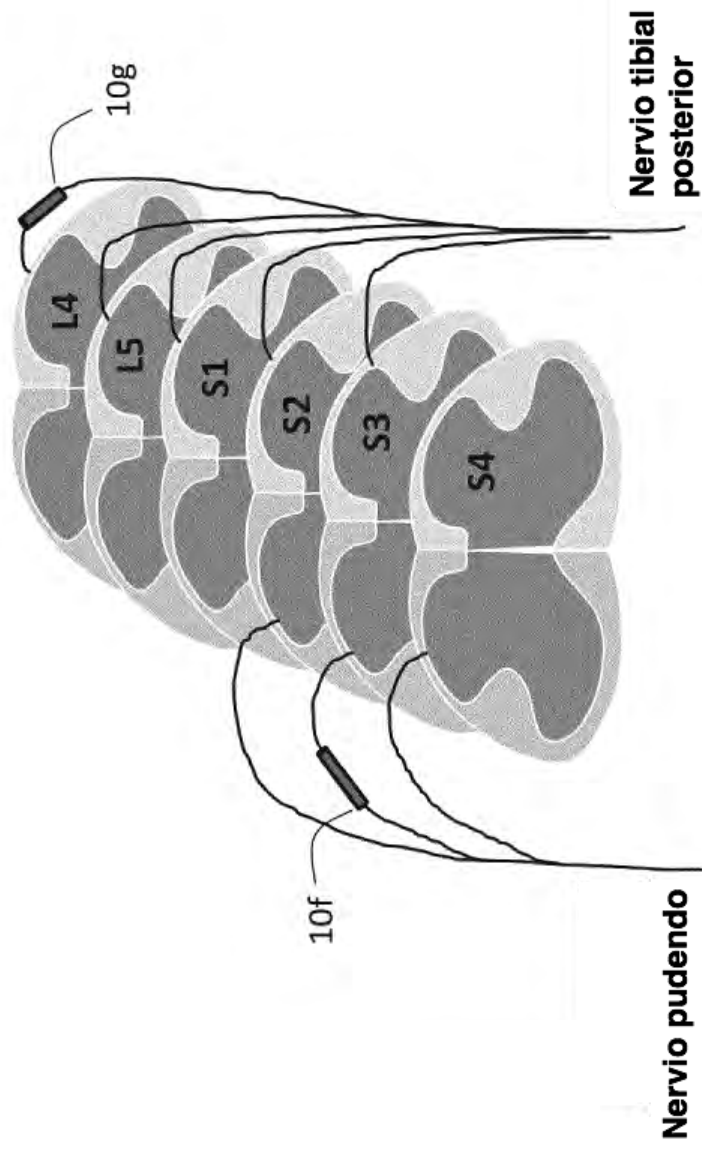


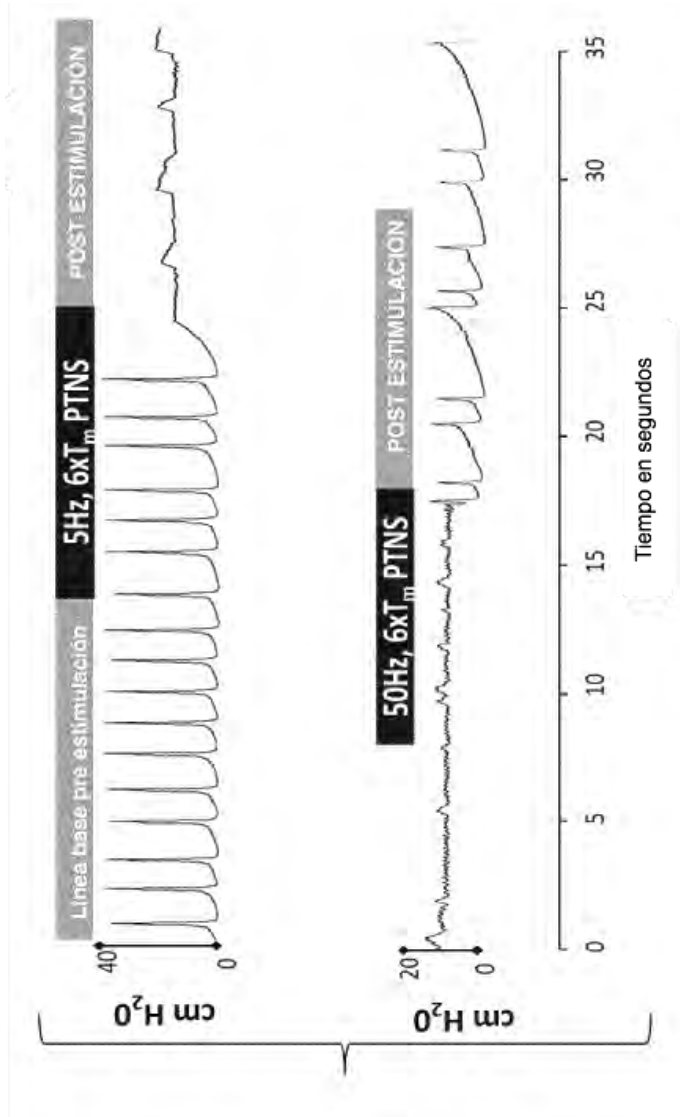
Fig. 9c





**Fig. 11**





**Fig. 12**

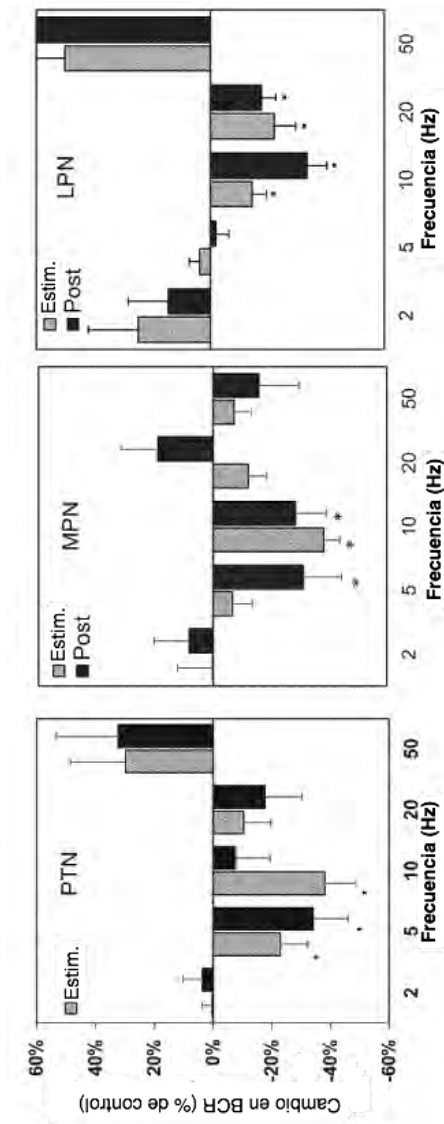
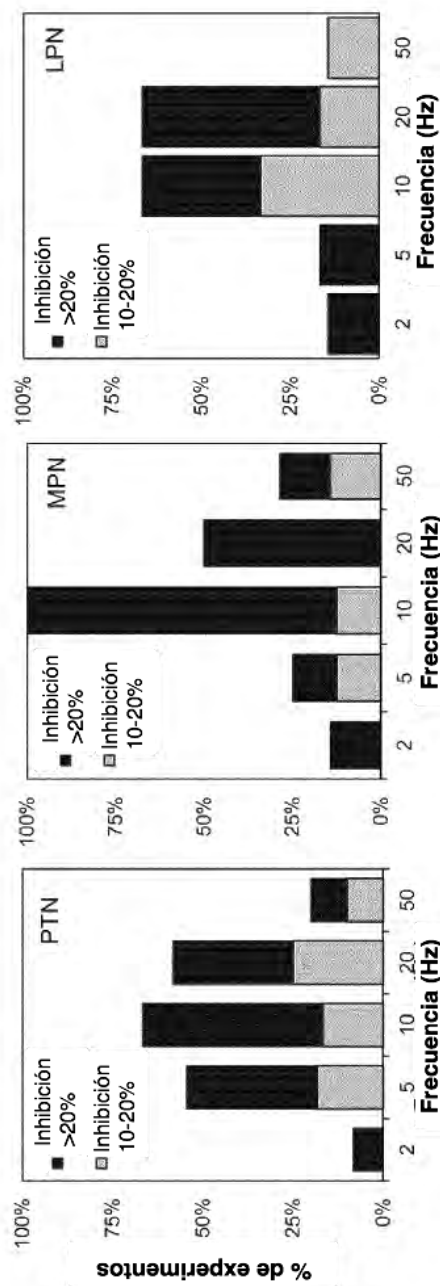


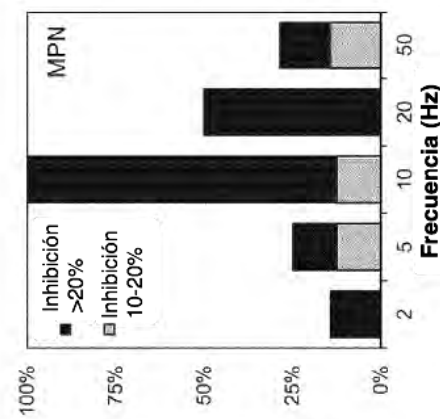
Fig. 13a

Fig. 13b

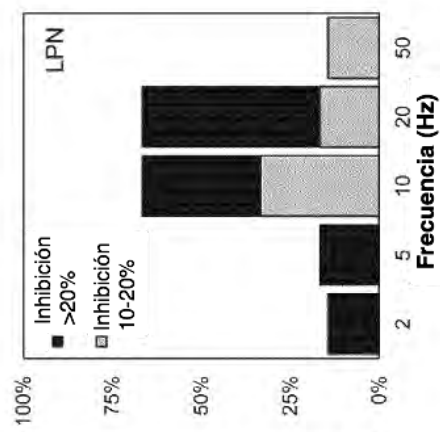
Fig. 13c



**Fig. 14a**



**Fig. 14b**



**Fig. 14c**

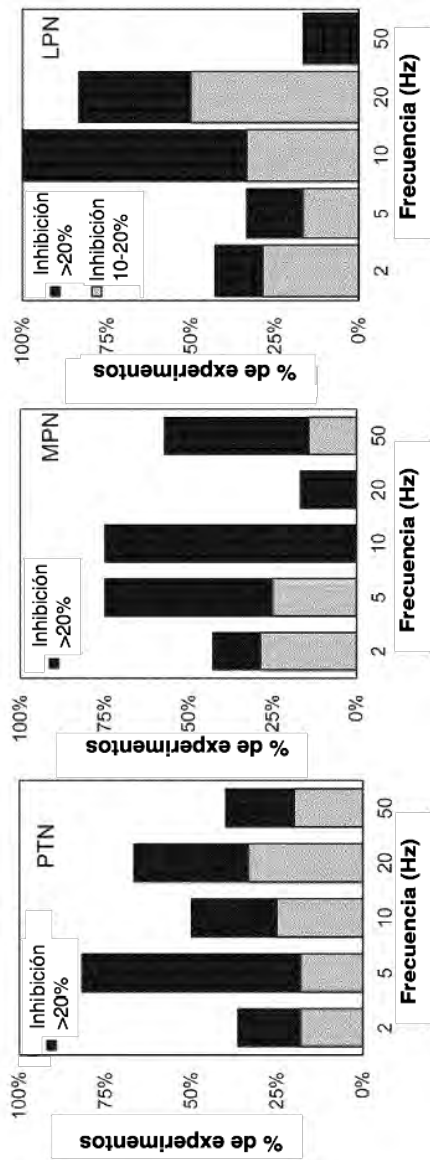


Fig. 14f

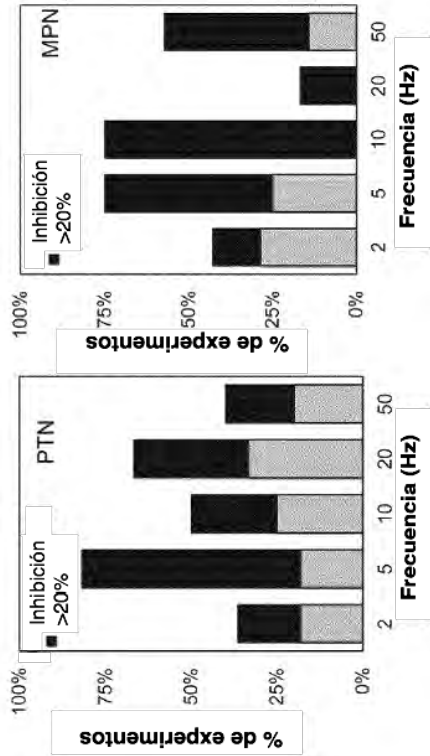
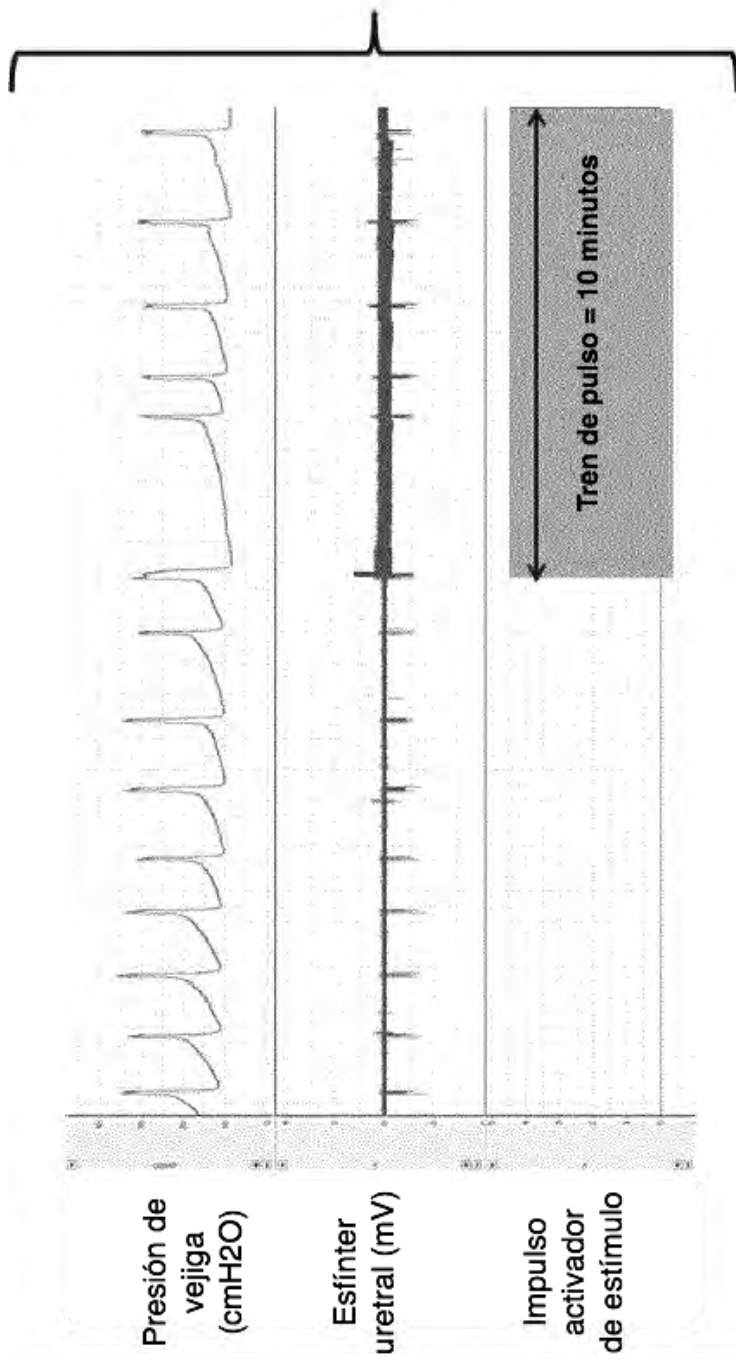


Fig. 14e

Fig. 14d



**Fig. 15**

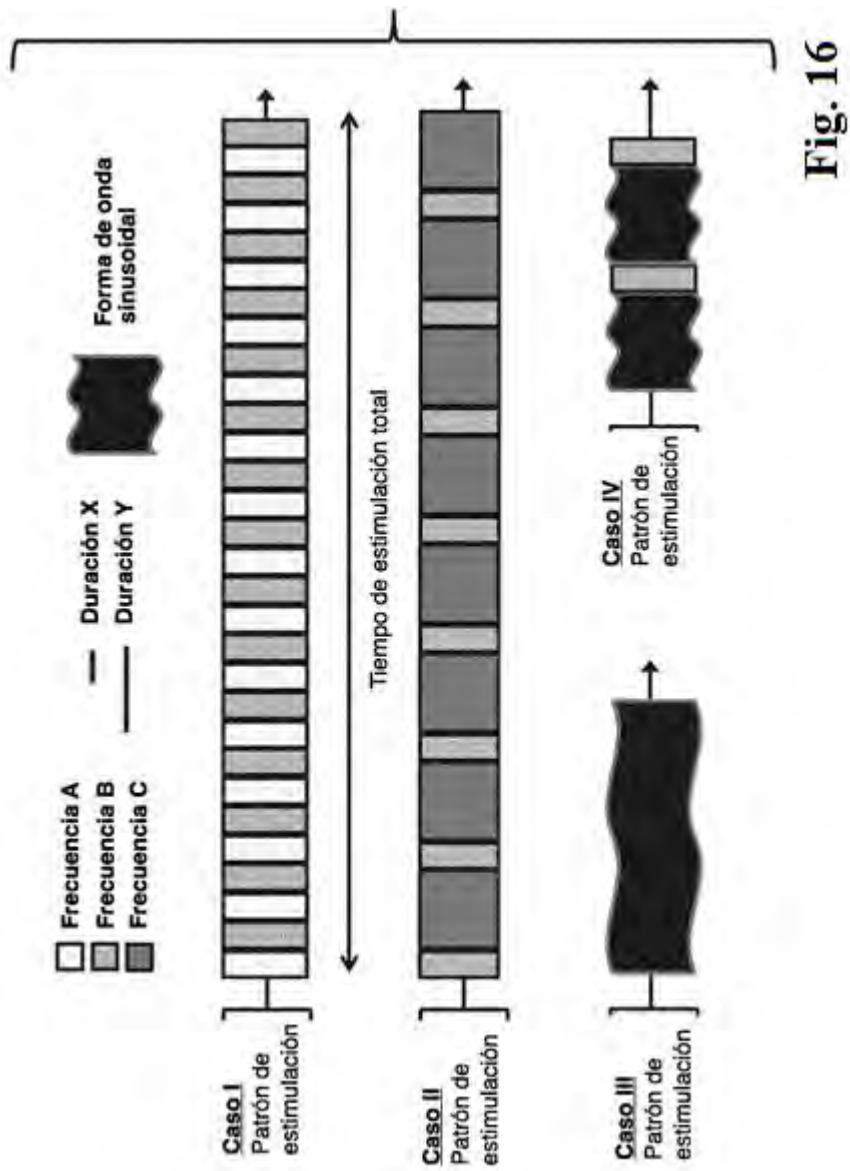


Fig. 16

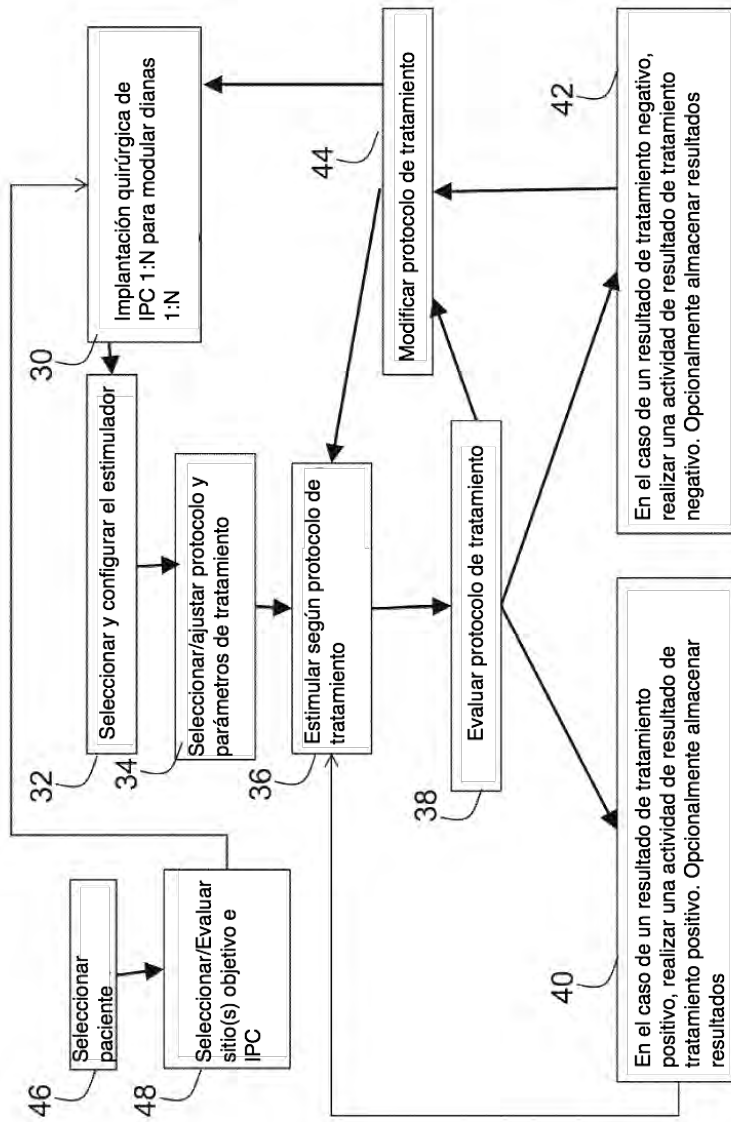
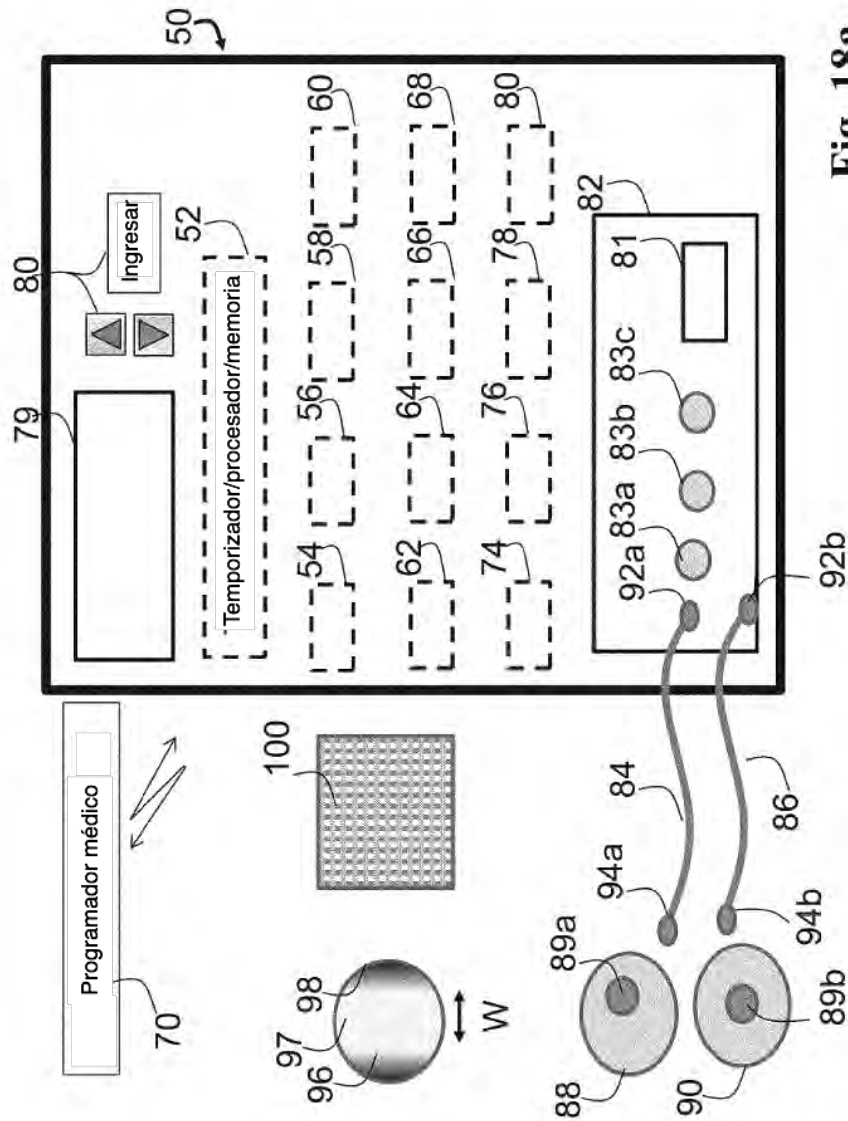
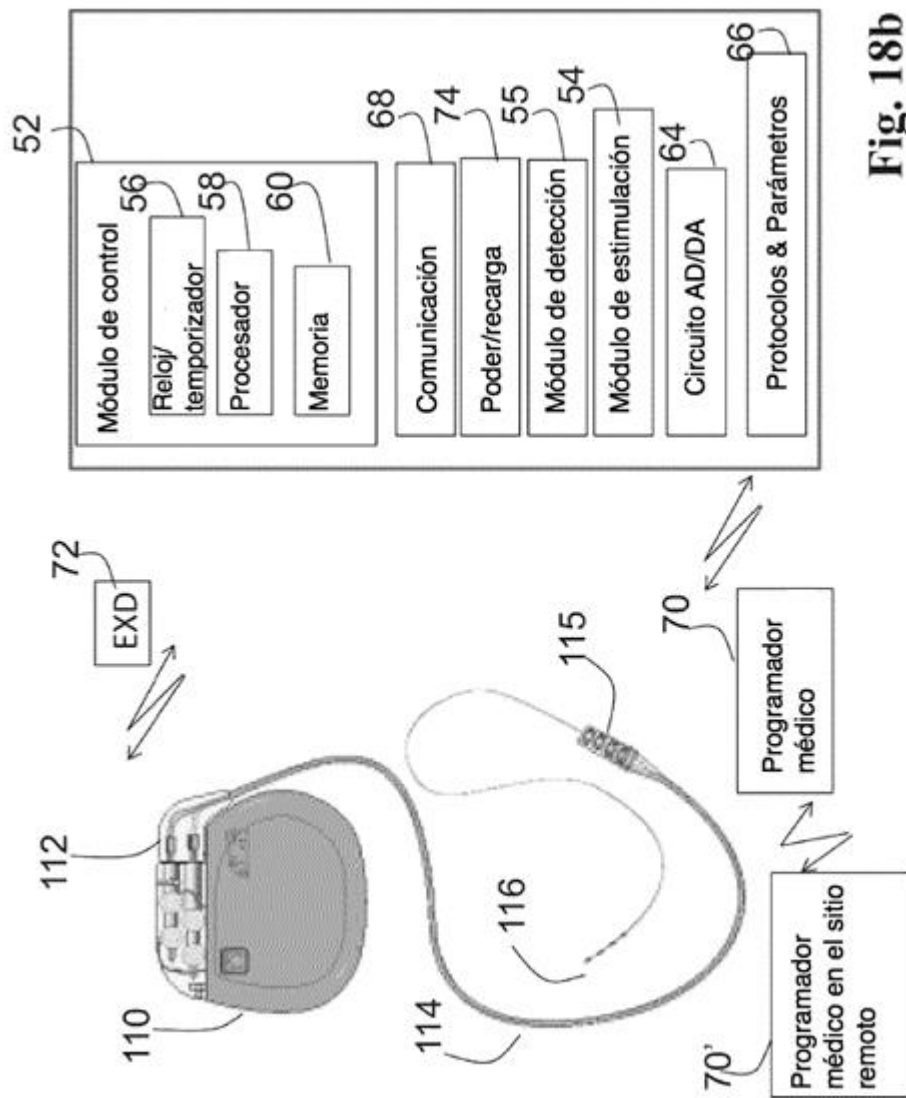
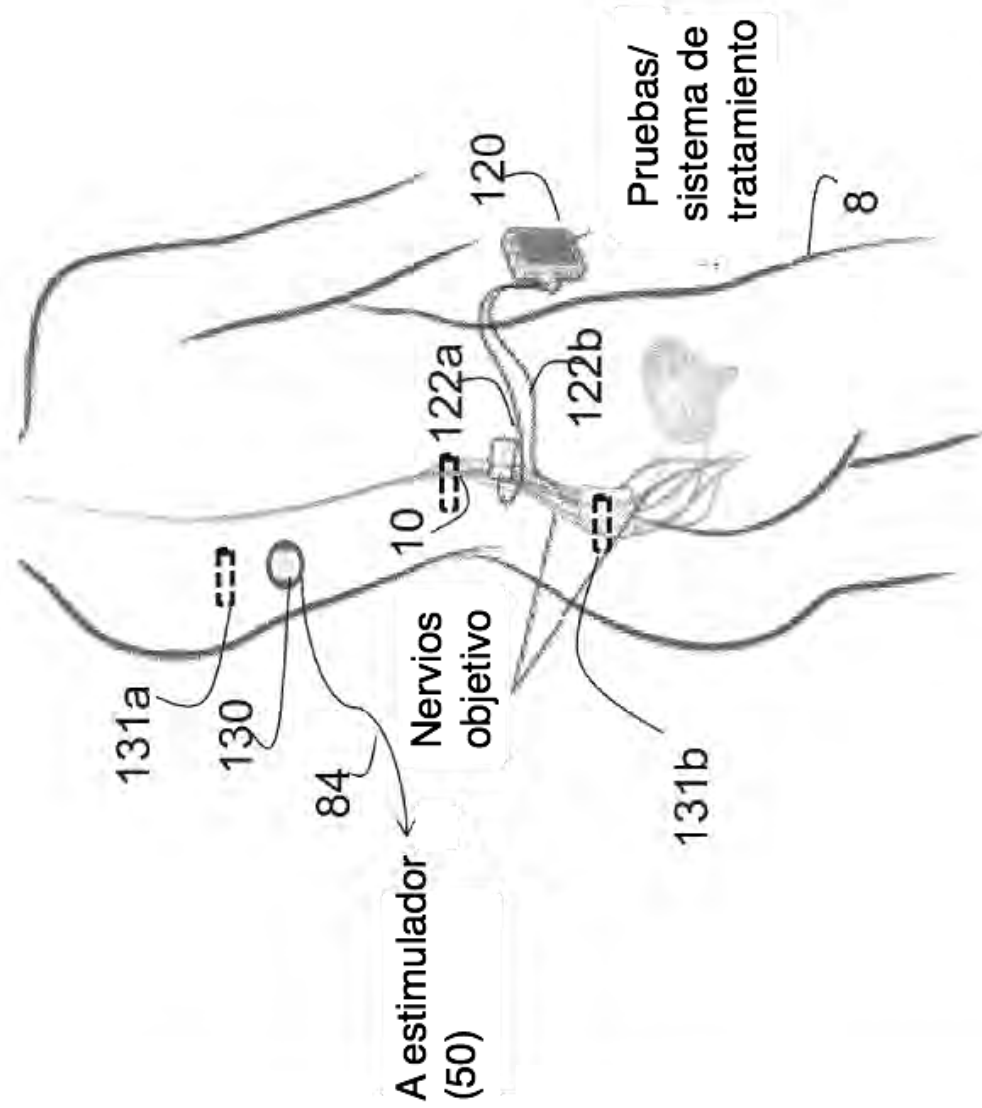


Fig. 17









**Fig. 19**

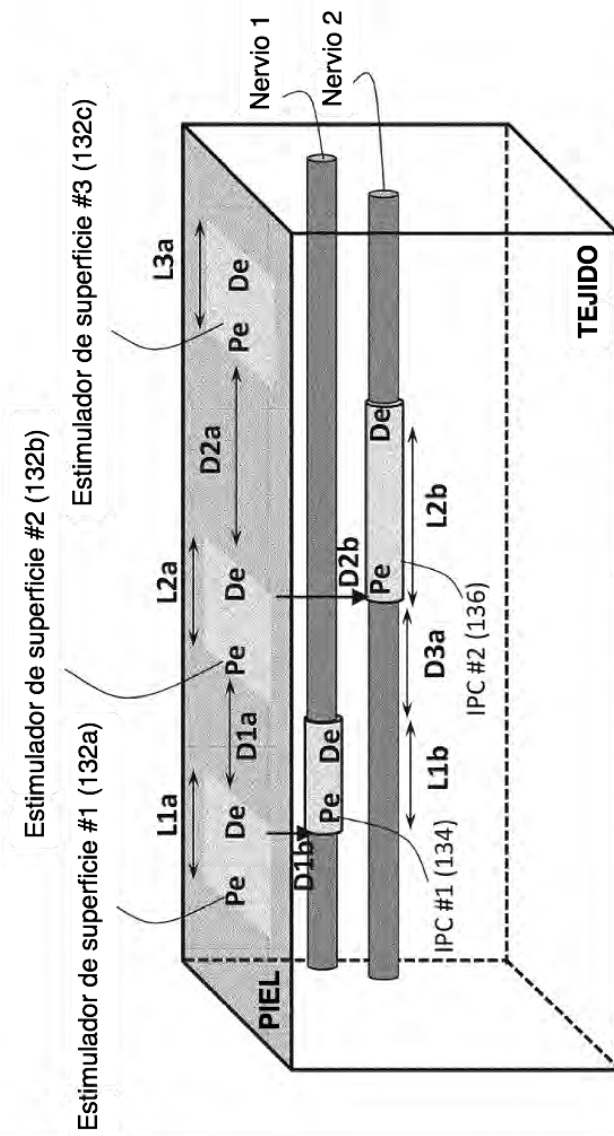


Fig. 20a

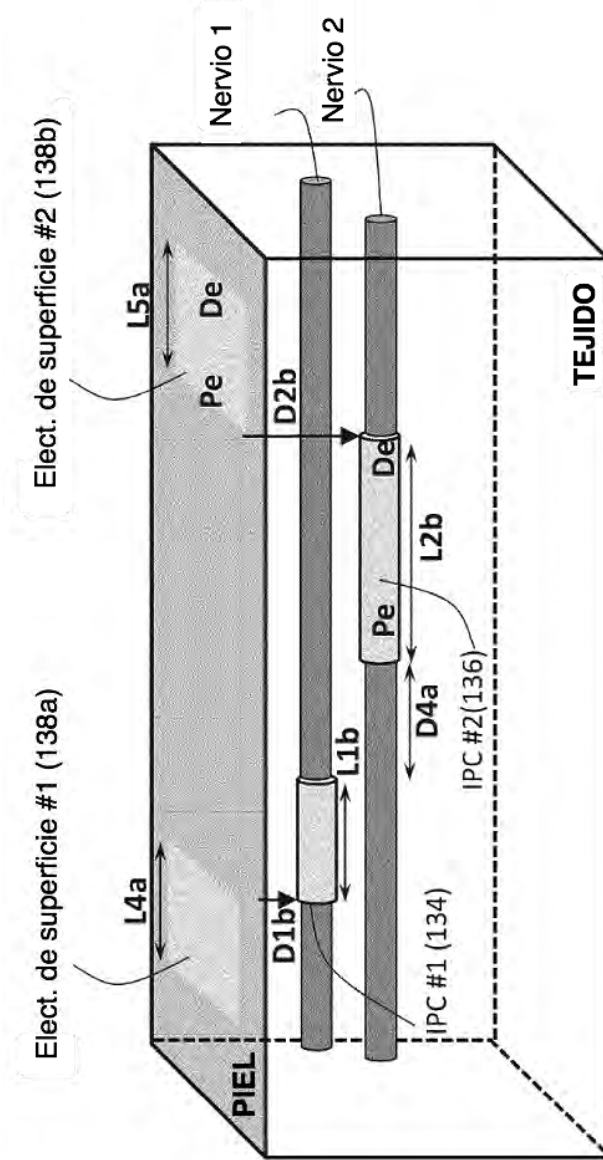
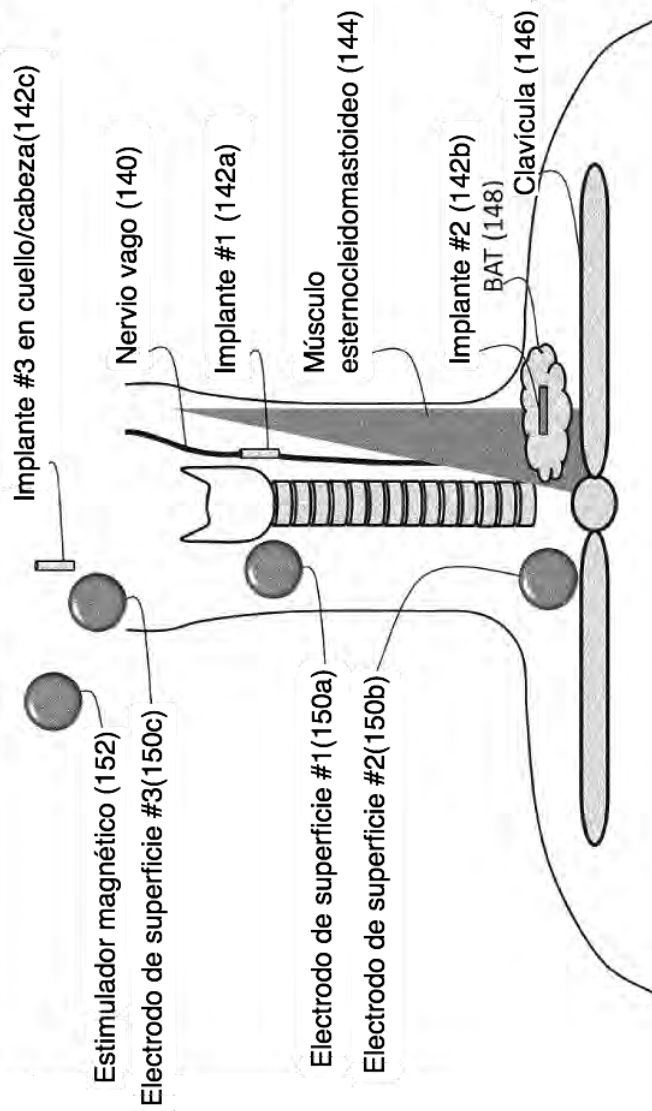
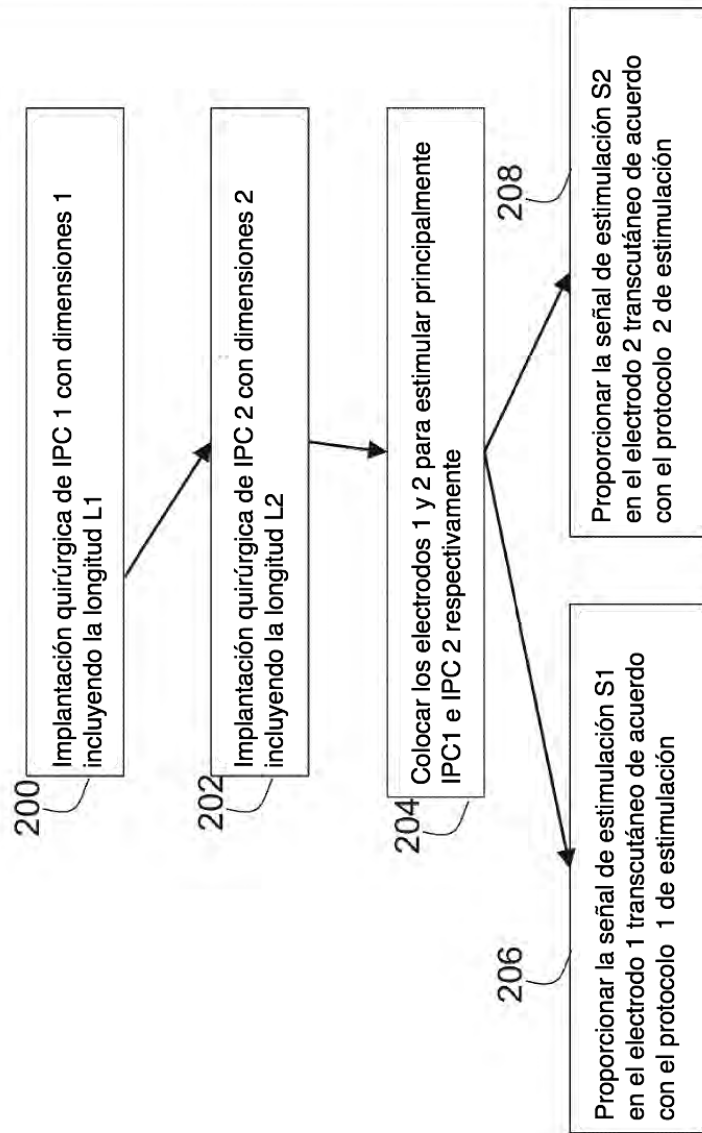


Fig. 20b



**Fig. 21**



**Fig. 22a**

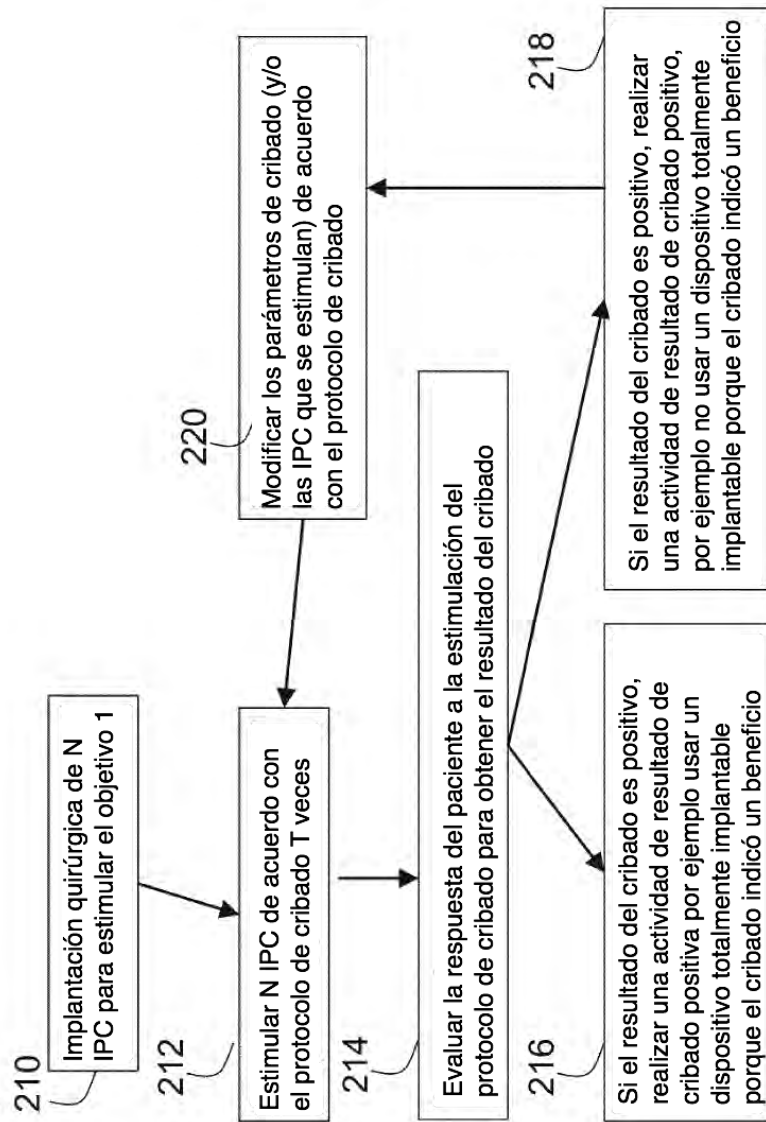


Fig. 22b

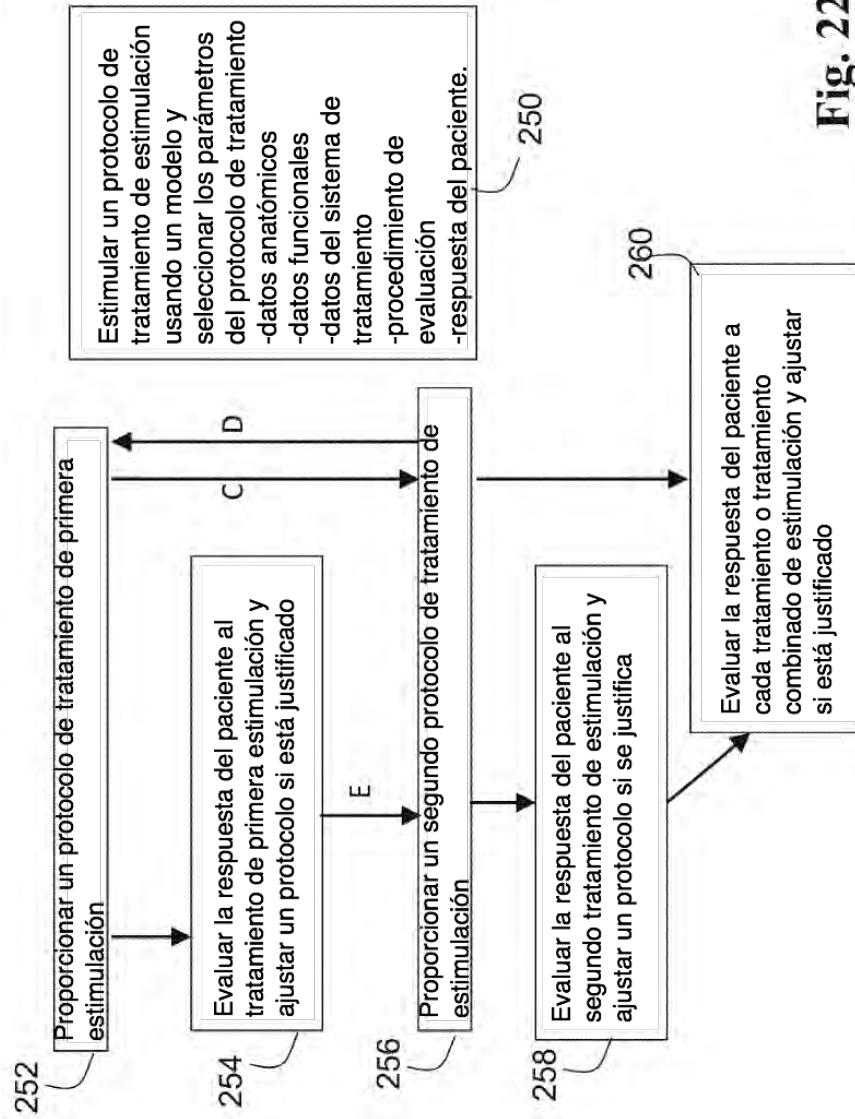
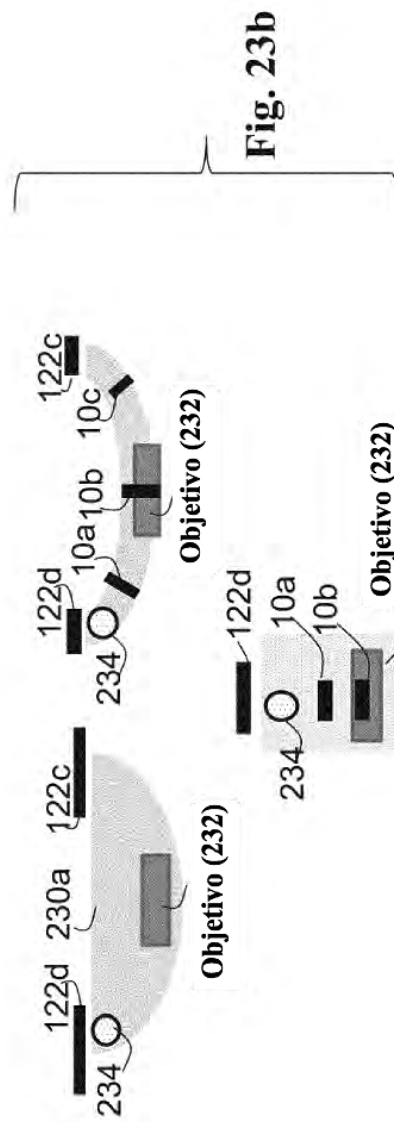
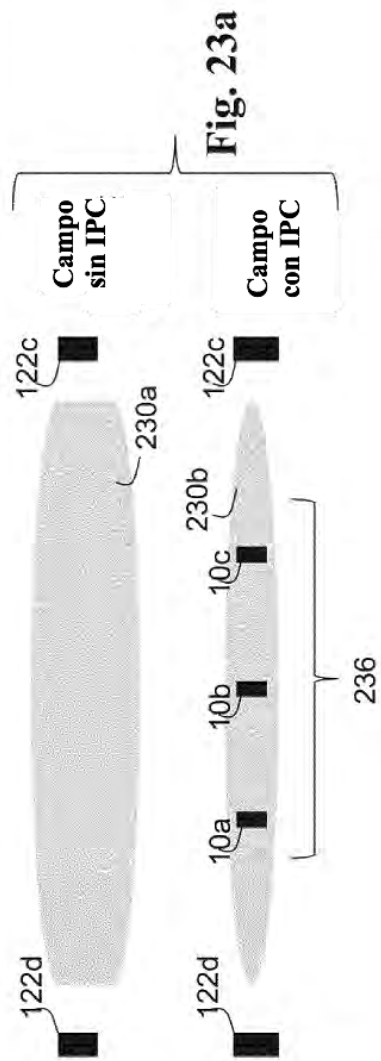


Fig. 22c





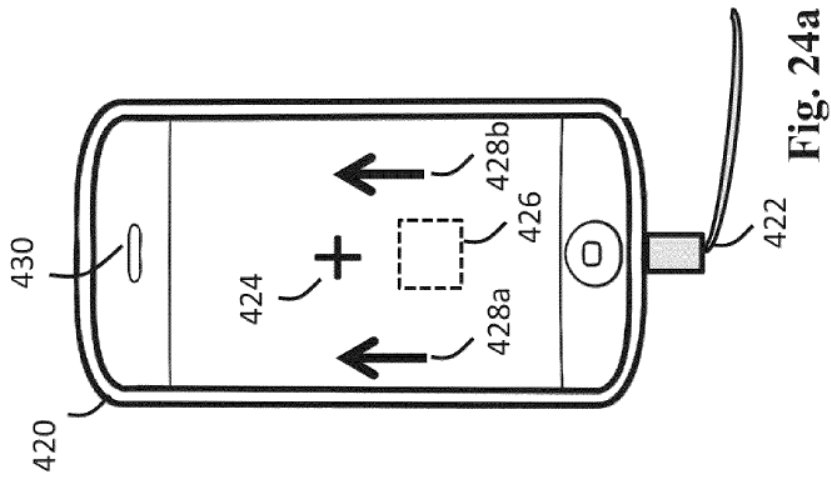
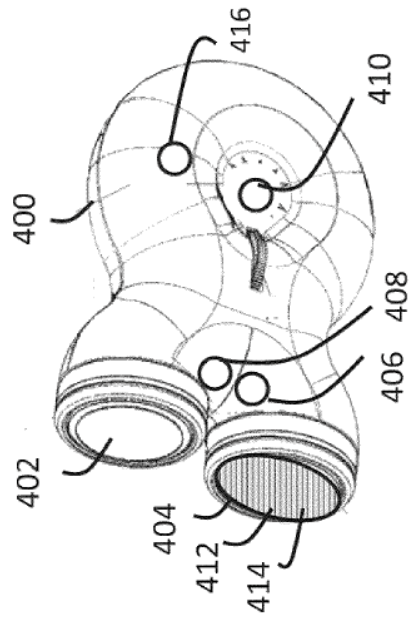
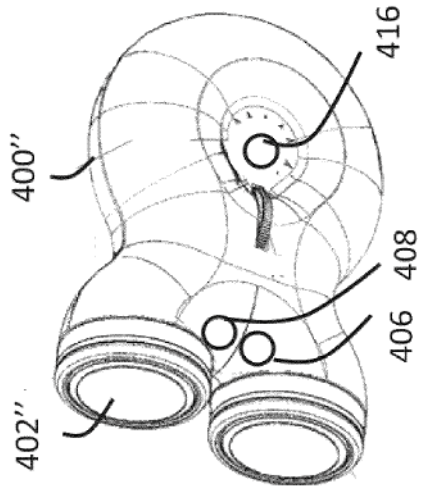
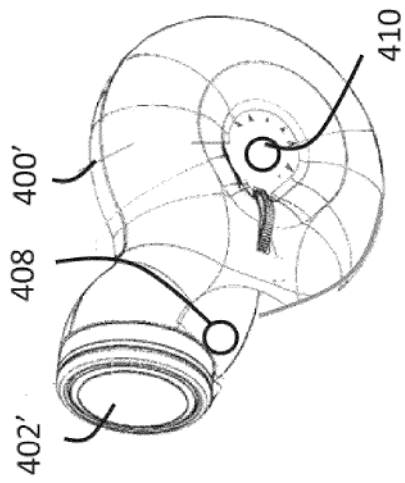


Fig. 24b

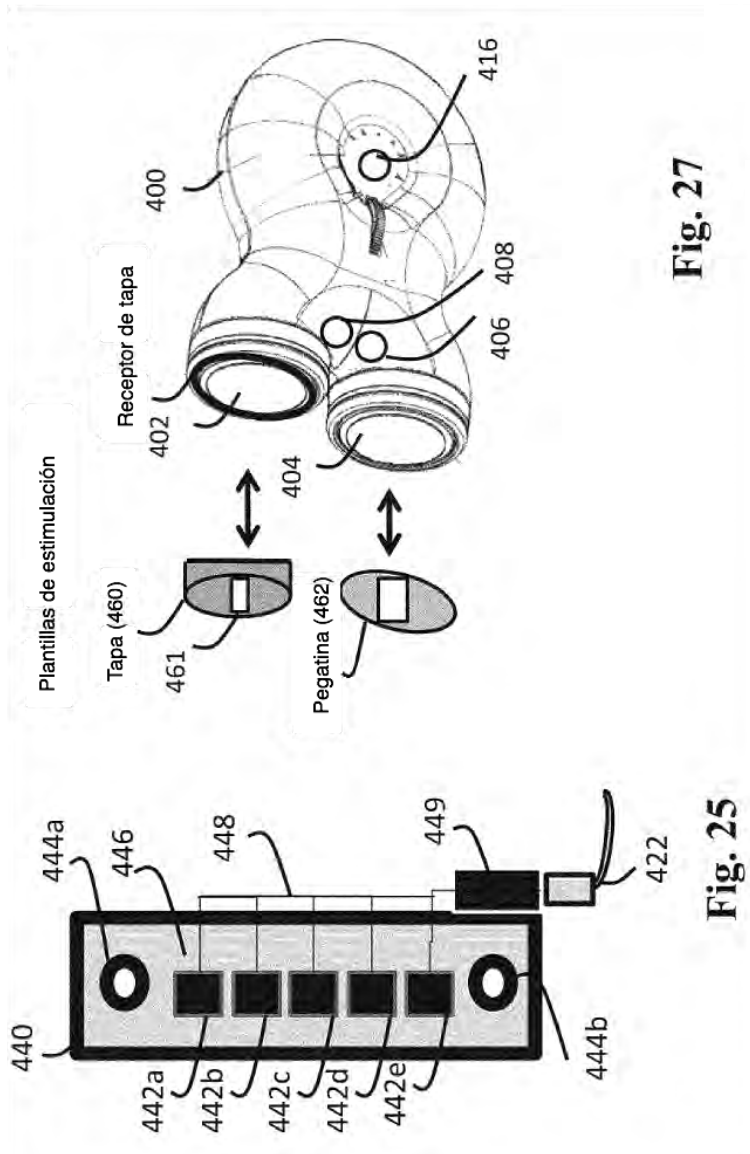




**Fig. 24d**



**Fig. 24c**



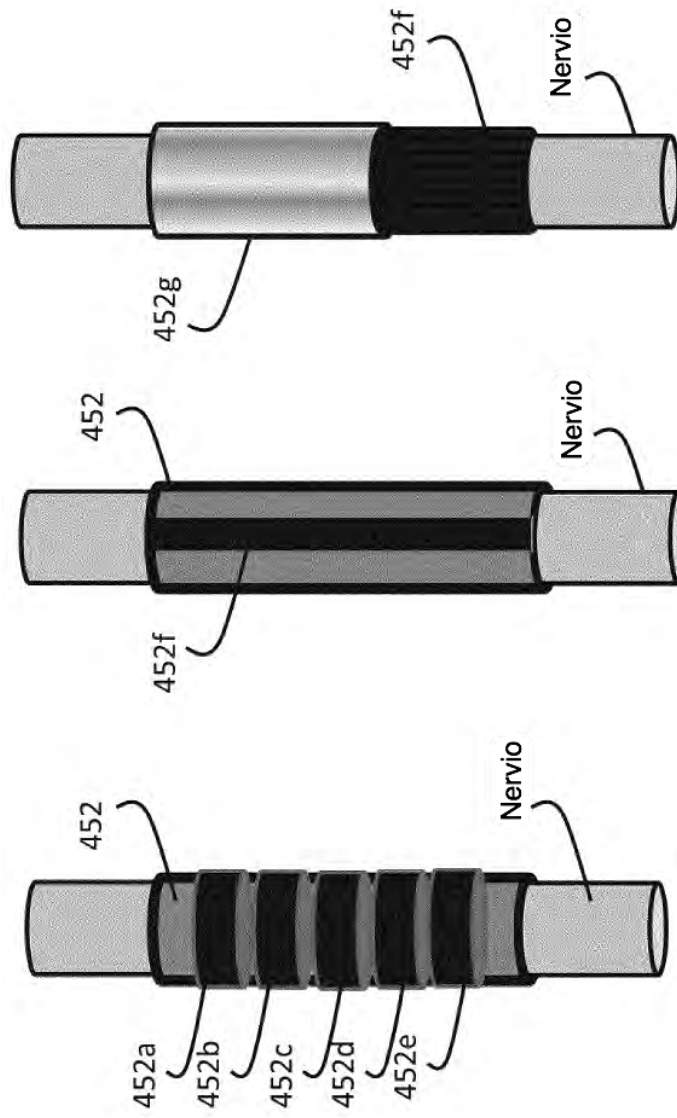
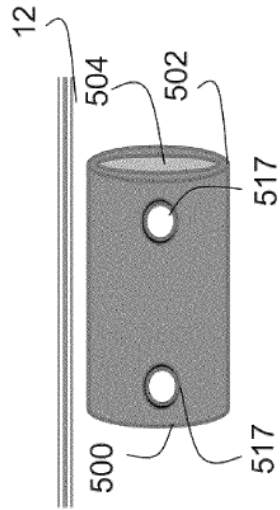


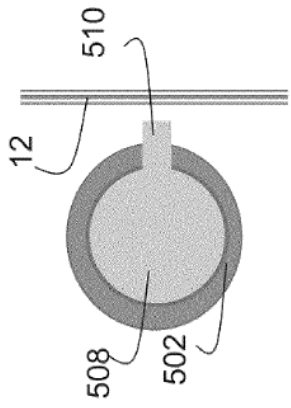
Fig. 26c

Fig. 26b

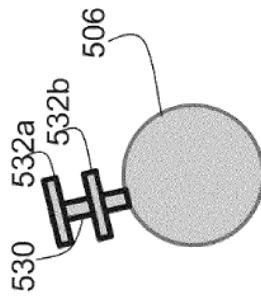
Fig. 26a



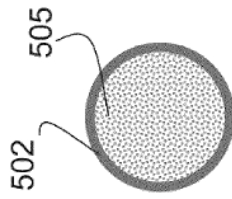
**Fig. 28a**



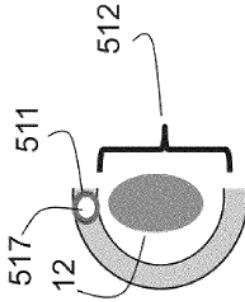
**Fig. 28b**



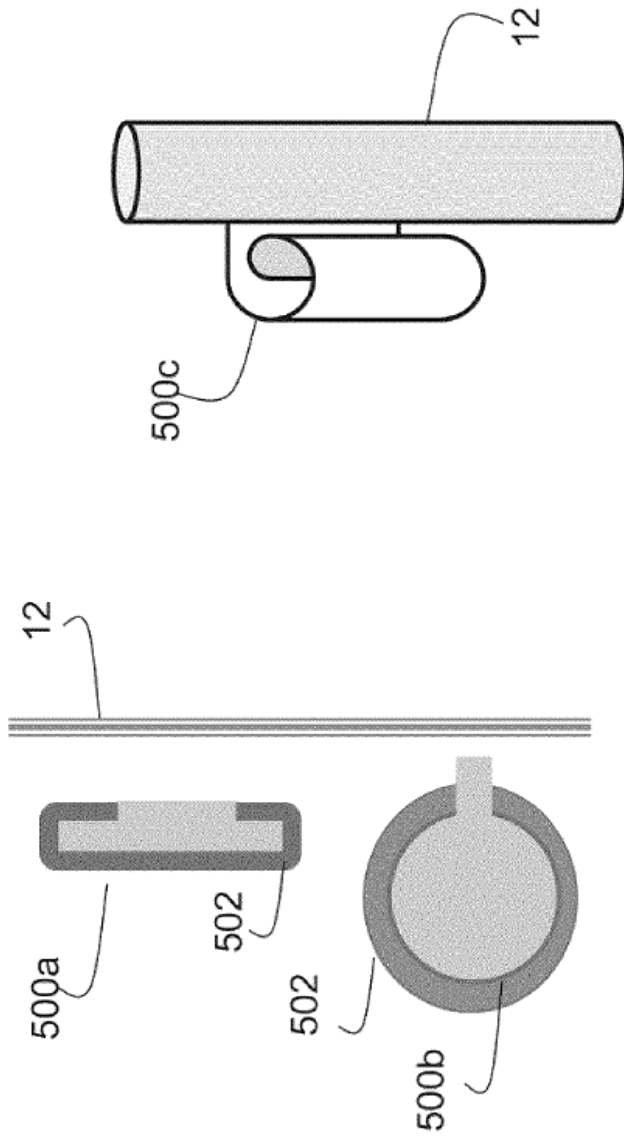
**Fig. 28c**



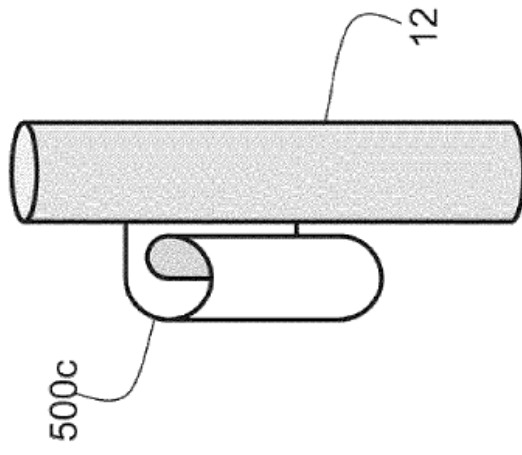
**Fig. 28d**



**Fig. 28e**



**Fig. 29a**



**Fig. 29b**

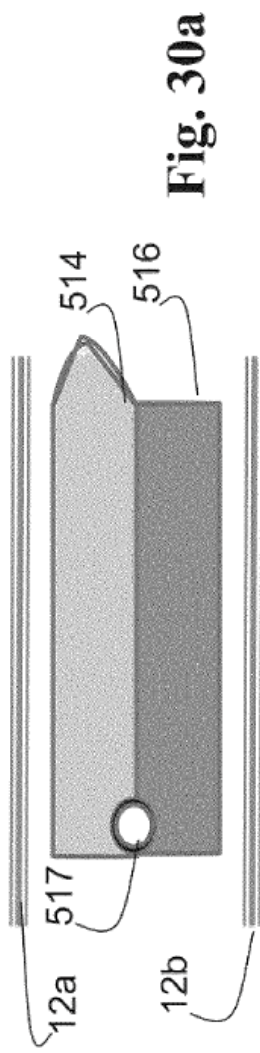


Fig. 30b

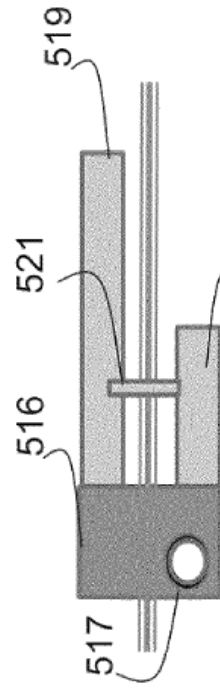


Fig. 30c

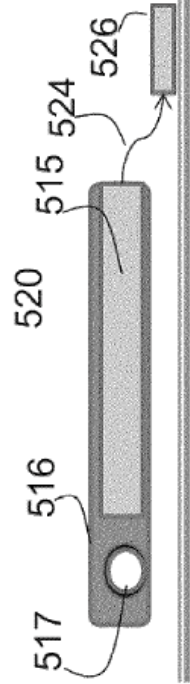
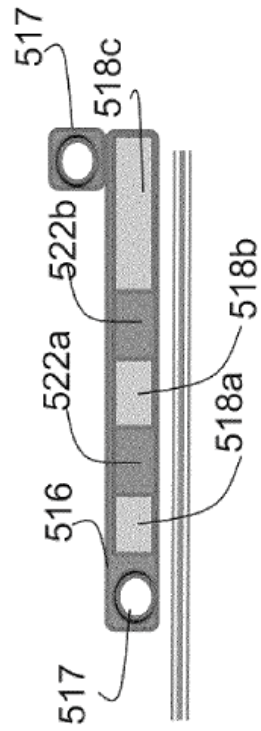


Fig. 30d





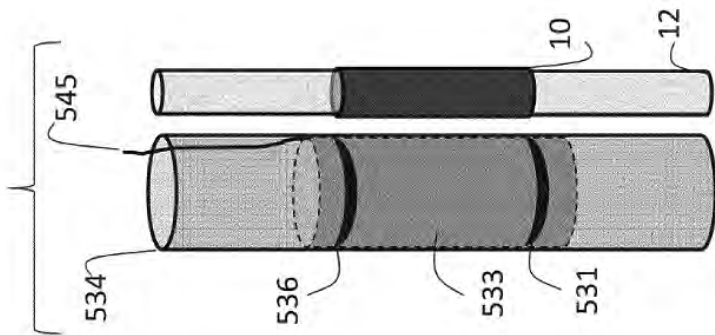


Fig. 31

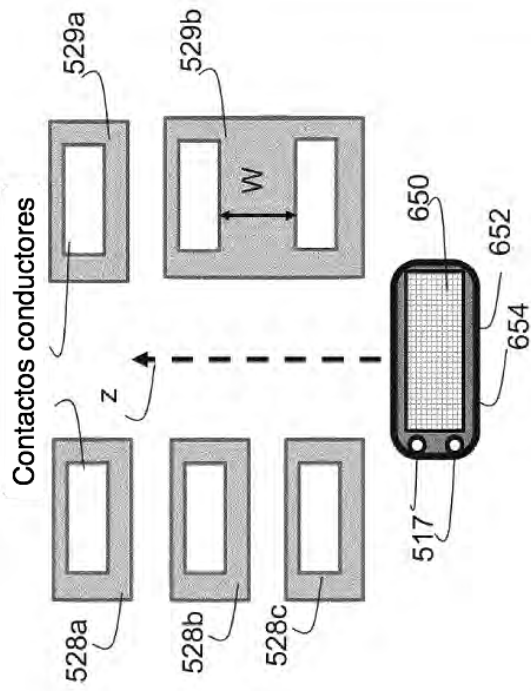
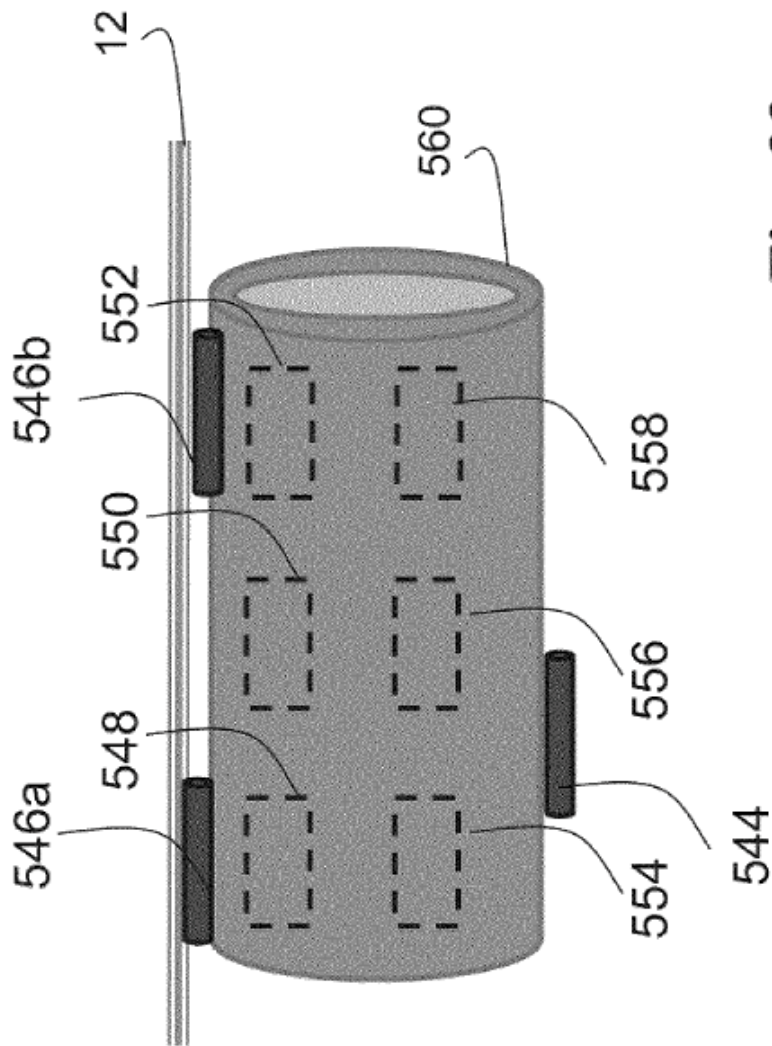
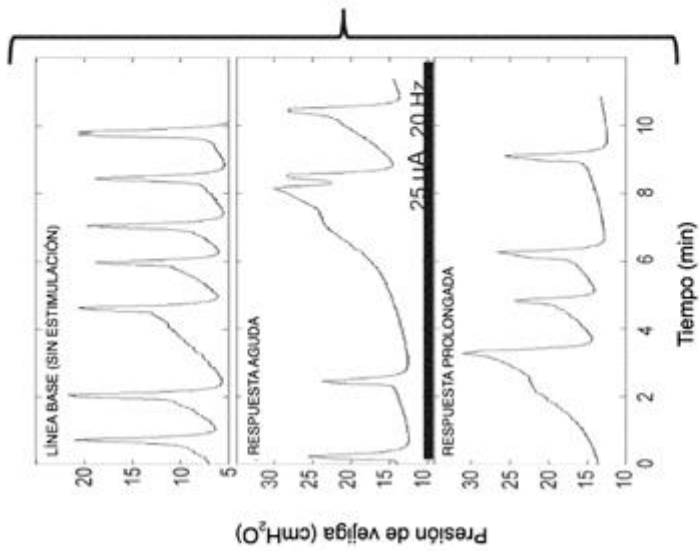
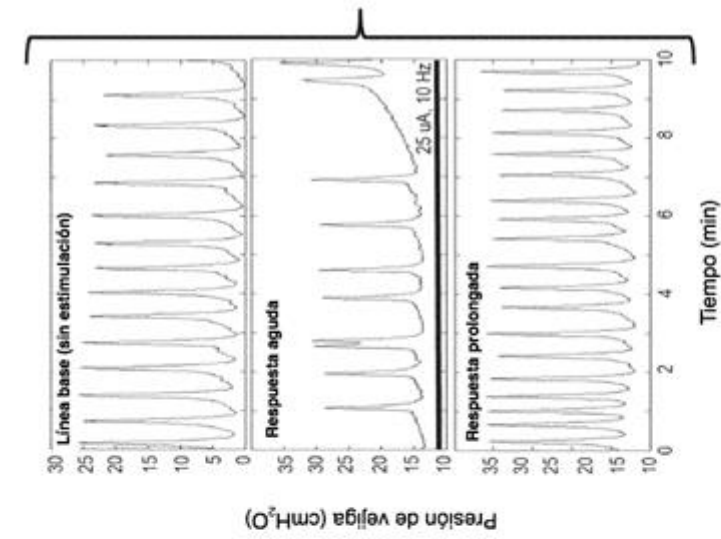
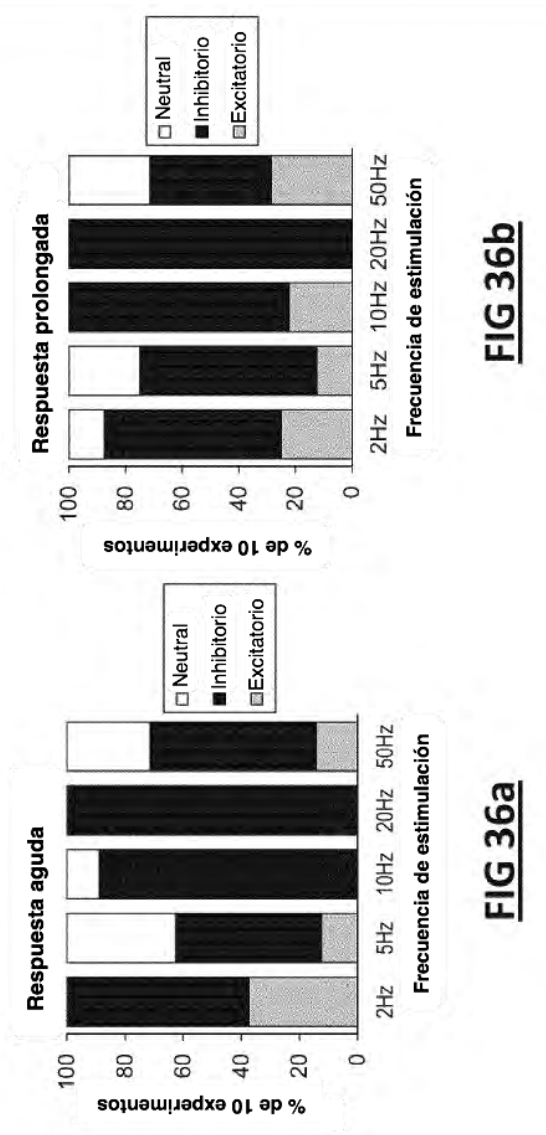


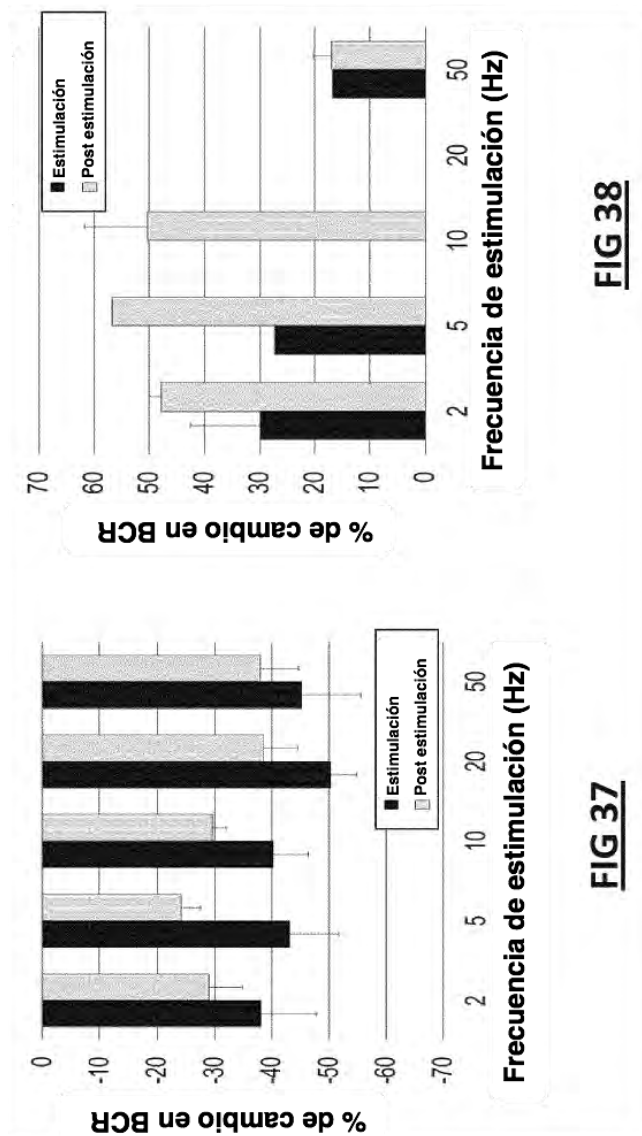
Fig. 32

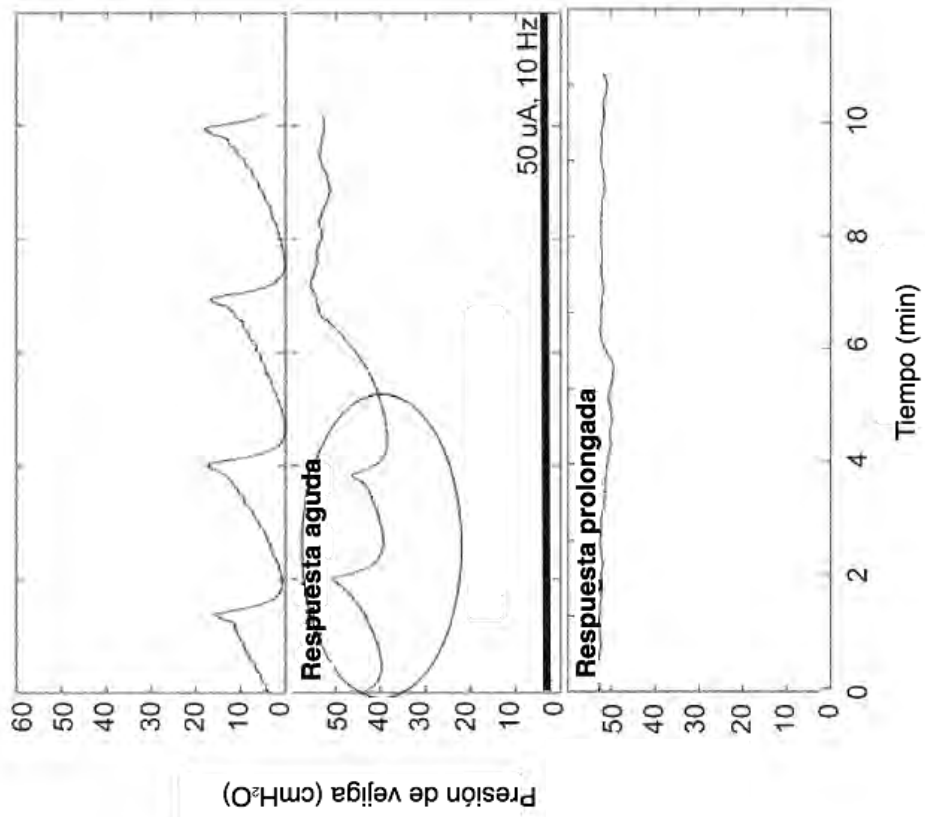


**Fig. 33**

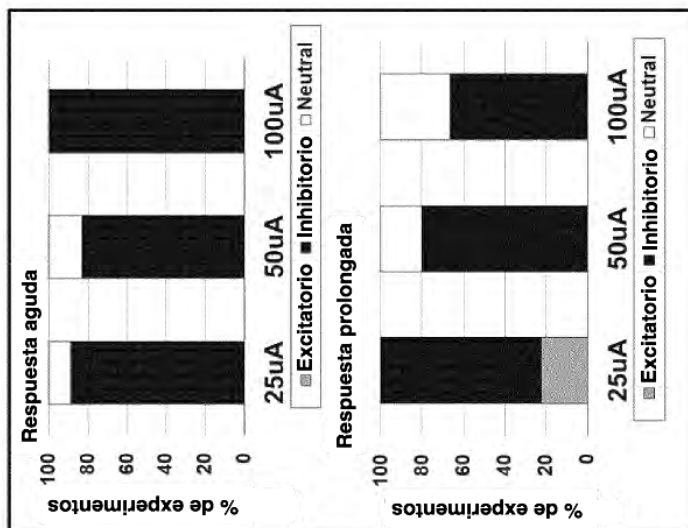




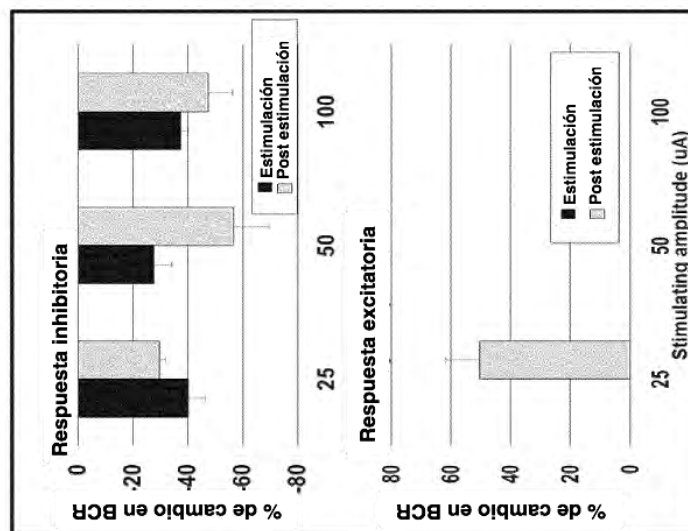




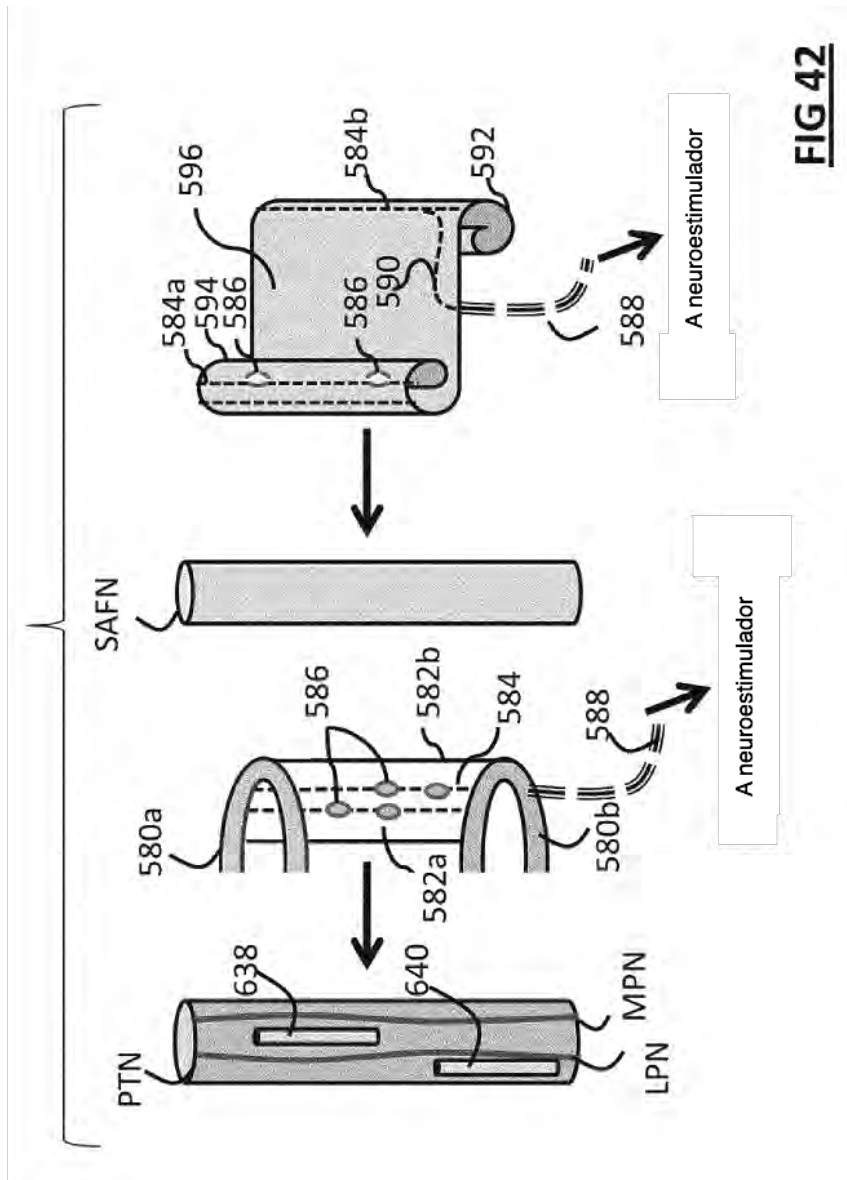
**FIG 39**



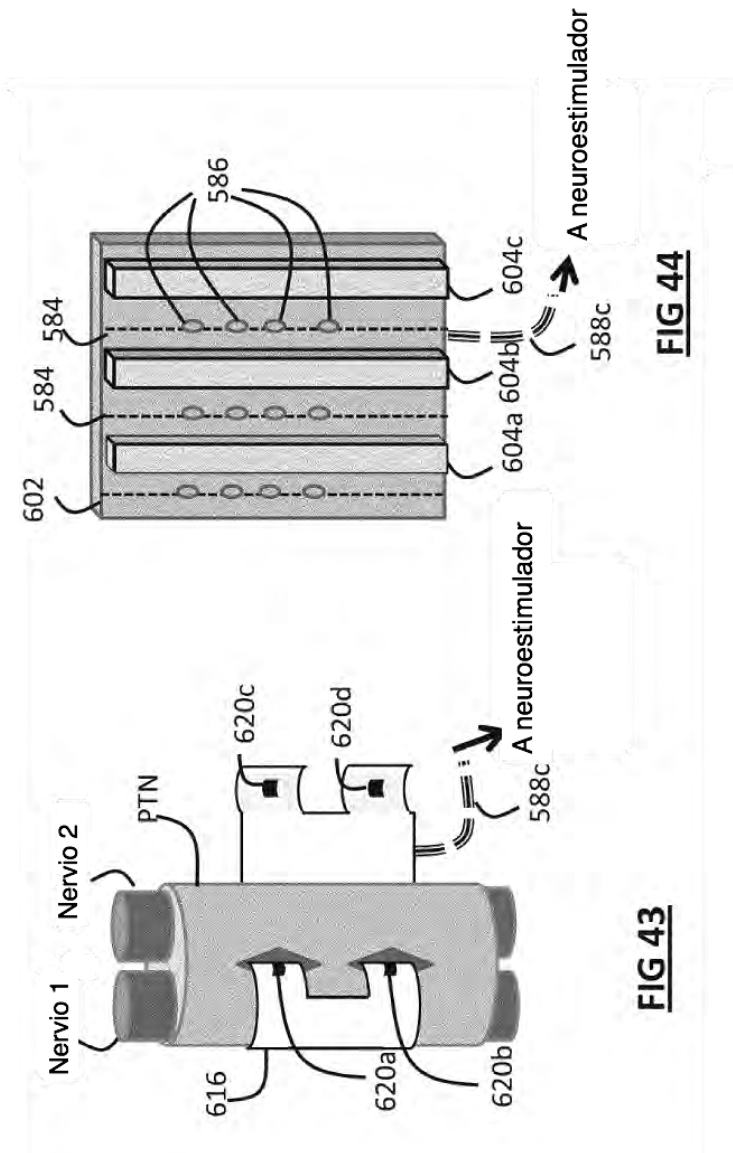
**FIG 40**

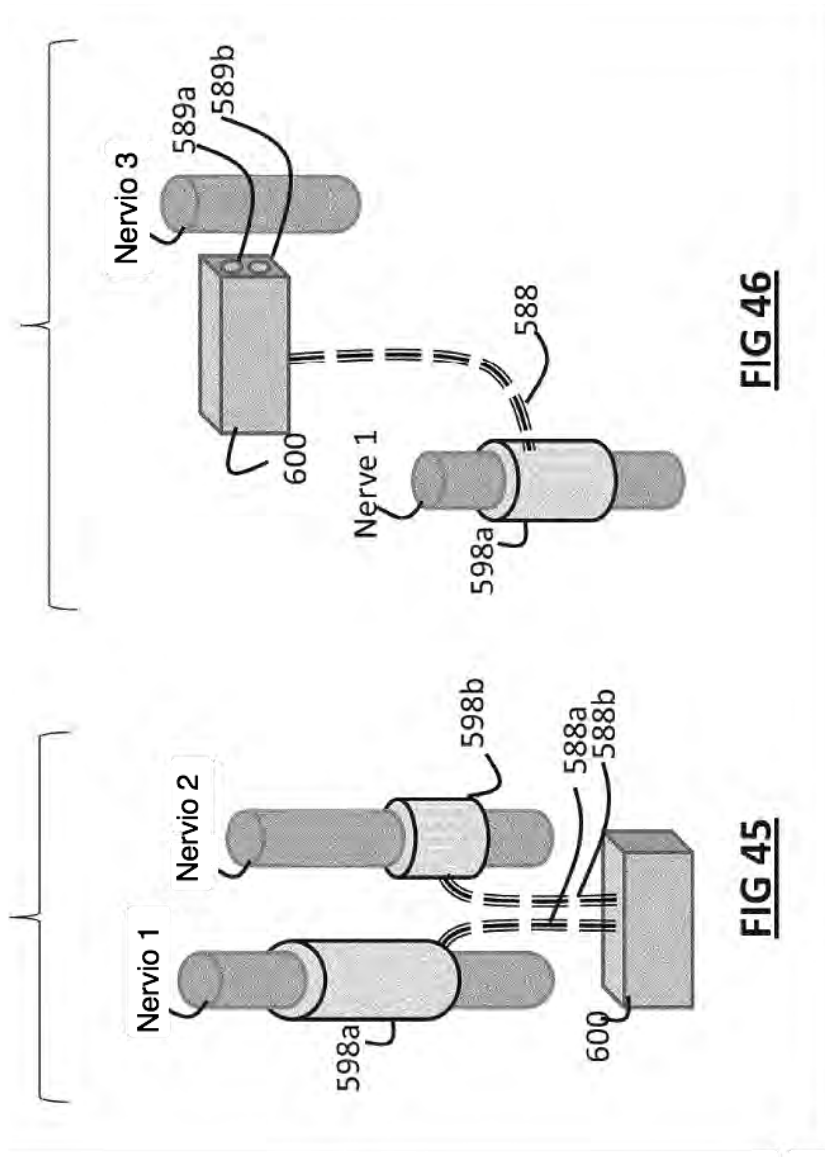


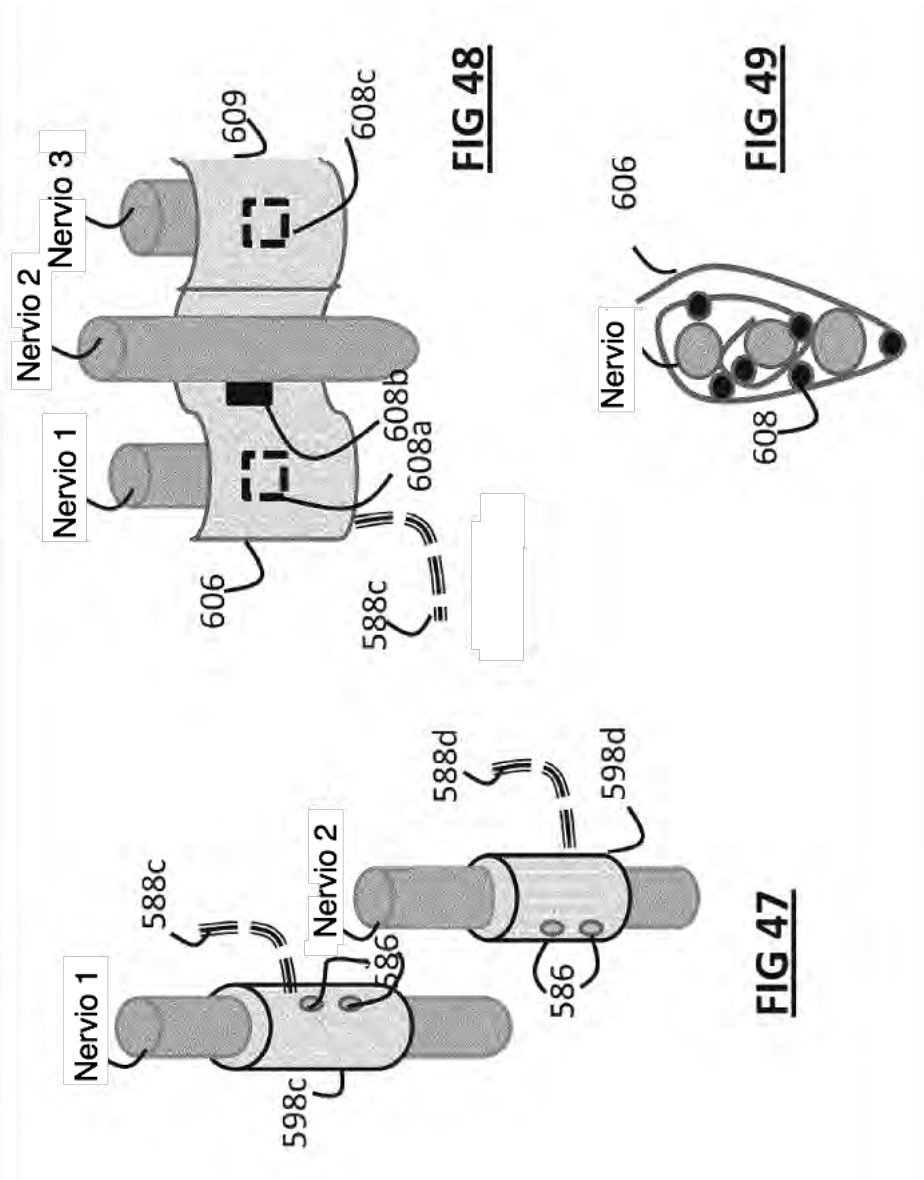
**FIG 41**

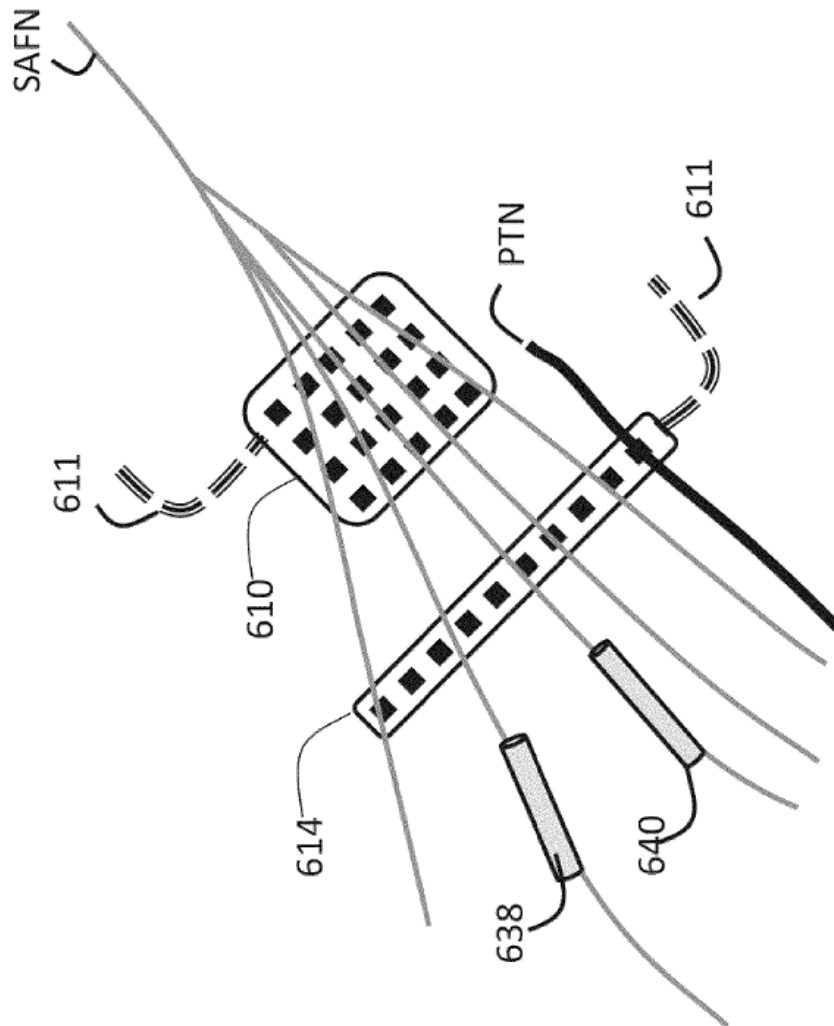




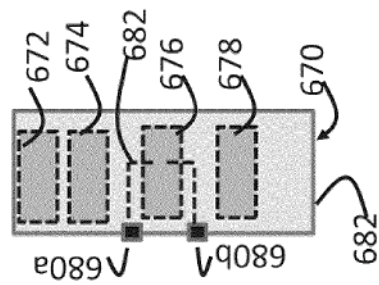




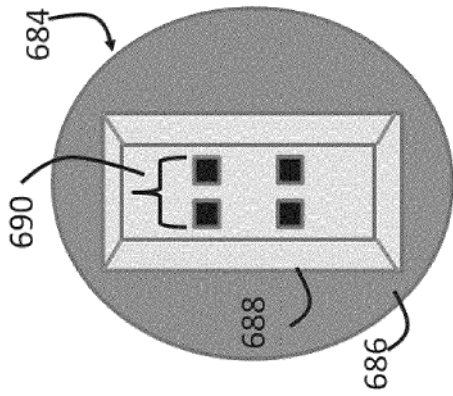




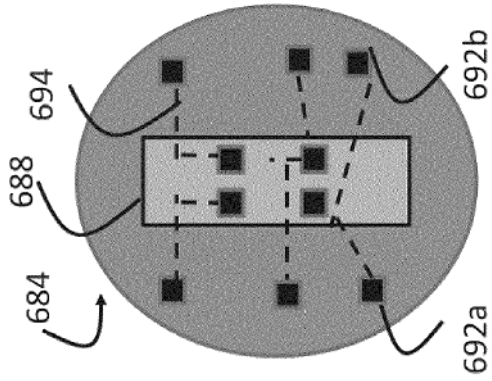
**Fig. 50a**



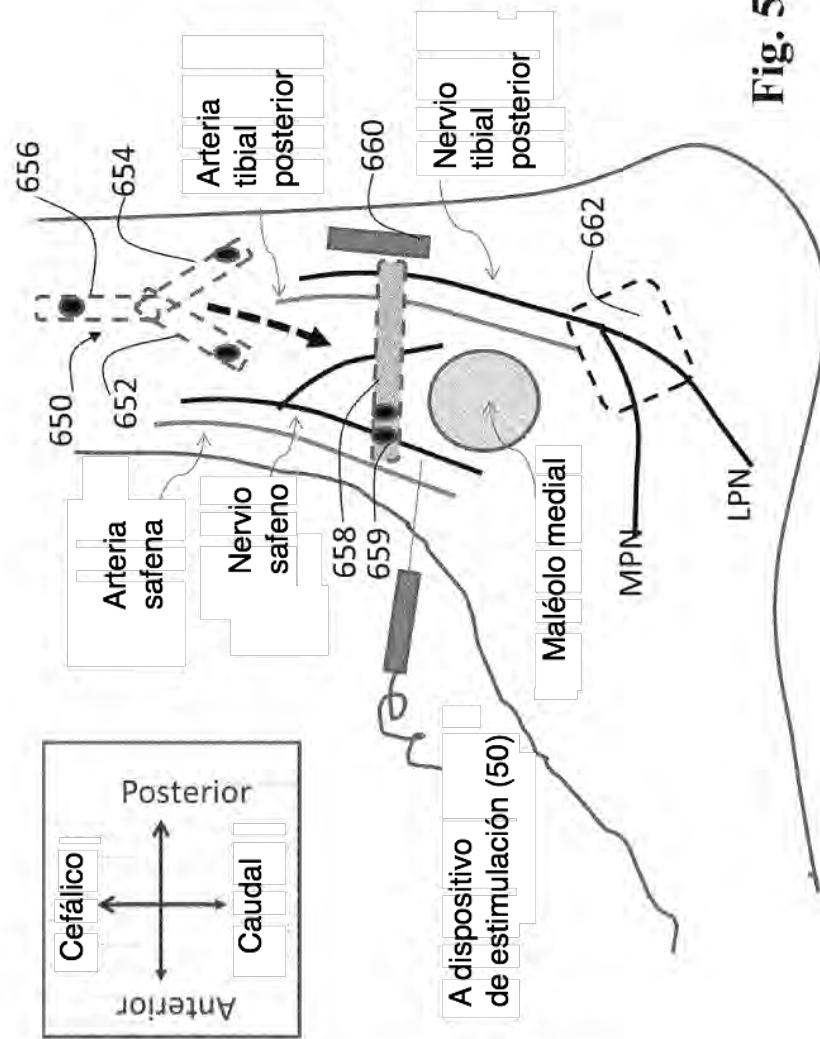
**Fig. 50b**



**Fig. 50c**



**Fig. 50d**



**Fig. 50e**

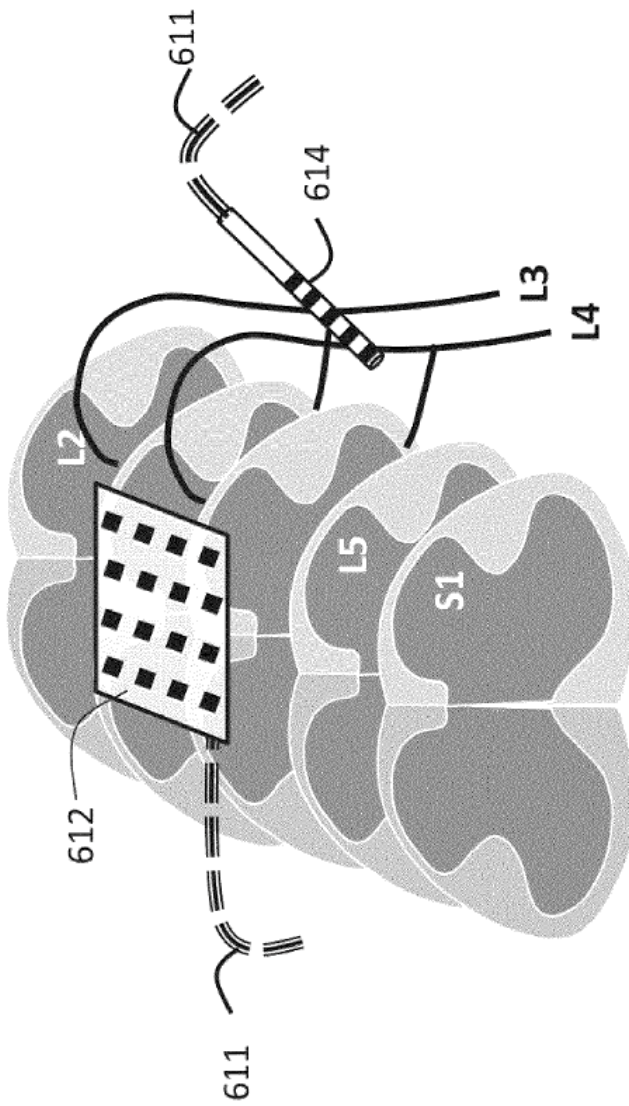
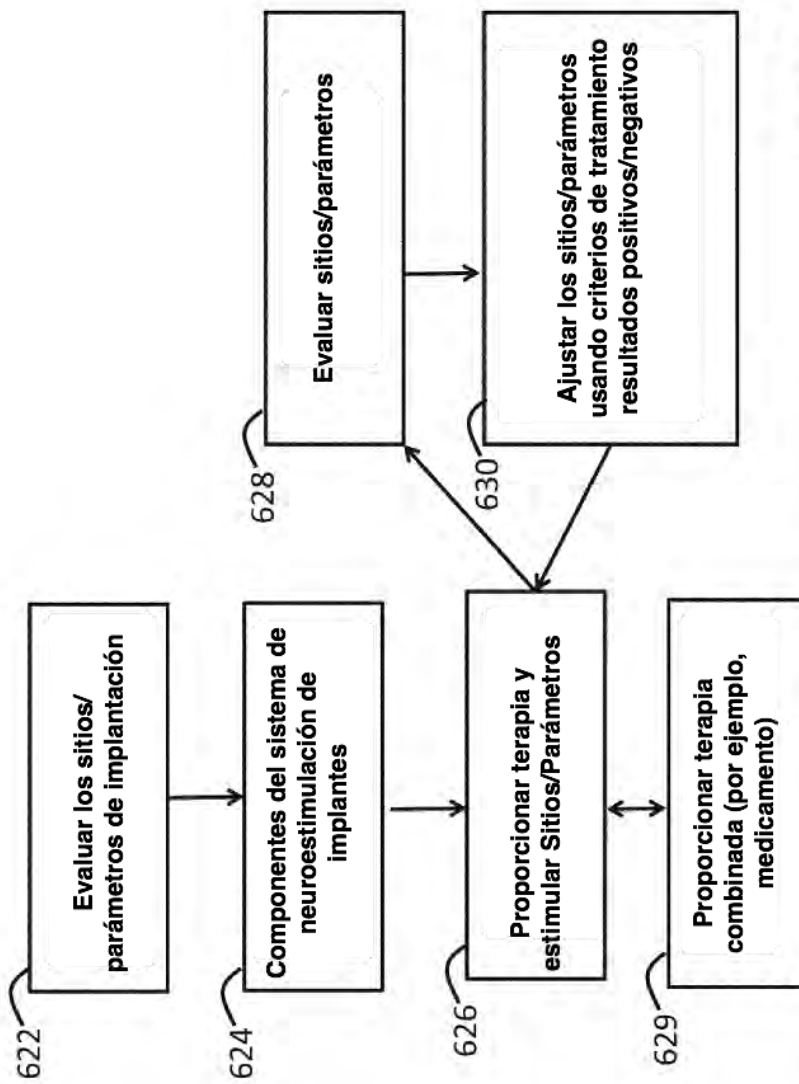
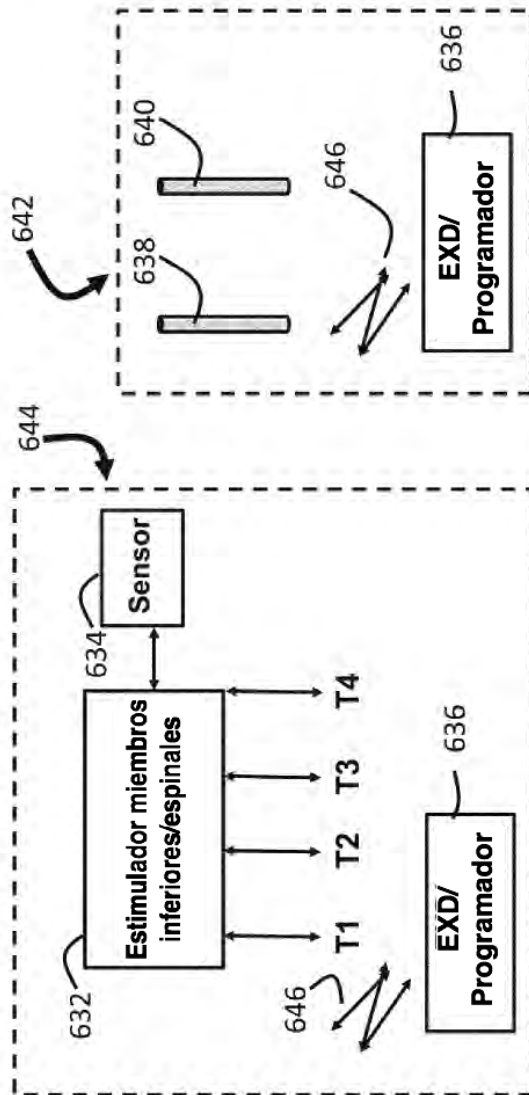


Fig. 51



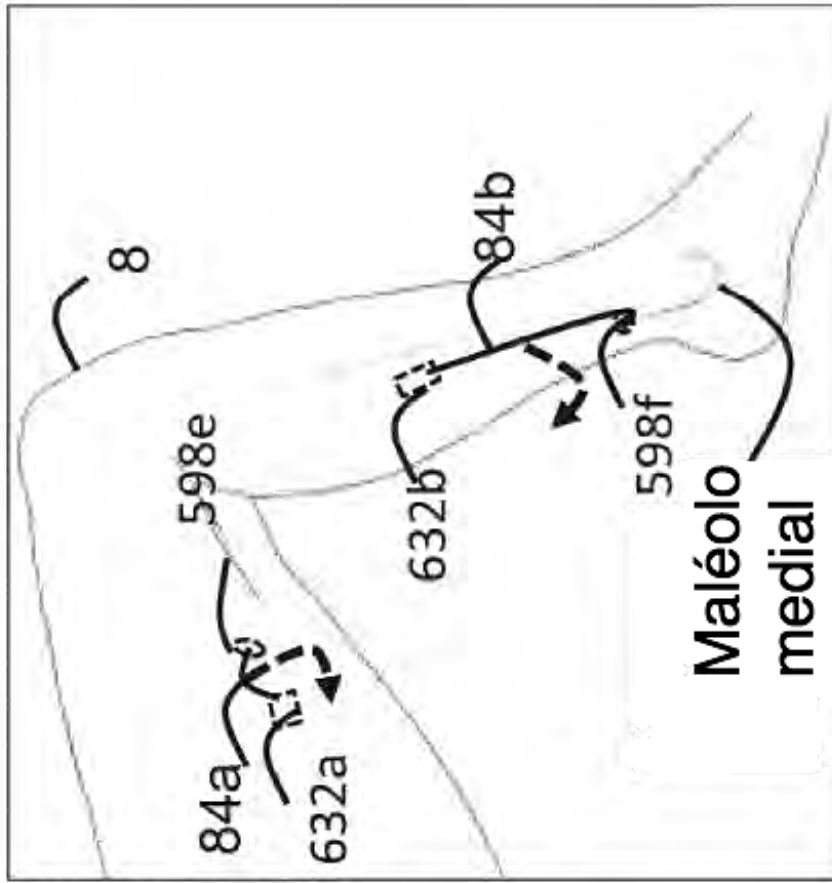
**FIG 52**





**FIG 53a**

**FIG 53b**



**FIG 54**