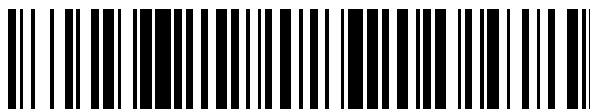


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 062**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/34 (2006.01)

A61N 1/05 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.08.2011** **PCT/US2011/049749**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.03.2012** **WO12030831**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2011** **E 11752443 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018** **EP 2611497**

54 Título: **Diseño novedoso para la estimulación en el tratamiento de los trastornos neurológicos**

30 Prioridad:

30.08.2010 US 378249 P

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

09.05.2019

73 Titular/es:

DE RIDDER, DIRK (100.0%)
Poelstraat 3
9060 Zelzate, BE

72 Inventor/es:

DE RIDDER, DIRK

74 Agente/Representante:

MARTÍN SANTOS, Victoria Sofia

ES 2 712 062 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

Diseño novedoso para la estimulación en el tratamiento de los trastornos neurológicos

5

CAMPO TÉCNICO

10 La presente invención se refiere a un sistema que puede utilizarse para tratar afecciones y / o trastornos neurológicos. Más particularmente, la presente invención está dirigida a un sistema para usar el ruido $1/f^\beta$ para tratar afecciones y/o trastornos neurológicos, tal y como se define en las reivindicaciones adjuntas.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 En el cerebro y/u otros tejidos neuronales se producen diferentes modos o frecuencias de disparo o encendido, por ejemplo, disparo tónico y disparo por ráfaga (disparo por ráfaga irregular o regular). Tales modos de disparo pueden utilizarse para el procesamiento normal de información, sin embargo, la alteración de los modos de disparo también puede conducir a patologías.

25 Por ejemplo, ciertas afecciones neurológicas están asociadas con la hiperactividad del cerebro y pueden atribuirse a una explosión rítmica o una activación tónica de alta frecuencia o una activación hipersincrónica (por ejemplo, tinnitus o acúfeno, dolores y epilepsia). Otras afecciones pueden asociarse con un disparo por estallido arritmico o un disparo disincrónico, por ejemplo, trastornos del movimiento, alucinaciones, estado vegetativo persistente (EVP), sensibilidad química múltiple (SQM) o hipofuncionamiento, por ejemplo, hipoestesia, depresión, pérdida de la audición, pérdida visual, distimia, fatiga crónica, etc.

30 Durante la última década, los sistemas de neuromodulación se han utilizado para modular varias áreas del cerebro, la médula espinal o los nervios periféricos (véanse por ejemplo los documentos de patente de los Estados Unidos de América número 6,671,555 y 6,690,974). Estos tipos de sistemas utilizan formas tónicas de estimulación eléctrica. Recientemente se ha desarrollado la estimulación magnética transcraneal (EMT) en ráfagas en las frecuencias theta (*Huang et al., 2005*), y se ha demostrado que las ráfagas de EMT Theta producen un efecto en la corteza motora y visual al suprimir los circuitos excitadores después de un corto período de aplicación de solo 20 -190 s (*Huang et al., 2005; Di Lazzaro et al., 2005; Franca et al., 2006*).

40 Normalmente, las señales generadas por los dispositivos de neuromodulación no son fisiológicas similares a las señales eléctricas endógenas generadas por el cerebro y las señales eléctricas exógenas generadas por los dispositivos de neuromodulación habitualmente producen eventos epilépticos, tanto como el cerebro se habitúa a estas señales eléctricas a través del tiempo. El inventor de esta patente, es el primero en describir un diseño de neuromodulación que utiliza parámetros en los que se utiliza un ruido de $1/f^\beta$ para lograr la estimulación del tejido cerca de los niveles fisiológicos para tratar una afección neurológica. El documento US 4 338 945 describe un sistema que genera impulsos eléctricos para aliviar el dolor del paciente que comprende un generador de impulsos y un controlador para modular los parámetros de los impulsos de salida del generador de impulsos para que fluctúen de acuerdo con la regla de $1/f$; es decir, la densidad espectral de la fluctuación varía inversamente con la frecuencia.

50 El documento US 2010/0048985 describe un sistema de neuromodulación para optimizar la terapia del sueño mediante la aplicación de ruido blanco o rosa como señal de estimulación.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

55

Se proporciona un sistema para controlar una terapia basada en el estado de sueño de un paciente con las características de la reivindicación 1.

60 La invención está definida en la reivindicación 1. Las realizaciones preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes. Cualquier método descrito es meramente ejemplar y no está dentro del alcance de la presente invención. El método y el sistema descritos en la presente se relacionan con la estimulación del tejido nervioso para tratar una enfermedad y/o condición neurológica. Usando un generador de impulsos, se crea un estímulo que comprende una señal que se produce a partir de un espectro de frecuencias que tiene una densidad espectral de potencia por unidad de ancho de banda proporcional a $1/f^\beta$, en donde β excluye 0. Por ejemplo, β puede ser, cualquier número real, natural, entero, racional, irracional, complejo o fluctuante. Por ejemplo, $\beta = 1$ ó $\beta = 2$. El estímulo se proporciona desde el generador de impulsos hasta al menos un cable de estimulación; y se aplica al tejido nervioso del paciente

a través de uno o varios electrodos de al menos un cable de estimulación.

Aún más, el estímulo puede combinarse con al menos un estímulo de pulso repetido de una manera tónica o un estímulo por estallido que comprende una pluralidad de grupos de picos de los pulsos.

5

Aún más, el estímulo se puede modular a cualquier frecuencia específica, ya sea por aumento de potencia selectivo, modulación de envolvente o agregando más estímulos tónicos o de ráfagas de esta frecuencia.

10

Un primer parámetro de estimulación que define una frecuencia que tiene un límite inferior de un espectro de frecuencia y una segunda estimulación que define una frecuencia que tiene un límite superior de un espectro de frecuencia puede almacenarse en un controlador o generador de impulsos y dicho controlador puede utilizarse para generar un estímulo que comprende un espectro de frecuencia entre los parámetros de estimulación primero y segundo, de manera que la frecuencia y la potencia del espectro de frecuencia son inversamente proporcionales.

15

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

20

Las figuras 1A-1J ilustran ejemplos de cables de estimulación eléctrica que se pueden usar para estimular eléctricamente el tejido neuronal.

25

La figura 2 representa un generador de pulso implantable que puede programarse para generar estimulación de acuerdo con una realización representativa.

30

Las figuras 3A y 3B ilustran ruido rosa o ruido $1/f$. La figura 3A muestra un espectro de ruido rosa ejemplar. La figura 3B muestra un espectro de ruido rosa ejemplar generado por una fuente de energía, por ejemplo, un generador externo o implantable

35

Las figuras 4A y 4B ilustran ruido rojo, marrón o browniano o ruido $1/f^2$. La figura 4A muestra un espectro de ruido rojo o marrón (amarillado) ejemplar. La figura 4B muestra un espectro ejemplar generado por una fuente de energía, por ejemplo, un generador externo o implantable.

40

Las figuras 5A-5B ilustran combinaciones ejemplares de ruido $1/f^\beta$. La figura 5A muestra el ruido $1/f^\beta$ modulado en las frecuencias alfa y la figura 5B en el ruido $1/f^\beta$ modulado en las frecuencias beta.

45

La figura 6 representa un sistema de estimulación que puede medir o detectar señales neuronales dadas que se pueden usar para modular la estimulación de ruido $1/f^\beta$ de acuerdo con una realización representativa.

La figura 7 ilustra un espectro de $1/f^\beta$ en reposo para pacientes normales y con tinnitus. β es 2,2 para los controles sanos, 1,5 para el tinnitus tipo ruido y 1,8 para el tinnitus de tono puro.

La figura 9 muestra módulos dentro de la memoria de la figura 8.

50

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

55

La siguiente sección describe de manera más general un ejemplo de un procedimiento de tratamiento con ruido $1/f^\beta$ como el ruido rosa, el ruido rojo o marrón o el ruido negro para optimizar los siguientes parámetros; un conjunto y / o rango de protocolos de estimulación que pueden eliminar por completo la enfermedad / trastorno neurológico, un conjunto y / o rango de protocolos de estimulación que requieren el voltaje más bajo y un protocolo que mantiene la eficacia del tratamiento durante largos períodos de tiempo, por ejemplo, El protocolo puede prevenir la habituación o la adaptación y un protocolo que es antiepiléptico. Aún más, por ejemplo la señal del ruido $1/f^\beta$ generado puede filtrarse, combinarse o procesarse de otra manera, por lo que el ruido $1/f^\beta$ generado se utiliza como una señal de ruido de fondo sobre otra señal con un pico espectral en una frecuencia seleccionada. Por ejemplo, un pico alfa, un pico beta, un pico delta y / o un pico theta se pueden agregar al ruido $1/f^\beta$. Los picos se pueden generar utilizando frecuencias habitualmente conocidas o los picos se pueden individualizar para cada paciente. Aún más, el ruido $1/f^\beta$ puede combinarse con la estimulación tónica y / o de ráfaga estándar para mejorar aún más la optimización o evitar la habituación. Las combinaciones de estimulación tónica y / o ráfaga son conocidas en la técnica, por ejemplo, la patente de los EE.UU., número 7,734,340, otorgada el 08 de junio de 2010 y la solicitud de

60

65

patente de los EE.UU., número 12/109,098 presentada el 24 de 2008, posteriormente publicada como US 2011 0184486.

5 El sitio predeterminado para la estimulación puede incluir, por ejemplo, tejido neuronal periférico y / o tejido neuronal central. El tejido neuronal periférico puede incluir una raíz nerviosa o un ganglio de la raíz o cualquier tejido neuronal periférico asociado con un dermatoma dado o cualquier tejido neuronal que se encuentre fuera del cerebro, el tronco cerebral o la médula espinal.

10 I. El ruido $1/f^\beta$

15 Una señal de ruido se puede describir como una señal que se genera de acuerdo con un proceso aleatorio. En la práctica, se emplean varios algoritmos (por ejemplo, en software ejecutado en un procesador) para simular un proceso aleatorio dado para generar una señal "pseudoaleatoria" donde la señal pseudoaleatoria generada posee características similares con señales correspondientes a un proceso aleatorio correspondiente. Las características de una señal de ruido particular dependen del proceso subyacente que genera la señal de ruido. Por ejemplo, la densidad espectral de potencia o la distribución de potencia en el dominio de la frecuencia pueden emplearse para caracterizar el proceso aleatorio y, por lo tanto, también caracterizar una señal de ruido correspondiente en el dominio del tiempo. La clasificación de la densidad espectral de potencia de una señal de ruido se puede describir con referencia a un color o a la terminología del color con diferentes tipos de densidades espectrales de potencia denominadas debido a los diferentes colores.

25 De acuerdo con estas convenciones, la densidad espectral de potencia se define como inversamente proporcional a f^β , donde f representa la frecuencia y β es un valor seleccionado para caracterizar la señal del ruido. El valor β puede ser, por ejemplo, cualquier número real, natural, entero, racional, irracional o complejo. Por ejemplo, la densidad espectral para el ruido blanco es plana ($\beta=0$), para el ruido rosa o el ruido intermitente $\beta=1$ y para el ruido browniano o rojo $\beta=2$ y el ruido negro es $0>2$. Los valores P no enteros adecuados de aproximadamente 1 incluyen 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,1; 1,2; 1,3; 1,5; ó cualquier valor entre ellos para algunas realizaciones. Asimismo, los valores β no enteros adecuados de aproximadamente 2 pueden incluir 1,6; 1,7; 1,8; 1,9; 2,0; 2,1; 2,2; 2,3; 2,4; 2,5 ó cualquier valor entre ellos para algunas realizaciones.

35 La actividad eléctrica y / o neural anormal está asociada con diferentes enfermedades y trastornos en los sistemas nerviosos central y periférico. Además de un régimen farmacológico o intervención quirúrgica, los tratamientos potenciales para tales enfermedades y trastornos incluyen la implantación de un dispositivo médico (por ejemplo, un generador de pulso implantable (IPG por sus siglas en inglés de *implantable pulse generator*) en un paciente para la estimulación eléctrica del tejido corporal del paciente. En particular, un dispositivo médico implantable puede estimular eléctricamente una ubicación del tejido neuronal objetivo mediante la aplicación selectiva de señales de entrada eléctricas controladas sobre uno o más electrodos acoplados o ubicados cerca del tejido neuronal del paciente. Dichas señales de entrada eléctrica pueden aplicarse al tejido neuronal del paciente para tratar una enfermedad, afección o trastorno neurológico.

45 La respuesta de los sistemas no lineales a una señal de entrada débil puede optimizarse combinando la señal de entrada con un nivel de ruido no despreciable o como se conoce en la técnica como resonancia estocástica. Para que un sistema muestre resonancia estocástica debe haber un umbral que se deba superar para activar el sistema. Cuando la señal de entrada no es lo suficientemente fuerte como para exceder el umbral, pequeñas cantidades de ruido agregadas al sistema o la señal pueden ser suficientes para activar la activación. Normalmente este tipo de fenómeno está asociado con el ruido blanco.

50 Con el tiempo, una señal de estimulación eléctrica repetitiva, como la estimulación eléctrica habitual que se realiza en la actualidad, que es diferente a las señales naturales del cerebro puede volverse menos efectiva a medida que el cerebro "filtra" o "ignora" la señal. Por lo tanto, existe un problema de habituación con los parámetros de estimulación eléctrica estándar utilizados hoy día en día porque los parámetros de estimulación eléctrica dan como resultado una señal eléctrica repetitiva y, por lo tanto, el cerebro se habitúa a la señal o se adapta a ella. Se cree que las señales naturalmente recurrentes dentro del cerebro humano se parecen mucho al ruido $1/f^\beta$. Por ello, la eficacia de las señales de estimulación eléctrica aplicadas al tejido neuronal se mejoran al hacer que esas señales se comporten lo más cerca posible de las señales del cerebro.

60 Tal señal puede tener menos probabilidades de perder efectividad con el tiempo. Una forma de hacer que una señal de estimulación eléctrica se asemeje a las propias señales del cerebro es utilizar un paradigma de estimulación que se parezca al de las señales normales del cerebro, por ejemplo, convertir el espectro de ruido rosa en señales de estimulación eléctrica que se pueden aplicar al tejido neuronal con un patrón, frecuencia, amplitud deseados tal que mantenga parámetros asociados con espectro de ruido $1/f^\beta$. Para seguir modulando el paradigma de estimulación de ruido $1/f^\beta$, se debe añadir frecuencias pico específicas al

paradigma de estimulación del ruido $1/f^\beta$ que se conoce o se asocia con áreas cerebrales determinadas, por ejemplo, se agrega un pico de frecuencia alfa para estimular áreas corticales primarias y secundarias; se agrega un pico de frecuencia beta para estimular la asociación de áreas corticales, como la corteza frontal; se añade un pico de frecuencia theta para estimular el cíngulo, el hipocampo, la amígdala; se agrega un pico de frecuencia delta para estimular el tronco cerebral, el área tegmental ventral (VTA), el núcleo de la corteza prefrontal medial accumbens / ventral (VMPFC).

Aún más, el ruido negro puede usarse para estimular el tronco cerebral y / o el sistema de recompensa. Estas frecuencias máximas adicionales que se agregan al paradigma de estimulación de ruido $1/f^\beta$ se puede obtener del individuo mediante mediciones EEG o MEG o cualquier otra medida para obtener la frecuencia pico individual o las frecuencias se pueden obtener de una base de datos, por ejemplo, una base de datos que contiene una lista de frecuencias y estructuras espectrales dadas para una estructura cerebral o área del cerebro. La frecuencia para cada área del cerebro, por ejemplo, cada área de Brodmann se puede calcular fácilmente definiendo un área de Brodmann en el espacio fuente y realizando un análisis espectral para esa área usando cualquier software (por ejemplo, sLORETA) para realizar el análisis de la fuente.

Aún más, el paradigma de estimulación de ruido $1/f^\beta$ puede modificarse utilizando polos o electrodos múltiples, por ejemplo, el paradigma de estimulación se realiza en ciclos secuenciales o ciclos aleatorios a través de los polos o electrodos sobre el cable de estimulación.

El ruido $1/f^\beta$ también se puede seleccionar para activar o desactivar específicamente un área del cerebro o una red cerebral, es decir, se puede elegir para que no se normalice, sino que no sea fisiológico para compensar la hiperactividad o hipoactividad, seguido en una etapa posterior con parámetros normales de estimulación fisiológica con ruido $1/f^\beta$. Por ejemplo, al dormir, cambiar el ruido $1/f^\beta$ durante el sueño puede mejorar el almacenamiento de la memoria o prevenir el almacenamiento de recuerdos, por ejemplo, para prevenir o tratar el trastorno de estrés postraumático (TEPT).

II. Selección de los pacientes

Los sujetos a tratar de acuerdo con algunas realizaciones representativas pueden seleccionarse, identificarse y/o diagnosticarse basándose en la acumulación de datos de comportamiento físicos, químicos e históricos en cada paciente. Un experto en la materia es capaz de realizar los exámenes apropiados para acumular dichos datos. Un tipo de examen puede incluir exámenes neurológicos, que pueden incluir evaluaciones del estado mental, que pueden incluir además una evaluación psiquiátrica. Otros tipos de evaluaciones para trastornos del movimiento pueden incluir tales evaluaciones, como por ejemplo, utilizando la Escala de Clasificación de Enfermedad de Parkinson Unificada (UPDRS por sus siglas en inglés de *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*). Aún más, otros tipos de exámenes pueden incluir, entre otros, el examen de la motora, el examen del nervio craneal, la evaluación cognitiva y los análisis neuropsicológicos (por ejemplo, el Inventario de personalidad multifásico de Minnesota, el Inventario de depresión de Beck o la Escala de calificación de Hamilton para la depresión). Otros tipos de evaluación para el tinnitus, por ejemplo, pueden incluir, entre otros, las escalas analógicas visuales (VAS, por sus siglas en inglés de *Visual Analogue Scales*) y el Inventario de discapacidades de tinnitus (THI, por sus siglas en inglés de *Tinnitus Handicap Inventory*). Además de las pruebas neurológicas, también se pueden realizar pruebas rutinarias hematológicas y / o bioquímicas.

Además de los exámenes anteriores, se pueden usar técnicas de imagen para determinar la función cerebral normal y anormal que puede provocar trastornos. Por lo tanto, una vez que el paciente se identifica a partir de los exámenes clínicos anteriores, las técnicas de imagen pueden utilizarse aún más para proporcionar la región de interés en la que se van a implantar los electrodos, la imagen cerebral funcional permite la localización del funcionamiento normal y anormal específico del sistema nervioso. Lo anterior incluye métodos eléctricos como electroencefalografía (EEG), magnetoencefalografía (MEG), tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), así como estudios metabólicos y de flujo sanguíneo como imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI por sus siglas en inglés de *functional magnetic resonance imaging*) y tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés de *positron emission tomography*) que pueden ser utilizadas para localizar la función cerebral y la disfunción.

III. Implantación de cables de estimulación.

Tal y se muestra en las 1A a 1J, se implantan uno o más cables de estimulación 100, de tal manera que uno o más electrodos de estimulación 102 de cada cable de estimulación 200 se coloquen o dispongan cerca, adyacentes a, directamente sobre o sobre, cerca de, directamente dentro o dentro del tejido objetivo o en un sitio predeterminado. Los cables mostrados en la figura 1 son ejemplos de muchos de los cables disponibles comercialmente, como cables cerebrales profundos, cables percutáneos, cables de paletas, etc.

Los ejemplos de cables de estimulación disponibles comercialmente incluyen un cable o laminotomía OCTRODE® percutánea o cables de paletas o estructuras de paletas como el cable PENTA® o cable LAMITRODE. 44®, todos fabricados por Advanced Neuromodulation Systems, Inc. Para los fines descritos en este documento y como reconocerán los expertos en la materia, cuando se utiliza un sistema de estimulación integrado, como el Bion®, se coloca de manera similar a la posición del cable 100.

Las técnicas para implantar electrodos de estimulación son bien conocidas por los expertos en la materia y pueden colocarse en diversos tejidos corporales y en contacto con diversas capas de tejido; por ejemplo, la implantación cerebral profunda, cortical, subdural, subaracnoidea, epidural, cutánea, transcutánea y subcutánea se emplea en algunas realizaciones.

A. Cerebro

El tejido neuronal central incluye tejido cerebral, tejido espinal o tejido del tronco cerebral. El tejido cerebral puede incluir el lóbulo frontal, el lóbulo occipital, el lóbulo parietal, el lóbulo temporal, el cerebelo o el tronco encefálico. Más específicamente, el tejido cerebral puede incluir dianas subcorticales, por ejemplo, tálamo / sub-tálamo (por ejemplo, núcleos talámicos, cuerpo geniculado medial y lateral, núcleos intralaminares, núcleo reticularis, pulvinar, núcleos subtalámicos (STN), etc.) ganglio basal (por ejemplo, putamen, núcleo caudado, globo pálido), hipocampo, amígdala, hipotálamo, epítalamo, cuerpos mamiácos, área tegmental ventral (AVT), sustancia negra, cuerpo calloso, fornix, cápsula interna, comisura anterior y posterior, pedúnculo lateral, etc.

El tejido del cerebro también incluye el cerebelo, los pedúnculos cerebelosos y los núcleos del cerebelo, como el núcleo fastigial, el núcleo globoso, el núcleo dentado, el núcleo emboliforme. Aún más, además de los objetivos subcorticales mencionados anteriormente, el tejido cerebral también incluye objetivos corticales, por ejemplo, la corteza auditiva, la corteza prefrontal, la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza prefrontal ventromedial, la corteza cingulada, el área subcallosa, la corteza cingulada anterior, córtex cingulado anterior subgenual, la corteza motora y la corteza somatosensorial. La corteza somatosensorial comprende la corteza primaria somatosensorial primaria y el complejo de asociación somatosensorial. Aún más, la corteza somatosensorial también incluye las áreas de Brodmann 1, 2, 3, 5 y 7. Aún más, el tejido cerebral puede incluir varias áreas de Brodmann, por ejemplo, pero no limitado a área Brodmann 9, área Brodmann 10, área Brodmann 24, área Brodmann 25, área Brodmann 32, área Brodmann 39, área Brodmann 41, área Brodmann 42 y área Brodmann 46.

Si bien no están limitados por la descripción de un procedimiento en particular, los pacientes a los que se les debe implantar un electrodo o electrodo de estimulación eléctrica en el cerebro para una estimulación cerebral profunda, por lo general, primero tienen un marco de cabeza estereotáctico, como el Leksell, CRW o Compass, colocado en el cráneo del paciente mediante tornillos fijos. Posterior al montaje del marco, el paciente normalmente se somete a una serie de sesiones de imágenes de resonancia magnética, durante las cuales se crea una serie de imágenes de corte bidimensional del cerebro del paciente en un mapa cuasi tridimensional en el espacio virtual.

Este mapa se correlaciona con el marco de referencia estereotáctico tridimensional en el campo quirúrgico real. Para alinear estos dos marcos de coordenadas, tanto los instrumentos como el paciente deben estar situados en correspondencia con el mapa virtual. La forma actual de hacer lo anterior es montando rígidamente el marco de la cabeza en la mesa quirúrgica. Posteriormente, se establece una serie de puntos de referencia para los aspectos relativos del marco y el cráneo del paciente, de modo que una persona o un sistema de software de computadora puedan ajustar y calcular la correlación entre el mundo real de la cabeza del paciente y el modelo de espacio virtual de las exploraciones de resonancia magnética del paciente. El cirujano puede apuntar a cualquier región dentro del espacio estereotáctico del cerebro con precisión (por ejemplo, a un 1 mm). La localización anatómica inicial del objetivo se logra directamente usando imágenes de IRM o imágenes funcionales (PET o SPECT, fMRI, MSI), o indirectamente usando programas interactivos de atlas anatómicos que mapean la imagen del atlas en la imagen estereotáctica del cerebro. Como se describe con mayor detalle en otra parte de esta solicitud, los objetivos anatómicos o el sitio predeterminado pueden ser estimulados directamente o afectados a través de la estimulación en otra región del cerebro.

Además de la estimulación cerebral profunda, la estimulación cortical también se puede utilizar para estimular diversos tejidos cerebrales. Cualquiera de los cables de estimulación ilustrados en las figuras 1A-1J se pueden utilizar para la estimulación cortical, así como cualquier otro electrodo cortical o conjunto de electrodos. Para implantar electrodos corticales convencionales, generalmente se requiere una craneotomía bajo anestesia general para eliminar una ventana relativamente grande (por ejemplo, del tamaño de una miniatura o más grande) en el cráneo. Un orificio piloto (por ejemplo, 4 mm o más pequeño) se puede formar a través de al menos parte del grosor del cráneo del paciente adyacente a un sitio seleccionado o predeterminado. En ciertas realizaciones, el orificio piloto se puede utilizar como un sitio de monitoreo.

- La ubicación del orificio piloto (y, en última instancia, el electrodo recibido en el mismo) se puede seleccionar de varias maneras, por ejemplo, el médico puede usar puntos de referencia anatómicos, por ejemplo, puntos de referencia craneales como el bregma o la sutura sagital, para guiar la colocación y la orientación del orificio piloto o el médico puede utilizar un sistema de navegación quirúrgica. Los sistemas de navegación pueden emplear imágenes en tiempo real y / o detección de proximidad para guiar a un médico en la colocación del orificio piloto y en la colocación del electrodo en el orificio piloto. En algunos sistemas, los fiduciales se colocan en el cuero cabelludo o el cráneo del paciente antes de la obtención de imágenes y esos fiduciales se utilizan como puntos de referencia en la implantación posterior. En otros sistemas, se puede emplear MRI en tiempo real o similar en lugar de o junto con dichos fiduciales. Un número de sistemas de navegación adecuados están disponibles comercialmente, tales como el STEALTHSTATION TREON TGS vendido por Medtronic Surgical Navigation Technologies de Louisville, Colorado, EE. UU.
- Una vez que se realiza el orificio piloto, el cable de estimulación roscado puede avanzar a lo largo del orificio piloto hasta que la superficie de contacto haga contacto eléctrico con una parte deseada del cerebro del paciente. Si se pretende que el cable de estimulación se posicione epiduralmente, esto puede incluir un contacto relativamente no traumático con la duramadre; Si el electrodo está en contacto con un sitio en la corteza cerebral, el electrodo avanzará para extenderse a través de la duramadre. Por lo tanto, el cable puede colocarse epidural o subduralmente para la estimulación cortical.

B. Médula espinal y/o nervios periféricos

- Los nervios periféricos pueden incluir, entre otros, nervio olfatorio, nervio óptico, nervio oculomotor, nervio troclear, nervio trigémino, nervio abducens, nervio facial, nervio vestibulococlear (nervio auditivo), nervio glosofaríngeo, nervio vagal, nervio accesorio, nervio hipogloso, nervio occipital nervio (p. ej., nervio suboccipital, nervio occipital mayor, nervio occipital menor), nervio auricular mayor, nervio auricular menor, nervio frénico, plexo braquial, nervios axilares radiales, nervios musculocutáneos, nervios radiales, nervios cubitales, nervios medianos nervios intercostales, plexo lumbosacro, nervios ciáticos, nervio peroneo común, nervios tibiales, nervios surales, nervios femorales, nervios glúteos, nervios espinales torácicos, nervios obturadores, nervios digitales, nervios pudendos, nervios plantares, nervios safenos, nervios safenos, nervios nerviosos, nervios opales , y los nervios iliohipogástricos. Además, el tejido neuronal periférico puede incluir, entre otros, tejido nervioso periférico asociado con un dermatoma.

- El tejido espinal puede incluir los tractos ascendentes y descendentes de la médula espinal, más específicamente, los tractos ascendentes que comprenden neuronas intralaminares o la columna dorsal. Por ejemplo, el tejido espinal puede incluir tejido neuronal asociado con cualquiera de los segmentos vertebrales cervicales (C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 y C8) y / o cualquier tejido asociado con cualquiera de los segmentos vertebrales torácicos (T1 , T2, T3, T4, T5, T6, T7, T8, T9, T10, T11, T12) y/o cualquier tejido asociado con cualquiera de los segmentos vertebrales lumbares (L1, L2, L3, L4, L5, L6) y/o cualquier tejido asociado a los segmentos vertebrales sacros (S1, S2, S3, S4, S5). Más específicamente, el tejido espinal es la columna dorsal de la médula espinal. El tejido del tronco encefálico puede incluir la médula oblonga, pons o mesencéfalo, más en particular la parte posterior pons o mesencéfalo posterior, el foramen de Lushka y la parte ventrolateral de la médula oblonga.

- En otras realizaciones, los cables de estimulación se colocan en comunicación con el tejido neuronal de la médula espinal, más específicamente, la columna dorsal de la médula espinal. Por ejemplo, los electrodos de estimulación se colocan comúnmente en el exterior de la capa de duramadre que rodea la médula espinal. También se contempla la estimulación en la superficie del cordón; por ejemplo, la estimulación se puede aplicar al tejido de la médula espinal, así como a la zona de entrada de la raíz nerviosa. Los electrodos de estimulación pueden colocarse en diversos tejidos corporales y en contacto con varias capas de tejido; por ejemplo, la implantación subdural, subaracnoidea, epidural y cutánea y/o subcutánea se emplea en algunas realizaciones.

- La estimulación de la médula espinal se puede lograr utilizando derivaciones percutáneas y / o derivaciones de tipo laminotomía que comprenden una paleta. Las derivaciones percutáneas comúnmente tienen dos o más electrodos equidistantes que se colocan sobre la capa de la duramadre mediante el uso de una aguja de tipo Touhy. Para la inserción, la aguja tipo Touhy se pasa a través de la piel entre las vértebras deseadas para abrirse por encima de la capa dura.

- En contraste con los cables percutáneos, los cables de laminotomía tienen una configuración de paleta y habitualmente poseen una pluralidad de electrodos (por ejemplo, dos, cuatro, ocho, dieciséis o veinte) dispuestos en una o más columnas. Los cables de laminotomía implantados generalmente se centran transversalmente sobre la línea media fisiológica de un paciente. En tal posición, las columnas múltiples de electrodos son adecuadas para tratar el dolor unilateral y el bilateral, donde la energía eléctrica se puede

administrar usando cualquiera de las columnas independientemente (a cada lado de la línea media) o administrada usando ambas columnas para crear un campo eléctrico que atraviesa línea media. Un cable de laminotomía de varias columnas permite el posicionamiento confiable de una pluralidad de electrodos, y en particular, una pluralidad de columnas de electrodos que no se desvían fácilmente de una posición de implantación inicial.

Los cables de laminotomía requieren un procedimiento quirúrgico para su implantación. El procedimiento quirúrgico, o laminectomía parcial, requiere la resección y extracción de ciertos tejidos vertebrales para permitir tanto el acceso a la duramadre como la colocación adecuada de un cable de laminotomía. El cable de laminotomía ofrece una plataforma más estable, que además se puede suturar en su lugar y tiende a migrar menos en el entorno operativo del cuerpo humano. Sin embargo, dependiendo de la posición de inserción, el acceso a la duramadre solo puede requerir la eliminación parcial del ligamento amarillo en el sitio de inserción. En algunas realizaciones, dos o más derivaciones de laminotomía pueden colocarse dentro del espacio epidural, y las derivaciones pueden asumir cualquier posición relativa entre sí.

En ciertas realizaciones, los cables de estimulación pueden colocarse por vía subcutánea en la cabeza del paciente. Por ejemplo, uno o más cables de estimulación pueden implantarse por vía subcutánea, de modo que uno o más electrodos de estimulación se posicionan en comunicación con un área del dermatoma, por ejemplo (C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 y C8), cervical raíces nerviosas (por ejemplo, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 y C8) nervios craneales (por ejemplo, nervio olfativo, óptico, nervio oculomotor, nervio troclear, nervio trigémino, nervio abducente, nervio facial, nervio vestibulococlear, nervio glossofaríngeo, nervio vago, nervio accesorio y nervio hipogloso) y / o área occipital. Por ejemplo, se colocan uno o más electrodos de estimulación en el área del dermatoma C2 / área del dermatoma C3, por vía subcutánea, pero superior a la galea. Dentro de ciertas áreas del área del dermatoma C2 o área occipital u occipital, hay poco o ningún músculo, esta área se compone principalmente de grasa, fascia, perostio y estructuras neurovasculares (por ejemplo, galea). Más específicamente, el electrodo se puede implantar de manera subcutánea, de modo que el electrodo se coloca debajo de la piel, por encima del hueso en la parte posterior de la cabeza o superior al perostio. En la parte posterior de la cabeza, la sonda se coloca en el área del dermatoma C2 o se coloca en la parte posterior de la cabeza del paciente en aproximadamente al nivel de la oreja.

C. Estimulación del tronco cerebral

La implantación de un cable de estimulación en comunicación con el área del tronco cerebral predeterminado se puede realizar mediante una variedad de técnicas quirúrgicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se puede implantar un cable de estimulación eléctrica en, dentro o cerca del tronco cerebral accediendo al tejido cerebral a través de una vía percutánea, una craneotomía abierta o un orificio de rebaba. Cuando un orificio de rebaba es el medio para acceder al tronco cerebral, por ejemplo, un equipo estereotáctico adecuado para ayudar a colocar un cable de estimulación eléctrica sobre, dentro o cerca del tronco cerebral, puede colocarse alrededor de la cabeza. Otra técnica alternativa puede incluir una técnica de línea media modificada o de fosa posterior retrosigmoides.

En ciertas realizaciones, el cable de estimulación eléctrica está ubicado al menos parcialmente dentro o debajo de la duramadre adyacente al tronco cerebral. Alternativamente, se puede colocar un cable de estimulación en comunicación con el área del tronco cerebral predeterminado al enhebrar el cable de estimulación hacia arriba en la columna de la médula espinal, como se describe anteriormente, y que se incorpora a la presente.

Aún más, un área predeterminada del tronco cerebral puede ser estimulada indirectamente mediante la implantación de un cable de estimulación en comunicación con un nervio craneal (por ejemplo, nervio olfativo, óptico, nervio, nervio oculomotor, nervio troclear, nervio trigémino, nervio abducente, nervio facial, nervio vestibulococlear, nervio glossofaríngeo, nervio vago, nervio accesorio y nervio hipogloso) así como nervios cervicales altos (nervios cervicales tienen anastomosis con los nervios craneales inferiores), de manera que la estimulación de un nervio craneal estimula indirectamente el tejido del tronco cerebral predeterminado. Tales técnicas se describen con más detalle en las patentes de los Estados Unidos de América con los números 6,721,603; 6,622,047; y 5,335,657.

IV. Generación de parámetros de estimulación y sus modificaciones

Los dispositivos de neuromodulación convencionales pueden modificarse para aplicar una estimulación de ruido $1/f^\beta$, o estimulación de ruido $1/f^\beta$ en combinación con frecuencias pico individuales (por ejemplo, alfa, beta, theta y delta) o combinación de la estimulación de ruido $1/f^\beta$ combinada con la estimulación tónica o por ráfagas al tejido nervioso de un paciente modificando las instrucciones del software y/o los parámetros de estimulación almacenados en los dispositivos. Específicamente, los dispositivos de neuromodulación convencionales habitualmente incluyen un microprocesador y un módulo de generación de impulsos.

El módulo de generación de impulsos genera los impulsos eléctricos de acuerdo con un ancho de impulso y una amplitud de impulsos definidos y aplica los impulsos eléctricos a electrodos definidos a través de circuitos de conmutación y los alambres de un cable de estimulación. El microprocesador controla las operaciones del módulo de generación de impulsos según las instrucciones de software almacenadas en el dispositivo y los parámetros de estimulación que lo acompañan. Los ejemplos de dispositivos de neuromodulación disponibles en el mercado que pueden modificarse de acuerdo con algunas realizaciones incluyen el EON® o el EON mini®, fabricados por St. Jude Medical. Otros dispositivos de neuromodulación que pueden modificarse pueden incluir, el LIBRA® o el BRIO® fabricados por St. Jude Medical.

Estos dispositivos de neuromodulación pueden adaptarse modificando las instrucciones de software proporcionadas dentro de los dispositivos de neuromodulación utilizados para controlar las operaciones de los dispositivos. En algunas realizaciones, se proporciona software dentro del dispositivo de neuromodulación para recuperar o generar un flujo de valores digitales que definen una forma de onda según la densidad espectral de potencia deseada. Este flujo de valores se emplea para controlar la amplitud de los pulsos de estimulación sucesivos generados por el dispositivo de neuroestimulación.

El software puede incluir un generador de números pseudoaleatorios según algoritmos conocidos para generar el flujo de valores digitales. Alternativamente, una o más corrientes de valores digitales que tienen la densidad espectral de potencia deseada pueden generarse fuera de línea y almacenarse en la memoria del dispositivo de neuromodulación (en un formato comprimido u otro formato adecuado). El software del dispositivo de neuromodulación puede recuperar los valores de la memoria para controlar la amplitud de los pulsos de salida del dispositivo de neuromodulación. Alternativamente, se puede usar un dispositivo de neuromodulación convencional externo (por ejemplo, el estimulador digital DS8000™ vendido por World Precision Instruments) para generar la estimulación eléctrica deseada.

Por ejemplo, una forma de onda personalizada puede generarse fuera de línea en una computadora personal e importarse al estimulador digital para la generación de pulsos. Se pueden ingresar parámetros de señal, como espectro de ruido, por ejemplo, la figura 3A o la figura 4A, en un software de generación de formas de onda adecuado para generar el flujo de valores digitales. Alternativamente, dependiendo de las capacidades del estimulador digital externo, el flujo de valores digitales puede calcularse a bordo del procesador del estimulador digital externo.

La figura 2 representa un dispositivo de neuromodulación ejemplar que se puede usar para proporcionar la estimulación deseada. Se insertan los parámetros de señal, como el espectro de ruido $1/f^\beta$, por ejemplo la figura 3A o la figura 4A, en el software o la memoria 210 y el patrón de onda o las señales deseadas se generan usando el microprocesador 220. Un convertidor estándar digital a analógico 230 recibe las señales digitales calculadas y genera pulsos de salida analógicos correspondientes a los valores de las señales digitales. Los impulsos de salida generados se pueden enviar desde el dispositivo de neuromodulación a través de un condensador de salida. Opcionalmente, cualquier filtro 240 adecuado puede usarse para suavizar o dar forma a las señales; sin embargo, las señales sin suavizar o sin filtrar pueden transmitirse a los circuitos de conmutación 250, que proporcionan las señales a los electrodos 100, estimulando así el tejido neuronal utilizando el patrón de estimulación de ruido $1/f^\beta$ deseado. Como ejemplo, el diseño del estimulador descrito en la patente de los Estados Unidos de América número 7,715,912 se puede emplear para generar pulsos de estimulación de acuerdo con el patrón de estimulación deseado. Las figuras 3B y 4B ilustran ejemplos de formas de onda generadas por generadores externos y proporcionadas a los electrodos para estimular el tejido neuronal con el patrón de estimulación del ruido $1/f^\beta$.

Además de proporcionar una forma de onda de estimulación similar a la del espectro de ruido $1/f^\beta$, puede ser conveniente modificar el patrón de estimulación de forma de onda de ruido $1/f^\beta$. Tales modificaciones pueden utilizar la adición de frecuencias pico, como la adición de picos alfa, beta, theta y/o delta a la forma de onda del espectro de ruido $1/f^\beta$, véanse por ejemplo, las figuras 5A y 5B. Estos picos de frecuencia se pueden obtener utilizando picos estándar o individualizando los picos de frecuencia. La información se puede comunicar al microprocesador 220 a través del componente de software 210. Por lo tanto, los datos comunicados pueden comprender picos de frecuencia estándar o comprender picos de frecuencia individualizados o específicos del paciente. Los picos de frecuencia específicos del paciente se pueden obtener fuera de línea o en tiempo real o en línea, por ejemplo, antes de la implantación o en cualquier momento después de la implantación, por ejemplo, durante la programación inicial del IPG. Se puede emplear cualquier técnica de procesamiento de señales adecuada para agregar los picos espectrales apropiados. Por ejemplo, se puede aplicar un filtro adecuado a la señal de ruido. Alternativamente, se puede generar una señal separada con un pico espectral alrededor de la frecuencia deseada y la señal separada se puede agregar o superponer a la señal de ruido.

Con referencia a la figura 6, con electrodos dispuestos cerca, adyacentes a, directamente al lado o dentro del tejido neuronal objetivo, por ejemplo, tejido cerebral, algunas realizaciones representativas utilizan la detección y el análisis de la actividad neuronal, como las mediciones de EEG. Específicamente, los terminales del cable, como un cable EEG, se pueden acoplar usando los respectivos conductores 601 al

controlador externo que contiene circuitos adecuados para analizar la actividad neuronal, por ejemplo, un analizador EEG se puede incluir en el controlador externo en el que funciona el analizador estando adaptados para recibir señales de EEG de los electrodos y procesar las señales de EEG para identificar picos de frecuencia, como el software LORETA que se puede usar.

5

El procesamiento de señales adicional puede ocurrir en una plataforma informática adecuada dentro del controlador externo, utilizando el procesamiento de señales disponible. La plataforma informática puede incluir algoritmos de procesamiento de señales adecuados (por ejemplo, segmentación en el dominio del tiempo, procesamiento FFT, ventanas, transformaciones logarítmicas, etc.). Otras plataformas o algoritmos para modificar las señales se incluyen en los algoritmos de modificación (por ejemplo, modificación de envolvente, etc.).

10

El software de interfaz de usuario se puede utilizar para presentar la actividad neuronal procesada (es decir., frecuencia pico específica) y combinar una frecuencia pico específica con los patrones de forma de onda de estimulación de ruido $1/f^{\beta}$ al transmisor 603 que luego transmite, por ejemplo, a través de radiofrecuencia al IPG 604 que está adaptado para proporcionar los patrones de forma de onda de estimulación de ruido $1/f^{\beta}$ con la frecuencia máxima para lograr la estimulación del tejido neuronal objetivo a través del electrodo 100. Este procedimiento se puede realizar en línea o fuera de línea. Además, el IPG 604 comprende preferiblemente circuitos tales como un convertidor analógico a digital (AD), circuitos de conmutación, circuitos de amplificación, transmisores y/o circuitos de filtrado.

15

20

Aún más, es preferible utilizar otro dispositivo implantable que sea capaz de realizar las funciones del controlador externo. Por lo tanto, los expertos en la materia pueden modificar un dispositivo implantable de manera que sea capaz de detectar o muestrear y procesar las señales representativas de la actividad neuronal/EEG. Este dispositivo puede incluir un microprocesador que sea capaz de realizar estas actividades, así como un transmisor de tal manera que las señales puedan transmitirse por radiofrecuencia a otro dispositivo implantable, tal y como se describe anteriormente en la figura 6 y que es capaz de generar la señal deseada al tejido objetivo. De esta manera, se coloca un cable EEG o se posiciona cerca del tejido cerebral objetivo mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. El cable EEG detecta la actividad neuronal que se transmite al procesador que posee la capacidad computacional suficiente para recopilar la información obtenida del electrodo EEG, procesarlo para obtener el pico de frecuencia deseado y/o modular los picos de frecuencia y transmitir la frecuencia a un transmisor RF que transmite la información respectiva al microprocesador ubicado en la estimulación IPG.

25

30

Otro medio para modificar el patrón de estimulación de la forma de onda $1/f^{\beta}$ es combinarlo con la estimulación tónica o la estimulación por ráfaga como se describe en las patentes de los EE.UU., con los números 7,734,340, otorgada el 08 de junio de 2010 y la 12/109,098, solicitada el 24 de abril de 2008. Por lo tanto, se puede implementar un dispositivo de neuromodulación para aplicar una estimulación tónica o por ráfagas utilizando un procesador de señal digital y uno o varios convertidores de digital a analógico. El estímulo por ráfaga y/o la forma de onda del estímulo tónico podrían definirse en la memoria y aplicarse al convertidor (es) digital a analógico para su aplicación a través de los electrodos del cable médico. El procesador de señales digitales podría escalar las diversas partes de la forma de onda en amplitud y dentro del dominio del tiempo (por ejemplo, para los distintos intervalos) de acuerdo con los diversos parámetros de ráfaga y/ o tónicos. Un médico, el paciente u otro usuario de la fuente de estimulación pueden ingresar directa o indirectamente los parámetros de estimulación para especificar o modificar la naturaleza de la estimulación proporcionada.

35

40

45

Por lo tanto, un microprocesador y las instrucciones de software adecuadas para implementar el control del sistema apropiado se pueden usar para controlar la estimulación tónica y/o por ráfagas en combinación con el estímulo $1/f^{\beta}$. El procesador puede programarse para usar "programas de conjunto de estímulos múltiples" que son conocidos en la técnica. Un "conjunto de estímulos" se refiere a un conjunto de parámetros que definen el impulso que debe generarse. Por ejemplo, un conjunto de estímulos define la amplitud del pulso, el ancho del pulso, el retraso del pulso y la combinación de electrodos. La amplitud del pulso se refiere a la amplitud de un pulso dado y la anchura del pulso se refiere a la duración del pulso.

50

55

El retraso del impulso representa una cantidad de retraso que se produce después de la generación del impulso (de manera equivalente, podría definirse una cantidad de retraso antes de la generación de un impulso). La cantidad de retraso representa una cantidad de tiempo cuando no se produce la generación de impulsos. La combinación de electrodos define las polaridades para cada salida que, de ese modo, controla cómo se aplica un pulso a través de los electrodos de un cable de estimulación. Se podrían definir otros parámetros de pulso para cada conjunto de estímulos, como el tipo de pulso, los parámetros de repetición, etc. Además, el patrón de estimulación de la forma de onda $1/f^{\beta}$ solo o en combinación con la ráfaga y/o con estimulación tónica puede implementarse de manera que la estimulación se produzca de forma secuencial, aleatoria o pseudo-secuencial sobre múltiples polos o electrodos en el cable de estimulación.

60

65

En ciertas realizaciones, los parámetros de estimulación pueden comprender una estimulación en ráfaga que tiene una frecuencia en el intervalo de aproximadamente 1 Hz a cerca de 300 Hz en combinación con

una estimulación tónica que tiene una frecuencia en el intervalo de aproximadamente 1 Hz a cerca de 300 Hz. Los expertos en la materia se dan cuenta de que las frecuencias pueden modificarse dependiendo de las capacidades de los IPG que se utilizan. Más particularmente, la estimulación de ráfaga puede ser de aproximadamente 6, 18, 40, 60, 80, 100, 150, 200, 250 ó 300 Hz, que consiste en 5 picos con pulsos de 1ms de ancho, 1 ms de intervalo entre pares en combinación con señales $1/f^{\beta}$ intercaladas entre o alrededor de la ráfaga o antes o después de la ráfaga o en cualquier variación de la misma dependiendo de la eficacia del tratamiento. Aún más, las señales $1/f^{\beta}$ o el paradigma de estimulación como se describe en el presente documento se pueden usar en combinación con aproximadamente 6, 18, 40, 60, 80, 100, 150, 200, 250, 300 Hz, estimulación tónica intercalada entre o alrededor del señales $1/f^{\beta}$ o paradigma de estimulación, o cualquiera de sus variaciones, dependiendo de la eficacia del tratamiento y las capacidades del IPG.

Aún más, los expertos en la materia reconocen que el disparo por ráfaga se refiere a un potencial de acción que es un estallido de picos de alta frecuencia (300 - 1000 Hz) (*Beurrier et al., 1999*). El disparo de ráfaga actúa de forma no lineal con un efecto de suma de cada pico y el disparo tónico se refiere a un potencial de acción que se produce de forma lineal.

Aún más, la ráfaga puede referirse a un período en un tren de picos que tiene una tasa de descarga mucho más alta que los períodos circundantes en el tren de picos (*N. Urbain et al., 2002*). Así, la ráfaga puede referirse a una pluralidad de grupos de pulsos de picos. Una ráfaga es un tren de acciones potenciales, que posiblemente, se produce durante una "meseta" o "fase activa", seguida de un período de inactividad relativa llamada "fase silenciosa" (*Nunemaker, Cellscience Reviews Vol 2 No.1, 2005.*). Así, una ráfaga comprende picos que tienen un intervalo entre picos en el que los picos están separados de aproximadamente 0,5 milisegundos a cerca de 100 milisegundos. Los expertos en la técnica se han dado cuenta de que el intervalo entre picos puede ser más largo o más corto. Aún más, los expertos en la materia también saben que la tasa de pico dentro de la explosión no se produce necesariamente a una tasa fija; Esta tasa puede ser variable. Un pico se refiere a un potencial de acción. Aún más, un "pico de ráfaga" se refiere a un pico que está precedido o seguido por otro pico dentro de un corto intervalo de tiempo (*Matveev, 2000*), en otras palabras, hay un intervalo entre picos, en el que este intervalo generalmente es aproximadamente 100 ms, pero puede ser más corto o más largo, por ejemplo de 0,5 milisegundos.

Aún más, puede ser interesante utilizar un sistema que incluya un procesador que determine si el paciente está en estado de sueño y controla la terapia en función del estado de sueño. El estado de sueño puede ser relevante para la terapia de estimulación del ruido $1/f^{\beta}$ si, durante una etapa de sueño determinada, el espectro de frecuencias del paciente cambia, por ejemplo, la alta frecuencia se ajusta de tal manera que el espectro pasa del ruido rosa o marrón al ruido negro. Por ejemplo, la figura 7 muestra actividad $1/f^2$ (sonido marrón) en reposo en un paciente humano con tinnitus y en pacientes normales. En reposo, el cerebro tiene una actividad a $1/f^2$ (ruido marrón) para los pacientes normales y los pacientes con tinnitus tienden a tener una actividad a $1/f^{1-2}$ entre el ruido rosa y el marrón).

Tal y como se menciona en este documento, el estado de sueño puede referirse a un estado en el que el paciente tiene la intención de dormir (por ejemplo, iniciar pensamientos de sueño), está en reposo, está intentando dormir o ha iniciado el sueño y generalmente está dormido. Además, el procesador puede determinar una etapa de sueño del estado de sueño en función de una señal biológica detectada en el cerebro del paciente y la administración de la terapia de control al paciente en función de una etapa de sueño determinada. Los ejemplos de señales biológicas incluyen, pero no se limitan a, señales eléctricas generadas a partir de potenciales de campo locales dentro de una o más regiones del cerebro, como, por ejemplo, una señal de electroencefalograma (EEG) o una señal de electrocorticograma (ECOG). Las señales biológicas que se detectan pueden detectarse dentro del mismo sitio de tejido del cerebro que el sitio del tejido objetivo para el suministro de estimulación eléctrica. En otros ejemplos, las señales biológicas pueden detectarse dentro de otro sitio de tejido.

Dentro de un estado de sueño, el paciente puede estar dentro de una de una pluralidad de etapas de sueño. Los ejemplos de etapas de sueño incluyen, por ejemplo, etapa 1 (también denominada etapa N1 o S1), etapa 2 (también denominada etapa N2 o S2), sueño profundo (también conocido como sueño de ondas lentas) y movimiento ocular rápido (MOR, o REM por sus siglas en inglés de *rapid eye movement*). La etapa de sueño profundo puede incluir varias etapas de sueño, como la etapa N3 (también conocida como etapa S3) y la etapa N4 (también conocida como etapa S4). En algunos casos, el paciente puede pasar por la etapa 1, etapa 2, sueño profundo, etapas de sueño REM más de una vez durante un estado de sueño. La etapa 1, etapa 2 y sueño profundo pueden considerarse como etapas de sueño que no son REM (NREM).

La figura 8 muestra un ejemplo de un dispositivo de neuromodulación implantable 800 que se puede utilizar para determinar una etapa del sueño y ajustar la terapia. Por ejemplo, el dispositivo puede incluir el procesador 802, la memoria 801, el generador de estimulación 804, el módulo de detección 805, el módulo de telemetría 806 y el módulo de detección de la etapa del sueño 803. Aunque se muestra que el módulo de detección de la etapa del sueño es parte del procesador 802 en la figura 7, en otros ejemplos, el módulo de detección de la etapa del sueño 803 y el procesador 802 pueden ser componentes separados y pueden

estar acoplados eléctricamente, por ejemplo, a través de una conexión cableada o inalámbrica.

La memoria 801, tal y como se muestra en la figura 9, puede incluir cualquier medio volátil o no volátil, como una memoria de acceso aleatorio (RAM por sus siglas en inglés de *random access memory*), memoria de solo lectura (ROM por sus siglas en inglés de *read only memory*), RAM no volátil (NVRAM por sus siglas en inglés de *non-volatile RAM*), ROM programable borrrable eléctricamente (EEPROM por sus siglas en inglés de *electrically erasable programmable ROM*), memoria flash, y similares. La memoria 801 puede almacenar instrucciones para su ejecución por el procesador 802 y la información que define la administración de la terapia para el paciente, como, entre otros, programas de terapia o grupos de programas de terapia, información que asocia programas de terapia con una o más etapas de sueño, umbrales u otra información utilizada para detectar etapas del sueño basadas en señales biológicas, y cualquier otra información relacionada con la terapia del paciente.

La información de la terapia puede grabarse en la memoria 801 para que el usuario la almacene y la recupere a largo plazo. Como se describe con más detalle con referencia a la figura 9, la memoria 801 puede incluir memorias separadas para almacenar información, tales como memorias separadas para los programas de terapia 900, e información de la etapa del sueño 901. Aún más, otras memorias que pueden almacenarse pueden incluir información del paciente, como información relacionada con frecuencias pico específicas o información relativa al estímulo $1/f^{\beta}$.

También se prevé que el electrodo de grabación se pueda utilizar para registrar o detectar la fase de sueño o cuando un sujeto no esté en una fase de suspensión, el electrodo de grabación se puede utilizar para detectar un cambio en la composición espectral normal del ruido y ajustar los parámetros de la terapia de estimulación, por ejemplo, ajustar los factores de estimulación como somnolencia, estrés, depresión, excitación, consumo de alcohol u otras drogas, etc.

V. Tratamiento de afecciones neurológicas.

El presente método de estimulación actúa para estimular el tejido neuronal, que a su vez estimula el tejido neuronal para provocar o permitir que el tejido actúe en el mejor interés del huésped mediante el uso de sus mecanismos naturales.

Por consiguiente, los presentes métodos y/o dispositivos se refieren a la modulación de la actividad neuronal para afectar la actividad neurológica, neuropsicológica o neuropsiquiátrica. El presente método encuentra una aplicación particular en la modulación de la función neuronal o el procesamiento para afectar un resultado funcional. La modulación de la función neuronal es particularmente útil con respecto a la prevención, el tratamiento o la mejora de la actividad neurológica, psiquiátrica, psicológica, consciente, del comportamiento, del estado de ánimo y del pensamiento (a menos que se indique lo contrario, se hará referencia colectivamente en este documento como "actividad neurológica" a la que incluye "actividad psicológica" o "actividad psiquiátrica").

Cuando se hace referencia a una condición patológica o no deseada asociada con la actividad, se puede hacer referencia a un trastorno neurológico que incluye "trastorno psiquiátrico" o "trastorno psicológico" en lugar de actividad neurológica o actividad psiquiátrica o psicológica. Aunque la actividad a modular generalmente se manifiesta en forma de un trastorno como la atención o trastornos cognitivos (por ejemplo, trastornos del espectro autista); desordenen el ánimo (por ejemplo, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar y trastorno distímico) o un trastorno de ansiedad (por ejemplo, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno fóbico); enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Guillain-Barrera, miastenia grave y enfermedad desmielinizante idiopática crónica (CID), trastornos del movimiento (por ejemplo, disquinesia, temblor, distonía, corea y balismo, síndromes de tic, síndrome de Tourette, mioclonía, trastornos del movimiento inducidos por drogas, enfermedad de Wilson, discinesias paroxísticas, síndrome de síndrome de persona rígida y síndromes rígido-acinéticos y Parkinsonismo, epilepsia, tinnitus, dolor de fantasma, neuropatía por diabetes, el experto en la materia también puede apreciar que la invención puede encontrar aplicación en conjunto con la mejora o disminución de cualquier función neurológica o psiquiátrica, no solo una anomalía o un trastorno.

La actividad neurológica que puede ser modulada puede incluir, entre otras, funciones normales de respuesta tales como estado de alerta, estado consciente, impulso, miedo, enojo, ansiedad, comportamiento repetitivo, impulsos, impulsos, obsesiones, euforia, tristeza y lucha o huida, así como inestabilidad, vértigo, mareo, fatiga, fobia, disfunción de la concentración, trastornos de la memoria, dolor de cabeza, mareo, irritabilidad, fatiga, trastornos visuales, sensibilidad al ruido (misofonía, hiperacusia, fobia), problemas del juicio, depresión, síntomas de lesión cerebral traumática (ya sea física, emocional, social o química), funciones autónomas, que incluyen funciones simpáticas y/o parasimpáticas (por ejemplo,

control de la frecuencia cardíaca), funciones somáticas y/o funciones entéricas. Por lo tanto, los métodos y/o dispositivos actuales abarcan la modulación de los sistemas nerviosos centrales y/o periféricos.

5 Otros trastornos neurológicos pueden incluir, pero no se limitan a dolores de cabeza, por ejemplo, migraña, cefalea autónoma del trigémino (cefalea en racimo (episódica y crónica), hemicrania paroxística (episódica y crónica), hemicrania continua, SUNCT (por sus siglas en inglés de *shortlasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing* o en español cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con inyección y lagrimeo conjuntival), síndrome de tic agrupado, neuralgia del trigémino, cefalea tensional, cefalea idiopática, etc. El dispositivo de neuroestimulación se puede implantar intracraneal o
10 periféricamente, por ejemplo, pero no se limita a implantar un dispositivo de neuroestimulación para el tratamiento de dolores de cabeza.

15 Los trastornos del sistema nervioso autónomo y/o entérico que pueden tratarse con el sistema de estimulación y/o el método descrito en la presente incluyen, entre otros, hipertensión, neurosis cordis o trastornos del ritmo cardíaco, obesidad, trastornos del movimiento gastrointestinal, trastornos respiratorios, diabetes, sueño trastornos, ronquidos, incontinencia urológica y gastrointestinal, disfunción sexual, síndrome de fatiga crónica, fibromialgia, síntomas asociados al latigazo, síndrome post-conmoción cerebral, trastorno de estrés postraumático, etc.

20 Aún más, también pueden tratarse otros trastornos inmunológicos usando el sistema de estimulación y/o el método descrito en el presente documento. Esto se basa en el hecho de que el sistema inmunitario detecta los cambios metabólicos, endocrinos y conductuales de las coordenadas de los antígenos que soportan el sistema inmunitario y modula el sistema inmunitario a través de la regulación neuroendocrina y la regulación celular directa. Dichos trastornos inmunológicos incluyen, como alergia, rinitis, asma, artritis reumatoide,
25 artritis por psoriasis, lupus eritematoso diseminado, esclerosis múltiple y otros trastornos desmielinizantes, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus, etc.

30 Aún más otros trastornos tumorales, tanto malignos como benignos se puede tratar usando el sistema de estimulación y/o el método descrito en el presente documento. Lo anterior se basa en el hecho de que el comportamiento tumoral está vinculado a la función inmunológica. Esto se observa en los síndromes de inmunodeficiencia, como el SIDA y los trastornos hematológicos, donde se desarrollan tumores múltiples y diferentes. En este contexto, la neuromodulación podría influir indirectamente en el comportamiento tumoral.

35 Aún más, los trastornos neuroendocrinos también se pueden tratar utilizando el sistema de estimulación y/o el método descrito en el presente documento. Tales trastornos son reacciones al estrés, disfunción del eje hipotalámico-hipofisario, etc.

40 Todavía más, otros trastornos funcionales también se pueden tratar utilizando el sistema de estimulación y/o el método de la presente invención. Estos trastornos pueden ser anorexia, bulimia, fobias, adicciones, parafilia, psicosis, depresión, trastorno bipolar, cleptomanía, agresión o comportamiento sexual antisocial. Un experto en la materia denota que el sistema descrito también puede encontrar aplicación junto con la mejora o disminución de cualquier función neurológica o psiquiátrica, no solo una anormalidad o trastorno.

45 Usando el sistema de estimulación descrito anteriormente, el sitio predeterminado o el área objetivo se estimula en una cantidad efectiva o un régimen de tratamiento efectivo para disminuir, reducir, modular o anular el trastorno o afección neurológica. Por lo tanto, a un sujeto o paciente se le administra una estimulación terapéuticamente eficaz de modo que el sujeto tenga una mejora en los parámetros relacionados con el trastorno o afección neurológica, incluidas medidas subjetivas como, por ejemplo,
50 exámenes neurológicos y pruebas neuropsicológicas (por ejemplo, Inventario de personalidad multifásico de Minnesota, Inventario de depresión de Beck, Mini examen de estado mental (MMSE), escala de calificación de Hamilton para la depresión, examen de clasificación por tarjeta de Wisconsin (WCST), Torre de Londres, tarea Stroop, MADRAS, CGI, N-BAC o Puntuación de obsesivo compulsivo de Yale-Brown (Y-BOCS), examen motor, escala analógica visual (EVA) y examen del nervio craneal, y medidas objetivas que
55 incluyen el uso de medicamentos psiquiátricos adicionales, como antidepresivos u otras alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral o el metabolismo y/o neuroquímica.

60 Los resultados del paciente también pueden evaluarse con medidas de calidad de vida relacionadas con la salud (CVRS): medidas de resultados del paciente que se extienden más allá de las medidas tradicionales de mortalidad y morbilidad, para incluir dimensiones tales como fisiología, función, actividad social, cognición, emoción, sueño y descanso, energía y vitalidad, percepción de la salud, hábitos alimenticios normales o comportamientos (es decir, apetito recuperado o apetito reducido) y satisfacción general con la vida (algunos de los anteriores también se conocen como estado de la salud, estado funcional o medidas de calidad de vida).

65 Los regímenes de tratamiento también pueden variar y, a menudo, dependen de la salud y la edad del paciente. Obviamente, ciertos tipos de enfermedades requerirán un tratamiento más agresivo, mientras que

al mismo tiempo, ciertos pacientes no pueden tolerar regímenes más exigentes. El clínico estará mejor preparado para tomar tales decisiones basándose en la historia conocida del sujeto.

5 Para los fines de los sistemas y métodos divulgados, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, entre otros, alivio de los síntomas, mejoría de los síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estado de la enfermedad estabilizado (es decir, sin empeoramiento), retraso o desaceleración de progresión de la enfermedad, mejoría o paliación del estado de la enfermedad, y remisión (parcial o total), ya sea objetiva o subjetiva. La mejora es cualquier mejora observable o medible. Por lo tanto, un experto en la materia se da cuenta de que un tratamiento puede mejorar la condición del paciente, pero
10 puede no ser una cura completa de la enfermedad.

En ciertas realizaciones, en relación con la mejora en uno o más de los trastornos neurológicos mencionados anteriormente u otros, la estimulación eléctrica puede tener un efecto de "brillo" en la persona de tal manera que la persona se vea mejor, se sienta mejor, se mueva mejor, piense mejor y por lo demás,
15 experimente una mejora general en la calidad de vida (por ejemplo, confianza en sí mismo, alivio de la timidez, desconfianza, etc.).

En ciertas realizaciones, el método de neuromodulación descrito en el presente documento se utiliza para tratar a un sujeto que padece o se sospecha que padece tinnitus. De esta manera, a un sujeto se le administra una estimulación terapéuticamente efectiva para que tenga una mejoría en los parámetros relacionados con el tinnitus, incluido el cuestionamiento informal del sujeto, las pruebas subjetivas formales y el análisis de acuerdo con una o más pruebas de audiología, por ejemplo, el cuestionario de tinnitus de Goebel u otros cuestionarios de tinnitus validados, audiometría, emparejamiento de tinnitus, impedancia, BAEP y OAE. La mejora es cualquier mejora que se observe o se pueda medir. Por lo tanto, un experto en
20 la materia se da cuenta de que un tratamiento puede mejorar la condición del paciente, pero puede no ser una cura completa de la enfermedad.

En otras realizaciones, el método de neuromodulación descrito en el presente documento se utiliza para tratar a un sujeto que padece o se sospecha que padece dolor. Un ejemplo de un método para medir el dolor es el uso de la escala analógica visual (EVA). En la EVA, se les pide a los pacientes que clasifiquen su dolor haciendo una marca en una barra que está etiquetada como "sin dolor" en un extremo y "dolor muy severo" en el otro extremo. Los pacientes pueden marcar la barra en cualquier lugar entre los dos polos opuestos de la sensación de dolor percibida. Luego, el médico puede asignar a esta marca cualquier valor cuantitativo, como valores fraccionales, decimales o enteros, y utilizarlo como una medida semicuantitativa del dolor. En varias pruebas para determinar la gravedad del dolor, los pacientes pueden clasificar su dolor en una escala entre cero y diez, por una escala de rostros que representan diversas emociones, desde felices hasta muy tristes y molestas, y respondiendo a una variedad de preguntas que describen el dolor. En realizaciones preferidas, el dolor del paciente se evalúa antes y durante un procedimiento de implantación de prueba. En otras realizaciones, se pueden realizar preguntas subjetivas informales de la persona y/o
30 pruebas y análisis subjetivos formales para determinar si el dolor del sujeto ha mejorado lo suficiente durante la estimulación del ensayo.

Además de utilizar las puntuaciones de dolor y la clasificación y las medidas objetivas, incluido el uso de analgésicos adicionales (por ejemplo, la reducción en la cantidad de consumo de medicamentos o la eliminación del consumo de analgésicos), otros métodos para determinar la mejora del dolor de un paciente pueden incluir la administración de varios cuestionarios o pruebas estandarizadas para determinar el estado neuropsicológico del paciente tal y como se describe anteriormente.
45

Si el trastorno o la enfermedad neurológica del sujeto no ha mejorado lo suficiente, o si se determina que la reducción del trastorno o enfermedad neurológica es incompleta o inadecuada durante un procedimiento de estimulación de prueba intraimplantación, el cable de estimulación se puede mover de manera incremental o incluso reimplantarse, se pueden ajustar uno o más parámetros de estimulación, o se pueden hacer ambas modificaciones y repetirlas hasta que al menos un síntoma asociado con el trastorno o enfermedad neurológica haya mejorado.
50

Cuando sea apropiado, se puede realizar una estimulación posterior a la implantación para determinar la eficacia de varios tipos de estimulación tónica y por ráfagas. Los ejemplos de medidas eficaces pueden incluir el voltaje mínimo requerido para un protocolo dado para lograr beneficios máximos y/o terapéuticos para la enfermedad o el trastorno neurológico. Las métricas de eficacia también pueden incluir una medición de la presencia y/o el grado de habituación de un protocolo determinado durante una o más semanas o meses, y las modificaciones necesarias realizadas en consecuencia. Tales evaluaciones se pueden realizar mediante una programación adecuada, como la que se describe en la patente de los EE.UU., número 5,938,690. El uso de dicho programa permite obtener una terapia de estimulación óptima con una potencia mínima. Esto asegura una mayor duración de la batería para los sistemas implantados.
55

En ciertas realizaciones, se puede preferir que el paciente controle la terapia para optimizar los parámetros operativos para lograr un aumento u optimización del tratamiento. Por ejemplo, el paciente puede alterar la
60

frecuencia del pulso, la amplitud del pulso y el ancho del pulso utilizando un dispositivo de radiofrecuencia de mano que se comunica con el IPG. Una vez que el paciente ha alterado los parámetros de funcionamiento, los parámetros pueden almacenarse en un dispositivo de memoria para que el paciente o el médico los puedan recuperar. Aún más, los ajustes de parámetros particulares y los cambios en ellos pueden correlacionarse con horas y días particulares para formar un perfil de terapia del paciente que se puede almacenar en un dispositivo de memoria.

VI. Ejemplo

Los siguientes son ejemplos que se proporcionan en este documento. Los expertos en la materia deberían reconocer que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen a continuación, representan técnicas descubiertas por los inventores que funcionan bien en la práctica de los sistemas y métodos aquí descritos, y por lo tanto se puede considerar que constituyen realizaciones preferidas para poner en práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deberían, a la luz de la presente descripción, reconocer que pueden realizarse muchos cambios en las realizaciones específicas que se describen y seguir obteniendo un resultado parecido o similar.

En el contexto clínico, los pacientes fueron implantados para tratar el dolor o el tinnitus.

Materiales y métodos

A los pacientes con espasticidad, dolor fantasma, dolor facial o tinnitus les implantaron electrodos para terapia de estimulación usando patrones de estimulación del ruido $1/f^\beta$. A los pacientes se les implantaron los electrodos (cable de estimulación Lamitrode 44 disponible en ANS Medical, Piano, Texas, EE.UU.). En la mayoría de los pacientes, los electrodos (el electrodo de estimulación Lamitrode 44 disponible en ANS Medical, Piano, Texas, EE.UU.) se les implantaron en la corteza auditiva y un paciente se le implantó con un electrodo de estimulación de la columna dorsal cervical (cable de estimulación Lamitrode 44).

Antes del uso de patrones de estimulación de ruido $1/f^\beta$, todos los pacientes se sometieron a una estimulación por ráfaga a 6, 18 ó 40 Hz, que consta de 5 picos con un ancho de pulso de 1 ms, un intervalo entre puntos de 1 ms de forma equilibrada y un modo tónico de 6, 18 ó 40 Hz intercalados entre o alrededor de las ráfagas. Los estímulos fueron administrados por medio de un neuroestimulador digital de 8 canales (DS8000, World Precision Instruments, Hertfordshire, Inglaterra / Sarasota, Florida, EE.UU.), capaz de administrar la estimulación en modo tónica y de ráfaga. A continuación, se usaron patrones de estimulación de ruido $1/f^\beta$ para determinar si los patrones de estimulación de ruido $1/f^\beta$ dieron como resultado una mejoría de los síntomas o si redujeron el riesgo de eventos epilépticos.

Tres pacientes recibieron estimulación constante de ruido $1/f^\beta$ durante >1,5 horas sin un evento epiléptico. Los estímulos fueron administrados por medio de un neuroestimulador digital de 8 canales (DS8000, World Precision Instruments, Hertfordshire, Inglaterra / Sarasota, Florida, EE.UU.), capaz de administrar estimulación de ruido $1/f^\beta$, véase por ejemplo las figuras 3A y 3B.

En otro paciente, la estimulación se alteró agregando una frecuencia pico beta; ver por ejemplo, véase la figura 5A y 5B.

Resultados

La siguiente tabla 1 muestra las puntuaciones EVA para los pacientes que tuvieron estimulación tónica, por ráfagas y luego tuvieron estimulación de ruido $1/f^\beta$. La tabla muestra que por medio de los parámetros de estimulación $1/f^\beta$ los pacientes que sufren tinnitus, espasticidad, dolor fantasma y facial pueden tratarse obteniendo beneficios mejorados sin eventos epilépticos medidos durante la estimulación constante durante >1,5 horas. Aún más, la siguiente tabla también muestra que si el paciente responde a una estimulación tónica o por ráfagas, entonces el paciente responderá a parámetros de estimulación $1/f^\beta$, y si el paciente no responde a estimulación tónica o por ráfagas, entonces probablemente no responderá a parámetros de estimulación $1/f^\beta$. Esta falta de respuesta puede ser una indicación de que el sitio de estimulación no es el óptimo y se debe examinar o investigar un sitio diferente.

LA ESTIMULACIÓN POR RUIDO

	Preoperatorio	Preestimulación	Después de la estimulación modulada pico alfa de pulso de ruido 1/f ⁶
Espasticidad	7	6	4
Dolor fantasma	9	5,5	3,5
Estimulación de la columna dorsal	8	6	4
Tinnitus	8	7	6.5
Tinnitus	10	9,5	8
Tinnitus	10	7	7
Dolor facial	7	6,5	5,5
Tinnitus	9	7	6
Tinnitus	9	8	7
Tinnitus	8	8	8
Tinnitus	10	10	10
Tinnitus	8	8	8
Dolor facial	8	8	8
* = después de la estimulación tónica o por ráfaga			

Conclusiones

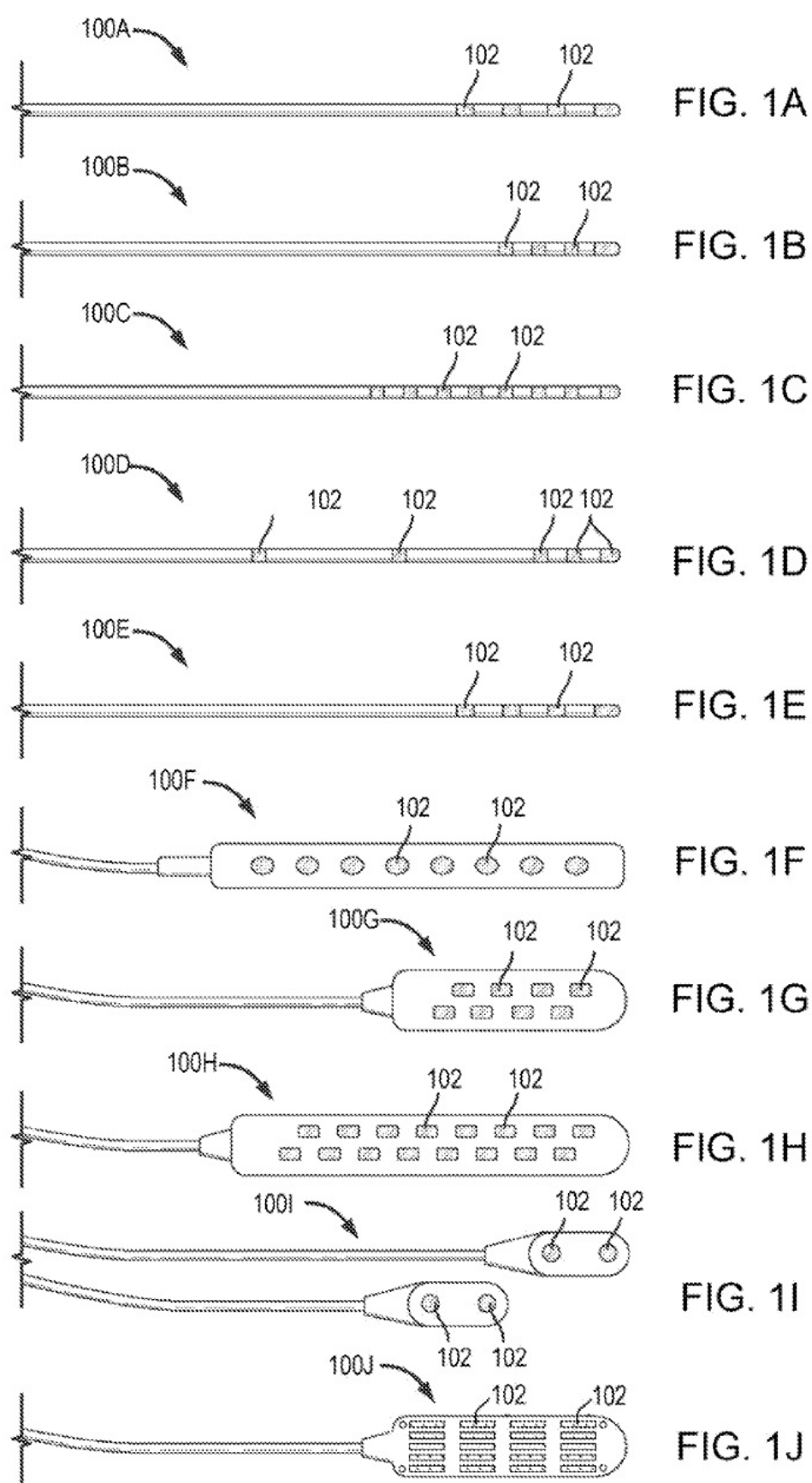
5

Al menos a tres pacientes se les estimuló constantemente durante más de una hora sin inducir un evento epiléptico. Por lo tanto, este tipo de paradigma de estimulación es antiepiléptico y prevendrá la habituación porque imita las oscilaciones naturales y tiene una inhibición residual de mayor duración que limitará la utilización de la batería y limitará la cantidad de corriente que se utiliza para estimular el cerebro.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sistema (800) para controlar una terapia basada en el estado de sueño de un paciente, el sistema comprende:
 - un generador de estimulación (804),
 - 10 - un módulo sensor (805),
 - un módulo de telemetría (806),
 - un módulo de detección de la fase de sueño (803),
 - 15 - una memoria (801),
 - uno o más electrodos de estimulación para estimular el tejido cerebral (100),
 - 20 - un electrodo de registro para detectar la actividad neuronal del cerebro, y
 - un procesador (802) acoplado operativamente con el generador de simulación (804), con el módulo de detección (805), con el módulo de telemetría (806), con el módulo de detección de la etapa del sueño (803) y con la memoria (801),
 - 25 la memoria está configurada para almacenar instrucciones para su ejecución mediante el procesador (802) y la información define la administración de la terapia para el paciente, en donde las instrucciones para su ejecución mediante el procesador (802) incluyen instrucciones para:
 - 30 - controlar el uno o más electrodos de estimulación para emitir estímulos al tejido cerebral que comprende una señal que se produce a partir de un espectro de frecuencia de estimulación que tiene una densidad espectral de potencia por unidad de ancho de banda proporcional a $1/f^\beta$, en donde β excluye 0,
 - determinar si el paciente está en estado de sueño,
 - 35 - determinar una etapa de reposo del estado de reposo basado en una señal biológica detectada desde el electrodo de grabación,
 - determinar el espectro de frecuencia de un paciente basado en una señal biológica detectada desde el electrodo de registro, y
 - 40 - ajustar el espectro de frecuencia de estimulación si durante una etapa de sueño determinada cambia el espectro de frecuencia del paciente.
- 45 2. Sistema según la reivindicación 1, caracterizado por que el generador de estimulación (804) genera un espectro de frecuencia que tiene una densidad espectral de potencia por unidad de ancho de banda proporcional a $1/f^\beta$, en donde $\beta = 1$.
- 50 3. Sistema según la reivindicación 1, caracterizado por que el generador de estimulación (804) genera un espectro de frecuencia que tiene una densidad espectral de potencia por unidad de ancho de banda proporcional a $1/f^\beta$, en donde $\beta = 2$.
- 55 4. Sistema según la reivindicación 1, caracterizado por que el generador de estimulación (804) está configurado para controlar al menos dos electrodos con señales para estímulos individuales.
5. Sistema según la reivindicación 1, caracterizado por que las instrucciones para su ejecución por medio del procesador comprenden instrucciones para aplicar los estímulos de forma esencialmente periódica o estocástica.
- 60 6. Sistema según la reivindicación 1, caracterizado por que el generador de estimulación (804) está configurado para producir un estímulo por ráfagas que tiene una pluralidad de grupos de impulsos de picos.



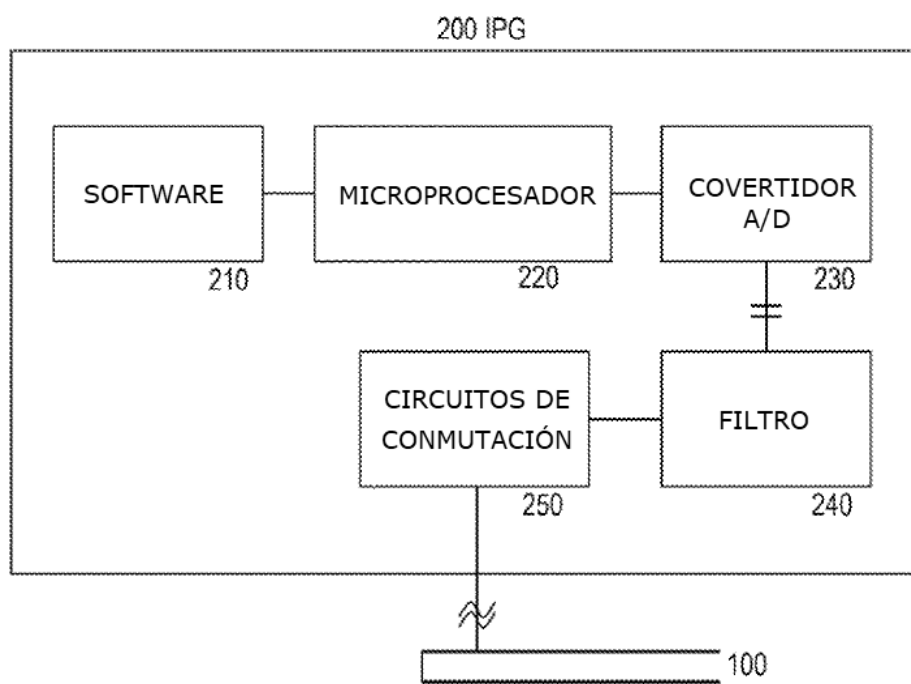


FIG. 2

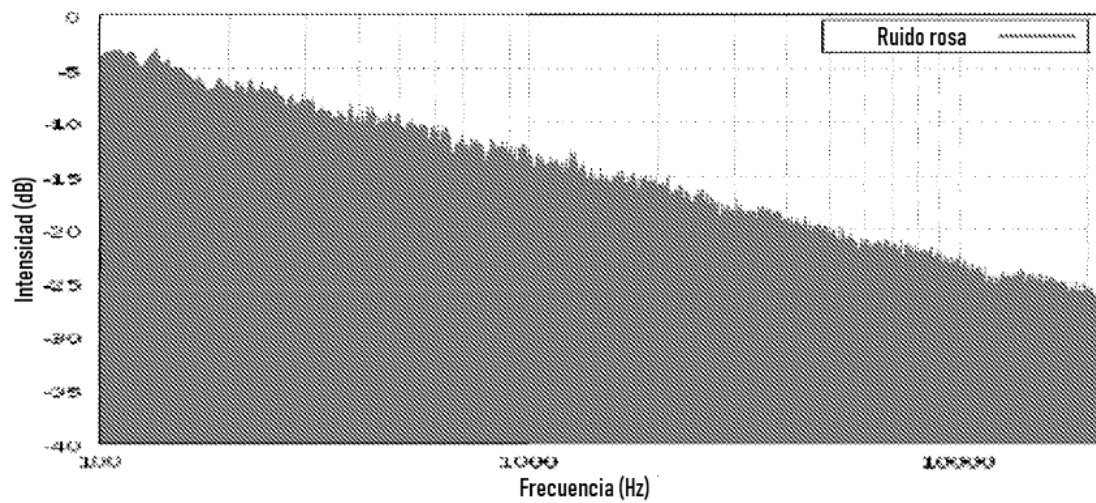


FIG. 3A

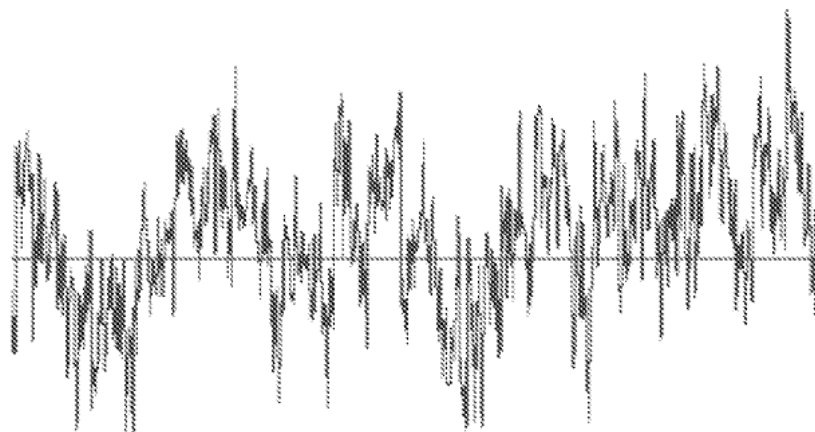


FIG. 3B

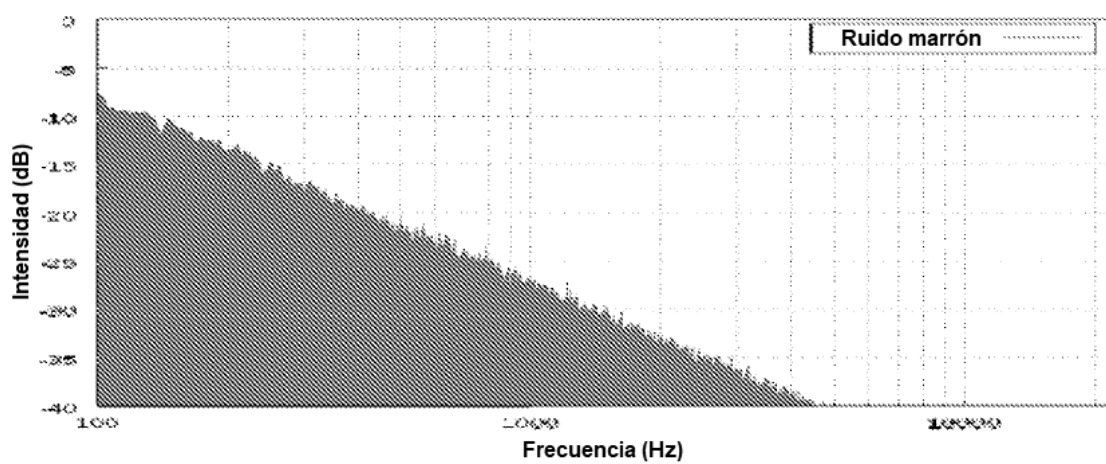


FIG. 4A

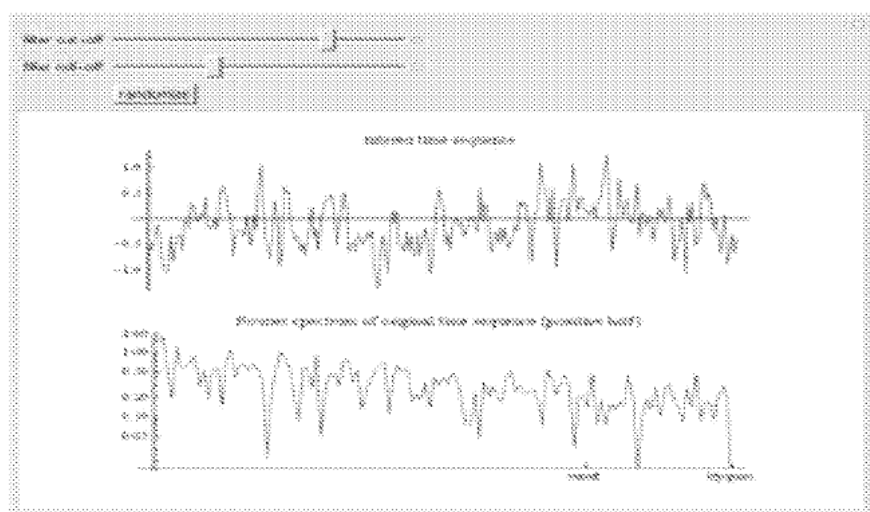


FIG. 4B

Modulación Alfa (8-12 HZ)

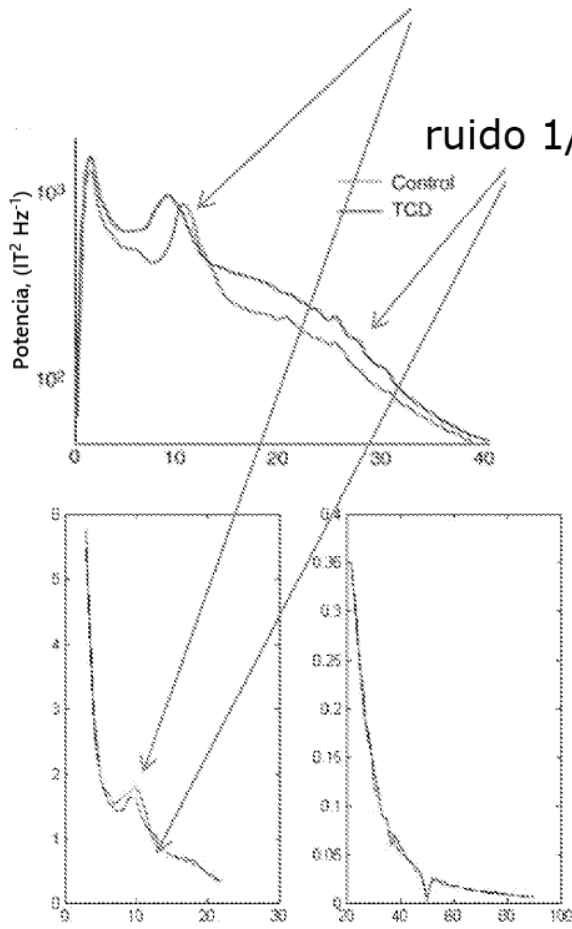
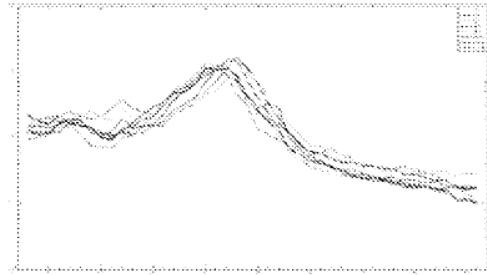


FIG. 5A



Modulación beta de ruido $1/f^\beta$,
de área frontal: DLFPC BA 9, 46

FIG. 5B

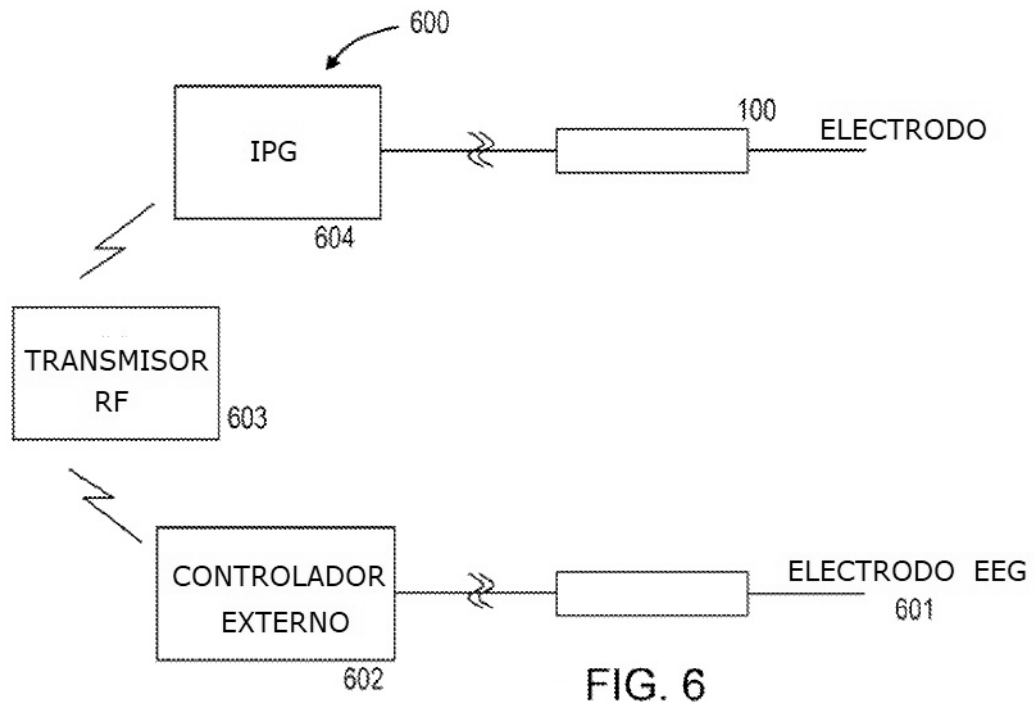


FIG. 6

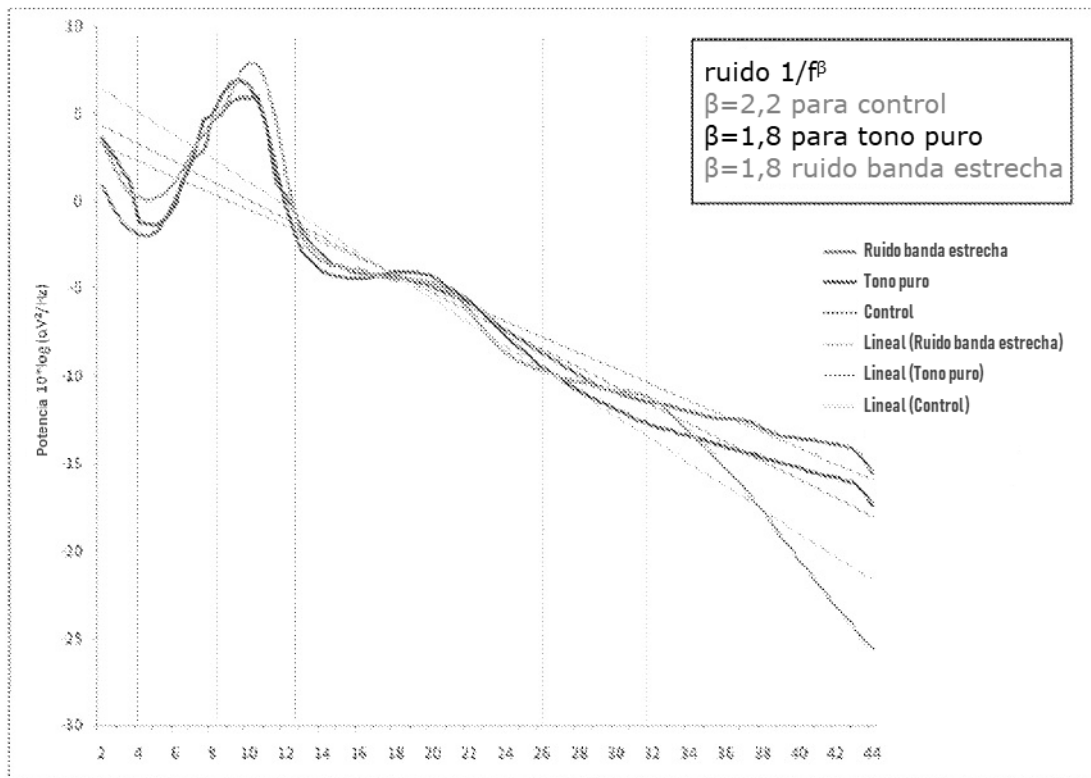


FIG. 7

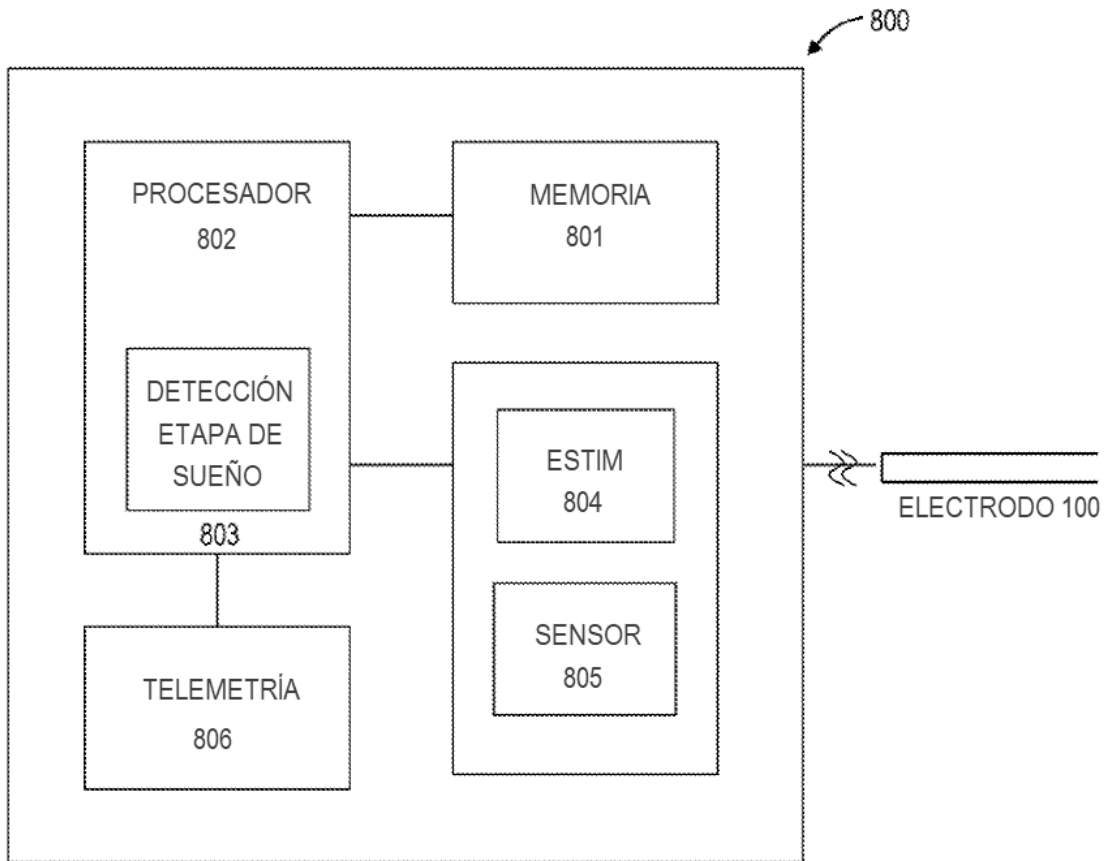


FIG. 8

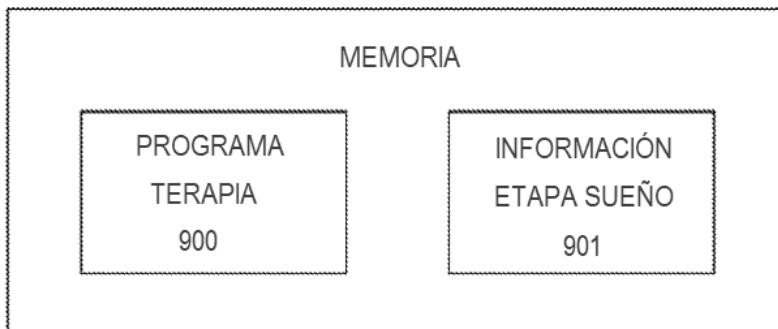


FIG. 9