

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 415**

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: **05.07.2007 PCT/US2007/015446**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2008 WO08005478**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2007 E 07796672 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018 EP 2038004**

54 Título: **Sistema para el tratamiento de trastornos neurológicos mediante estimulación eléctrica**

30 Prioridad:

**05.07.2006 US 818553 P**

**29.09.2006 US 848481 P**

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

**19.04.2018**

73 Titular/es:

**PRECISIS AG (100.0%)**

**Hauptstrasse 73**

**69117 Heidelberg , DE**

72 Inventor/es:

**LEE, HARRY;**

**FOREMAN, ALLAN;**

**DAUM, WOLFGANG;**

**COHEN, RICHARD;**

**GOTMAN, JEAN y**

**COLE, ANDREW JAMES**

74 Agente/Representante:

**LOZANO GANDIA, José**

ES 2 664 415 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).

**SISTEMA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEUROLÓGICOS MEDIANTE ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA**

**DESCRIPCIÓN**

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere de manera general a dispositivos médicos, más específicamente a dispositivos médicos para el tratamiento de trastornos neurológicos mediante estimulación eléctrica.

10 **Antecedentes**

La estimulación eléctrica de tejido neural o nervioso (neuroestimulación) es un procedimiento bien establecido para el tratamiento de diversos trastornos neurológicos. La neuroestimulación se ha aplicado satisfactoriamente para tratar enfermedades, tales como epilepsia, depresión, enfermedad de Parkinson, migrañas y para la rehabilitación tras accidente cerebrovascular. Sin embargo, las técnicas de neuroestimulación actuales presentan muchas dificultades. En la estimulación del nervio vago (VNS) se implantan electrodos alrededor del nervio vago, que transporta la señal de manera más bien sistémica pero no dirigida al interior del cerebro. La técnica de VNS tiene una eficacia bastante baja en el tratamiento satisfactorio de epilepsia o depresión. En la estimulación cerebral profunda (DBS) y la neuroestimulación reactiva (RNS), se implantan electrodos dentro del cráneo que tienen contacto directo con el cerebro. La invasividad de ambas técnicas es una gran barrera contra el uso de estas técnicas. En la estimulación magnética transcraneal (TMS), se usan campos magnéticos alternantes para inducir corrientes parásitas en partes del cerebro en las que provocan estimulación eléctrica. Sin embargo, la TMS requiere equipos bastante grandes y no puede incorporarse en un dispositivo portátil que pueda portar un paciente para el tratamiento de la epilepsia u otras enfermedades crónicas. En la terapia electroconvulsiva (ECT), los pacientes reciben, con anestesia, descargas eléctricas bastante grandes. La ECT no puede realizarse como técnica portátil para tratar enfermedades crónicas.

La estimulación intracraneal en la que los electrodos de estimulación están ubicados directamente en el sitio de la enfermedad parece ser el tratamiento mediante estimulación más prometedor para enfermedades crónicas, tales como epilepsia, enfermedad de Parkinson, depresión y otras. Sin embargo, las técnicas de estimulación intracraneal son muy invasivas.

Se han dado a conocer en la técnica electrodos de anillos concéntricos que pueden suministrar estimulación a zonas cerebrales definidas (por ejemplo, documento WO2006044793), sin embargo, para enfermedades tales como epilepsia, todas las técnicas actuales sólo pueden usarse si se conocen los focos de la(s) convulsión/convulsiones y son estáticos, lo que significa que los focos no se alejan de la ubicación de los electrodos o se vuelven más grandes más allá de la región de la ubicación de los electrodos. Una convulsión epiléptica parcial puede transformarse en una convulsión generalizada cuando el foco se agranda y se extiende hasta el tamaño de todo el cerebro. Actualmente, no hay ninguna técnica de neuroestimulación disponible que estimule zonas de tejido cerebral seleccionadas como diana específicas, pueda adaptarse a focos móviles o que cambian de forma de manera dinámica, y que sea menos invasiva.

45 **Sumario de la invención**

Tal como se comentó anteriormente, las técnicas de estimulación intracraneal actualmente disponibles no logran proporcionar un medio seguro, eficaz y menos invasivo de tratamiento de trastornos neurológicos, particularmente que implican tejido cerebral. Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una técnica de estimulación cerebral dirigida segura, eficaz y menos invasiva que no requiera electrodos intracraneales y que pueda seguir objetivos en movimiento o que cambian de forma de manera dinámica, tales como focos de convulsiones epilépticas.

También es un objeto de la presente invención proporcionar un implante permanente para el tratamiento de epilepsia crónica.

Además, investigación reciente ha demostrado que la estimulación con corriente continua puede prevenir la actividad de convulsiones. Por tanto, un objeto de la invención es combinar un enfoque de estimulación preventiva con estimulación reactiva aguda para epilepsia.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar diversas configuraciones posibles y óptimas de los electrodos de estimulación o de captación.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar dispositivos que pueden ser útiles para la supresión o el tratamiento agudo o crónico de trastornos neurológicos, que pueden ser enfermedades, trastornos o estados del cerebro y el sistema nervioso o trastornos o estados psiquiátricos.

La presente invención se refiere a dispositivos médicos para la prevención y/o el tratamiento de trastornos neurológicos, basándose en la estimulación eléctrica. En una realización se proporciona un sistema para suministrar una estimulación eléctrica al interior del cerebro de un paciente según la reivindicación independiente 1. Un sistema incluye al menos un electrodo adaptado para su colocación entre el cuero cabelludo y el cráneo de un paciente para monitorizar la actividad eléctrica en el cerebro del paciente; y un módulo de control operativamente acoplado al al menos un electrodo. El módulo de control incluye un subsistema de detección para detectar actividad eléctrica anómala dentro del cerebro y un subsistema de análisis reactivo para analizar la actividad eléctrica anómala dentro del cerebro. Un subsistema de estimulación reactivo está operativamente controlado por el módulo de control para suministrar una estimulación reactiva eléctrica al interior del cerebro del paciente en respuesta al subsistema de análisis reactivo. Un subsistema de estimulación preventiva está operativamente controlado por el módulo de control para suministrar una estimulación preventiva eléctrica al interior del cerebro del paciente de manera independiente del subsistema de análisis reactivo, para alterar el comienzo de la actividad eléctrica anómala dentro del cerebro del paciente.

La presente invención se refiere a un sistema para el tratamiento de trastorno neurológico en un paciente según la reivindicación independiente 1. Un sistema incluye una pluralidad de electrodos de cualquier tipo, dispuestos en una matriz adaptada para su colocación fuera del cerebro de un paciente para captar la actividad eléctrica cerebral del paciente, una fuente de alimentación, y un módulo de control operativamente acoplado a la fuente de alimentación. El módulo de control incluye un subsistema de conmutación que acopla operativamente el módulo de control a la pluralidad de electrodos. El módulo de conmutación selecciona electrodos de la pluralidad de electrodos para conmutar electrodos seleccionados entre patrones primero y segundo alrededor del cerebro del paciente sin alterar la colocación de la pluralidad de electrodos. El módulo de control incluye además un subsistema de análisis para analizar la actividad eléctrica captada por los electrodos seleccionados. En el presente documento también se dan a conocer métodos para la detección, prevención y/o tratamiento de trastornos neurológicos o síntomas. Un método implica las etapas de colocar al menos un electrodo fuera del cerebro del paciente, detectar actividad eléctrica dentro del cerebro que concuerda con un acontecimiento neurológico, y analizar el acontecimiento neurológico para determinar si el acontecimiento neurológico es anómalo. También se incluye la etapa de suministrar una estimulación reactiva eléctrica al interior del cerebro del paciente a través del al menos un electrodo en respuesta a un acontecimiento neurológico anómalo y suministrar una estimulación preventiva eléctrica al interior del cerebro del paciente, de manera independiente del análisis del acontecimiento neurológico, para alterar el comienzo del acontecimiento neurológico dentro del cerebro del paciente. Un método implica las etapas de colocar una pluralidad de electrodos de cualquier tipo en una matriz, fuera del cerebro del paciente, y usar los electrodos para detectar actividad eléctrica dentro del cerebro. Una fuente de alimentación está operativamente acoplada al módulo de control, y el módulo de control está acoplado a la pluralidad de electrodos a través de un subsistema de conmutación, empleado para seleccionar electrodos de la pluralidad de electrodos, y conmutar los electrodos seleccionados entre patrones preseleccionados primero y segundo alrededor del cerebro del paciente, sin alterar la colocación de la pluralidad de electrodos. El método también incluye la etapa de analizar la actividad eléctrica captada por los electrodos seleccionados.

Tal como se explicará en el presente documento, la presente divulgación se refiere, en parte, a la modificación de sustrato, que implica alterar las propiedades eléctricas del cerebro mediante estimulación crónica preventiva no en respuesta a actividad eléctrica cerebral registrada, así como a estimulación del cerebro en respuesta a actividad eléctrica cerebral observada.

No se pretende que el sumario anterior de la presente invención describa cada realización ilustrada o todas las implementaciones de la presente invención. Las figuras y la descripción detallada a continuación muestran particularmente a modo de ejemplo estas realizaciones.

### Breve descripción de los dibujos

La invención puede entenderse más completamente en consideración de la siguiente descripción detallada de diversas realizaciones de la invención en relación con los dibujos adjuntos, en los que:

La invención puede entenderse más completamente en consideración de la siguiente descripción detallada de diversas realizaciones de la invención en relación con los dibujos adjuntos, en los que:

las figuras 1A-C ilustran esquemáticamente secciones frontales de un hemisferio del cerebro humano y electrodos, según una realización de la presente invención (no se muestran la piel, hueso, líquido cefalorraquídeo y otras estructuras anatómicas para concentrar la atención del lector en las partes esenciales de la invención);

las figuras 2A-L ilustran esquemáticamente diversos ejemplos de las formas geométricas y disposiciones de electrodos de estimulación y posibles patrones de disposición de fase eléctrica sobre la cabeza de un mamífero, según una realización de la presente invención;

la figura 3A ilustra los resultados de una simulación numérica del campo eléctrico para un electrodo con un disco central de 2 mm, 2 cm de diámetro y anillo de 1 mm de anchura típico de un electrodo de Laplace para registro. El

potencial del disco central es de 1 V y el 20 del anillo 0 V. a) Contornos de potencial constante, b) contornos de densidad de corriente constante, las flechas indican el sentido del flujo, c) densidad de corriente a lo largo del eje central, d) densidad de corriente en la superficie del cuero cabelludo;

5 la figura 3B ilustra los resultados de una simulación numérica del campo eléctrico para un electrodo que tiene diámetros de anillo de 2 cm, 3 cm y 6 cm. El disco central tiene 2 25 mm de diámetro y los anillos tienen 1 mm de anchura. a) Densidad de corriente a lo largo del eje central (las líneas discontinuas delimitan el cuero cabelludo, cabeza ósea, LCR y cerebro), b) razón de densidad de corriente en la superficie del cerebro con respecto a la densidad de corriente máxima en los bordes del electrodo;

10 la figura 3C ilustra los resultados de una simulación numérica del campo eléctrico para un electrodo que tiene un disco central de 2,5 cm con un anillo de 6 cm de diámetro y de 1 mm 30 de anchura. El potencial del disco central es de 1 V y el del anillo es de 0 V. a) Contornos de potencial constante, b) contornos de densidad de corriente constante, las flechas indican el sentido del flujo, c) densidad de corriente a lo largo del eje central, d) densidad de corriente en la superficie del cuero cabelludo;

15 la figura 3D ilustra los resultados de una simulación numérica del campo eléctrico para un electrodo que tiene discos 5 de 0,2 cm, 0,6 cm, 1 cm, 1,5 cm y 2,5 cm de diámetro con un anillo de 6 cm de diámetro y de 1 mm de anchura. a) Densidad de corriente a lo largo del eje central (las líneas discontinuas delimitan el cuero cabelludo, cabeza ósea, LCR y cerebro). Las flechas indican el sentido de diámetro de disco creciente, b) razón de densidad de corriente en la superficie del cerebro con respecto a la densidad de corriente máxima en los bordes del electrodo;

20 la figura 3E ilustra los resultados de una simulación numérica del campo eléctrico 10 para un electrodo con un disco central de 2,5 cm y con un anillo de 6 cm de diámetro, de 1 mm de anchura. El potencial del disco central es de 1 V y el del anillo es de 0 V. a) Contornos de potencial constante, b) contornos de densidad de corriente constante, las flechas indican el sentido del flujo, c) densidad de corriente a lo largo del eje central, d) densidad de corriente en la superficie de la cabeza ósea;

25 la figura 4A ilustra esquemáticamente el sistema de control electrónico, según una 15 realización de la presente invención;

la figura 4B ilustra esquemáticamente un algoritmo del sistema de control, según una realización de la presente invención;

35 las figuras 5A1 y 5A2 ilustran esquemáticamente métodos para implantar electrodos dirigidos (las líneas discontinuas presentan estructuras cubiertas por piel), según una realización de la presente invención;

la figura 5B ilustra esquemáticamente un electrodo de disco-anillo implantable que va a fijarse sobre la cabeza ósea mediante tornillos, según una realización de la presente invención;

40 la figura 5C ilustra esquemáticamente un electrodo de disco-anillo implantable, según una realización de la presente invención; 25

45 la figura 5D ilustra esquemáticamente un electrodo de disco-anillo implantable que va a coserse o fijarse con grapas a tejido, según una realización de la presente invención;

la figura 5E ilustra esquemáticamente un sistema de electrodos de anillos incrustado en el hueso del cráneo, según una realización de la presente invención;

50 la figura 6A ilustra esquemáticamente configuraciones de electrodo de disco-anillo de un electrodo que puede sujetarse con cinta sobre la piel, según una realización de la presente invención;

la figura 6B ilustra esquemáticamente un cuerpo humano con electrodos, derivaciones y unidad de control fijados, según una realización de la presente invención; 5

55 la figura 7 ilustra esquemáticamente un casco o gorra de control de convulsiones agudo tal como se usa en la cabeza de un paciente, según una realización de la presente invención;

60 las figuras 8A - 8C ilustran esquemáticamente secciones transversales de diversos métodos para fijar electrodos de direccionamiento sobre la cabeza ósea (no se muestra el cuero cabelludo);

65 la figura 9 ilustra los resultados de una simulación numérica del campo eléctrico para un electrodo que tiene un disco central de 2,5 cm y con un anillo de 6 cm de diámetro, de 1 mm de anchura. El potencial del disco central es de 1 V y el del anillo es de 0 V. Los gráficos a) - d) muestran lo siguiente: a) contornos de potencial constante, b) contornos de densidad de corriente constante, las flechas indican el sentido del flujo, c) densidad de corriente a lo largo del eje central y d) densidad de corriente en la superficie de la cabeza ósea;

la figura 10A ilustra un electrodo de matriz de discos de direccionamiento de 16 x 14 electrodos de disco en el que un electrodo de anillos concéntricos se construye conectando eléctricamente determinados discos para proporcionar un polo central y uno exterior, según una realización de la presente invención;

5 la figura 10B ilustra un electrodo de matriz de discos de direccionamiento de 16 x 14 electrodos de disco en el que dos electrodos de anillos de forma irregular se construyen conectando eléctricamente electrodos de disco individuales, según una realización de la presente invención;

10 la figura 11 muestra un diagrama de flujo de un algoritmo para el ciclo de adaptación dinámica de electrodos de matriz de discos de direccionamiento, según una realización de la presente invención; y

la figura 12 ilustra esquemáticamente una sección transversal de una matriz de electrodos.

15 Las dimensiones proporcionadas en las figuras, si las hay, son sólo para fines ilustrativos; las dimensiones del/de los dispositivo(s) real(es) pueden ser diferentes. Los electrodos de direccionamiento que algunas veces se muestran y se comentan como electrodos de tipo de anillo macizo siempre pueden sustituirse por electrodos de direccionamiento contruidos a partir de electrodos de tipo disco o punta en una matriz de electrodos de tipo disco o punta diferenciados. Aunque se muestran electrodos en dos dimensiones, en realidad están curvados según la geometría de superficie tridimensional de la cabeza humana. El cableado hacia y desde los electrodos puede no mostrarse en los dibujos con fines de simplicidad.

20 Aunque la invención es propensa a diversas modificaciones y formas alternativas, en los dibujos se muestran datos específicos de la misma a modo de ejemplo y se comentarán en detalle. Sin embargo, debe entenderse que la intención es no limitar la invención a las realizaciones particulares descritas. Por el contrario, la intención es cubrir todas las modificaciones, equivalentes y alternativas que se encuentren dentro del alcance de la invención según se define por las reivindicaciones adjuntas.

### 30 Descripción detallada de realizaciones a modo de ejemplo

La presente invención se refiere a dispositivos médicos para la prevención y/o el tratamiento de diversos trastornos neurológicos, basándose en la estimulación eléctrica según la reivindicación independiente 1. En el presente documento también se dan a conocer métodos para prevenir y/o tratar trastornos neurológicos usando tales dispositivos. Estos métodos también pueden implicar la detección o captación o trastornos neurológicos antes de o durante la prevención o el tratamiento.

#### Definiciones

40 El término "electrodos de direccionamiento", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la configuración geométrica de electrodos de tipo diferenciado o de tipo anillo ubicados fuera del cráneo y que pueden suministrar estimulación eléctrica a zonas localizadas definidas del cerebro. Los electrodos de tipo diferenciado o de anillo pueden tener cualquier forma y pueden estar configurados de manera simétrica o asimétrica. Los electrodos de direccionamiento pueden construirse a partir de matrices de electrodos de disco diferenciados.

45 El término "concéntrico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a elementos de electrodo en los que elementos más grandes rodean a elementos más pequeños. En una realización preferida, elementos conductores están configurados como anillos que tienen radios consecutivamente crecientes que rodean a un disco conductor central. En otras realizaciones, los elementos conductores que rodean al elemento de electrodo central pueden ser cuadrados, rectángulos, elipses o polígonos que comprenden cualquier número de lados. Los elementos conductores también pueden tener forma irregular.

50 El término "electrodo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un conductor eléctrico a través del cual una corriente eléctrica entra en o sale de una célula electrolítica u otro medio. Un electrodo realiza la función de suministrar o recibir una señal eléctrica. Si no se especifica lo contrario, el término electrodo se usa con este significado funcional y no se refiere a ninguna forma o conformación. Los términos "electrodos", "matriz de electrodos" o "disposición de electrodos" no se refieren a ninguna disposición geométrica específica de electrodos y no está limitado a ninguna de las disposiciones mostradas en el presente documento.

55 El término "trastorno neurológico" o "trastornos neurológicos", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier trastorno, enfermedad y/o síndrome debido a, o resultante de, origen o sintomatología neurológico, psiquiátrico, psicológico y/o cerebrovascular. El término "trastorno neurológico" o "trastornos neurológicos", tal como se usa en el presente documento, también se refiere a enfermedades, trastorno o estado del cerebro y del sistema nervioso o trastornos o estados psiquiátricos. Los trastornos neurológicos incluyen, pero no se limitan a, ausencia del *septum pellucidum*, afasia epileptiforme adquirida, encefalomiélitis diseminada aguda, TDAH, pupila de Adie, síndrome de Adie, adrenoleucodistrofia, agenesia del cuerpo caloso, agnosia, síndrome de Aicardi, complicaciones neurológicas por SIDA, enfermedad de Alexander, enfermedad de Alpers, hemiplejia alternante, enfermedad de

5 Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, anencefalia, aneurisma, síndrome de Angelman, angiomatosis, anoxia, afasia, apraxia, quistes aracnoides, aracnoiditis, malformación de Arnold-Chiari, malformación arteriovenosa, síndrome de Asperger, ataxia, ataxia, telangiectasia, degeneración cerebelosa/espino-cerebelosa y ataxias, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, autismo, disfunción autonómica, dolor de espalda, síndrome de Barth, enfermedad de Batten, miotonía de Becker, enfermedad de Behcet, parálisis de Bell, blefarospasmo esencial

10 benigno, amiotrofia focal benigna, hipertensión intracraneal benigna, síndrome de Bernhardt-Roth, enfermedad de Binswanger, blefarospasmo, síndrome de Bloch-Sulzberger, lesiones perinatales del plexo braquial, lesiones del plexo braquial, síndrome de Bradbury-Eggleston, tumores cerebrales y espinales, aneurisma cerebral, lesión cerebral, síndrome de Brown-Sequard, atrofia muscular bulboespinal, enfermedad de Canavan, síndrome de túnel carpiano, causalgia, cavernoma, angioma cavernoso, malformación cavernosa, síndrome centromedular cervical, síndrome centromedular, síndrome de dolor central, trastornos cefálicos, degeneración cerebelosa, hipoplasia cerebelosa, aneurisma cerebral, arteriosclerosis cerebral, atrofia cerebral, beriberi cerebral, gigantismo cerebral, hipoxia cerebral, parálisis cerebral, síndrome cerebro-oculo-facio-esquelético, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, malformación de Chiari, corea, coreoacantocitosis, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC),

15 intolerancia ortostática crónica, dolor crónico, síndrome de Cockayne tipo II, síndrome de Coffin-Lowry, COFS, colpocefalia, coma y estado vegetativo persistente, síndrome de dolor regional complejo, diplegia facial congénita, miastenia congénita, miopatía congénita, malformaciones cavernosas vascular congénitas, degeneración corticobasal, arteritis craneal, craneosinostosis, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, trastornos por traumas acumulativos, síndrome de Cushing, enfermedad por cuerpos de inclusión citomegálicos, infección por citomegalovirus, síndrome de ojos danzantes-pies danzantes, síndrome de Dandy-Walker, enfermedad de Dawson, síndrome de De Morsier, estimulación cerebral profunda para enfermedad de Parkinson, parálisis de Dejerine-Klumpke, demencia, demencia por infarto múltiple, demencia semántica, demencia subcortical, demencia con cuerpos de Lewy, ataxia cerebelosa dentada, atrofia dentatorubral, dermatomiositis, dispraxia del desarrollo, síndrome de Devic, neuropatía diabética, esclerosis difusa, disautonomía, disgrafía, dislexia, disfagia, dispraxia,

20 disenergía cerebelosa, mioclónica, disenergía cerebelosa progresiva, distonía, epilepsia infantil temprana, encefalopatía, síndrome de la silla turca vacía, encefalitis letárgica, encefalocelos, encefalopatía, angiomatosis encefalotrigeminal, epilepsia, parálisis de Erb-Duchenne y Dejerine-Klumpke, parálisis de Erb, enfermedad de Fabry, síndrome de Fahr, mareo, disautonomía familiar, hemangioma familiar, ganglios basales idiopáticos familiares, calcificación, parálisis periódicas familiares, parálisis espásticas familiares, convulsiones febriles, síndrome de Fisher, síndrome del recién nacido hipotónico, ataxia de Friedreich, demencia frontotemporal, enfermedad de Gaucher, síndrome de Gerstmann, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, arteritis de células gigantes, enfermedad por inclusión de células gigantes, leucodistrofia de células globoides, neuralgia glossofaríngea, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hallervorden-Spatz, traumatismo craneal, cefalea, hemicránea continua, espasmos hemifaciales, hemiplejía cruzada, neuropatías hereditarias, paraplejía espástica hereditaria, heredopatía atáxica polineurítica, herpes zoster, herpes zoster oftálmico, síndrome de Hirayama, síndrome de Holmes-Adie, holoprosencefalia, mielopatía asociada con HTLV-1, enfermedad de Huntington, hidranencefalia, hidrocefalia, hidrocefalia con presión normal, hidromielia, hiperactividad, hipercortisolismo, hipersomnia, hipertonía, hipotonía infantil, hipoxia, encefalomielitis mediada por el sistema inmunitario, miositis por cuerpos de inclusión, incontinencia pigmentaria, hipotonía infantil, distrofia neuroaxonal infantil, enfermedad de almacenamiento de ácido fitánico infantil,

25 enfermedad de Refsum infantil, espasmos infantiles, miopatía inflamatoria, iniencefalia, lipodistrofia intestinal, quistes intracraneales, hipertensión intracraneal, síndrome de Isaac, síndrome de Joubert, síndrome de Kearns-Sayre, enfermedad de Kennedy, síndrome de Kinsbourne, síndrome de Kleine-Levin, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de Klippel-Trenaunay (KTS), síndrome de Klüver-Bucy, síndrome amnésico de Korsakoffs, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Kugelberg-Welander, kuru, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, síndrome de Landau-Kleffner, compresión nerviosa cutánea femoral lateral, síndrome medular lateral, dificultades para el aprendizaje, enfermedad de Leigh, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Lesch-Nyhan, leucodistrofia, síndrome de Levine-Critchley, demencia por cuerpos de Lewy, enfermedades de almacenamiento de lípidos, lisencefalia, síndrome de enclaustramiento, enfermedad de Lou Gehrig, secuelas neurológicas de lupus, complicaciones neurológicas de enfermedad de Lyme, enfermedad de Machado-Joseph, macrencefalia, manía, megalencefalia, síndrome de Melkersson-Rosenthal, meningitis, meningitis y encefalitis, enfermedad de Menkes, meralgia parestésica, leucodistrofia metacromática, microcefalia, migrañas, síndrome de Miller Fisher, accidentes cerebrovasculares transitorios, miopatías mitocondriales, síndrome de Mobius, amiotrofia monomérica, enfermedades de neuronas motoras, enfermedad de Moyamoya, mucopolisacaridosis, neuropatía motora multifocal, demencia por infarto múltiple, esclerosis múltiple, atrofia de múltiples sistemas, atrofia de múltiples sistemas con hipotensión ortostática, distrofia muscular, miastenia congénita, miastenia grave, esclerosis difusa mielino-clástica, encefalopatía mioclónica de lactantes, mioclono, miopatía, miopatía congénita, miopatía tiorotóxica, miotonía, miotonía congénita, narcolepsia, neuroacantocitosis, neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro, neurofibromatosis, síndrome maligno neuroléptico, complicaciones neurológicas del SIDA, complicaciones neurológicas de la enfermedad de Lyme, consecuencias neurológicas de infección por citomegalovirus, manifestaciones neurológicas de enfermedad de Pompe, secuelas neurológicas de lupus, neuromielitis óptica, neuromiotonía, lipofuscinosis ceroides neuronal, trastornos de migración neuronal, neuropatía hereditaria, neurosarcoidosis, neurotoxicidad, nevo cavernoso, enfermedad de Niemann-Pick, hidrocefalia con presión normal, neuralgia occipital, obesidad, secuencia de disrafia espinal oculta, síndrome de Ohtahara, atrofia olivopontocerebelosa, opsoclonía-mioclónica, hipotensión ortostática, síndrome de O'Sullivan-Mcleod, síndrome de uso excesivo, dolor crónico, síndrome de Paine,

30 neurodegeneración asociada con pantotenato cinasa, síndromes paraneoplásicos, parestesia, enfermedad de Parkinson, coreoatetosis paroxística, hemicránea paroxística, síndrome de Parry-Romberg, enfermedad de

5 Pelizaeus-Merzbacher, síndrome de Pena Shokeir II, quistes perineurales, parálisis periódicas, neuropatía periférica, leucomalacia periventricular, estado vegetativo persistente, trastornos generalizados del desarrollo, enfermedad de almacenamiento de ácido fitánico, enfermedad de Pick, pinzamiento de nervio, síndrome piriforme, tumores hipofisarios, polimiositis, enfermedad de Pompe, porencefalia, neuralgia postherpética, encefalomiелitis postinfecciosa, síndrome pospoliomielítico, hipotensión postural, síndrome de taquicardia ortostática postural, síndrome de taquicardia postural, atrofia del núcleo dentado primaria, esclerosis lateral primaria, afasia progresiva primaria, enfermedades priónicas, atrofia hemifacial progresiva, ataxia locomotora progresiva, leucoencefalopatía multifocal progresiva, poliodistrofia esclerosante progresiva, parálisis supranuclear progresiva, prosopagnosia, seudomotor cerebral, síndrome de Ramsay Hunt I (anteriormente conocido como), síndrome de Ramsay Hunt II  
 10 (anteriormente conocido como), encefalitis de Rasmussen, síndrome de distrofia simpática refleja, enfermedad de Refsum, enfermedad de Refsum infantil, trastornos por movimiento repetitivo, lesiones por estrés repetitivo, síndrome de las piernas inquietas, mielopatía asociada con retrovirus, síndrome de Rett, síndrome de Reye, síndrome de Riley-Day, quistes de la raíz del nervio sacro, baile de san Vito, enfermedad de las glándulas salivares, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schilder, esquizencefalia, enfermedad de Seitelberger, trastorno por convulsión, demencia semántica, displasia septo-óptica, síndrome del bebé sacudido, síndrome de Shingles Shy-Drager, síndrome de Sjogren, apnea del sueño, enfermedad del sueño, síndrome de Sotos, espasticidad, espina bífida, infarto de médula espinal, lesión de médula espinal, tumores en la médula espinal, atrofia muscular espinal, atrofia espinocerebelosa, degeneración espinocerebelosa, síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, síndrome de la persona rígida, degeneración estriatonigrica, accidente cerebrovascular, síndrome de Sturge-Weber,  
 20 panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía arteriosclerótica subcortical, trastornos de deglución con cefalea de SUNCT, corea de Sydenham, síncope, esclerosis espinal sifilítica, siringohidromielia, lupus eritematoso sistémico, discinesia tardía de tabes dorsal, quistes de Tarlov, enfermedad de Tay-Sachs, arteritis temporal, síndrome de médula espinal anclada, miotonía de Thomsen, síndrome de la abertura torácica, miopatía tirotóxica, tic doloroso, parálisis de Todd, síndrome de Tourette, ataque isquémico transitorio, encefalopatías espongiiformes transmisibles, mielitis transversal, lesión cerebral por traumatismo, temblores, neuralgia del trigémino, paraparesia espástica tropical, esclerosis tuberosa, hemangioma cavernoso vascular, vasculitis incluyendo arteritis temporal, enfermedad de Von Economo, enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), enfermedad de Von Recklinghausen, síndrome de Wallenberg, enfermedad de Werdnig-Hoffman, síndrome de Wernicke-Korsakoff, síndrome de West, esquinca cervical, enfermedad de Whipple, síndrome de Williams, enfermedad de Wilson, atrofia muscular bulbar y espinal asociada al cromosoma X, o síndrome de Zellweger.

35 El término “estimulación”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una señal o señales eléctricas aplicadas al cerebro o al sistema nervioso a través del cuero cabelludo, cabeza ósea, o cerca del tejido cerebral, o cerca del tejido del sistema nervioso, o a la superficie de la piel, tal como en la cara, columna vertebral, extremidades periféricas o cuello.

El término “epicraneal”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una ubicación debajo, encima o dentro del cuero cabelludo, subgaleal, subpericraneal, o bajo el cuero cabelludo.

40 El término “tratamiento”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a tratamiento agudo o crónico, sanación, cura o rehabilitación.

La abreviatura “EEG”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a electroencefalograma.

45 En general, todos los electrodos tal como se muestra en el presente documento pueden ubicarse en cualquier parte en el cerebro, dentro o encima de estructuras cerebrales específicas, encima de estructuras nerviosas específicas, fuera del cerebro y en contacto o no con la corteza, entre la corteza y el cráneo, entre el cerebro y huesos faciales, dentro del cráneo, fuera del cráneo pero debajo de la piel (bajo el cuero cabelludo, subgaleal o subpericraneal), dentro de la piel, encima de la piel, o dentro o encima del pelo. En algunos casos, puede ser necesario usar pasta conductora eléctrica para potenciar la conductividad entre los electrodos y el tejido. Esta pasta no siempre se muestra en las figuras o se menciona en el texto con el fin de no distraer al lector de los aspectos esenciales de la invención.

55 Debe entenderse que las formas en singular de “un”, “una” y “el/la”, tal como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, incluyen la referencia en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Componentes de dispositivo

60 El dispositivo médico de la presente invención comprende diversos componentes, que incluyen electrodos y electrónica de control.

Configuración de electrodos

65 La figura 1A ilustra una sección frontal de un hemisferio del cerebro 101 humano. La dirección de las neuronas en la superficie exterior (corteza) del cerebro se indica en la figura con rayas 102. Puede observarse que las direcciones

generales de las neuronas son perpendiculares a la superficie. El manto de sustancia gris de la corteza tiene 1-4 mm de grosor y cubre toda la superficie del hemisferio cerebral de mamíferos, y se caracteriza por una organización laminar de componentes celulares y fibrosos.

5 La figura 1B ilustra electrodos 103 de matriz que pueden ubicarse de manera no invasiva encima de la piel (no  
mostrado en la figura), ubicados de manera subgaleal (debajo del cuero cabelludo) o subcraneal, los electrodos 103  
están localmente alternados en cuanto a su polaridad (positiva y negativa). Además, la polaridad cambia con la  
frecuencia de estimulación y el patrón de impulsos de estimulación. Las líneas 104 de campo eléctrico resultantes  
10 penetran en la corteza exterior, principalmente en paralelo a la superficie. Las neuronas, que se estimulan  
principalmente por campos eléctricos que pasan longitudinalmente a través de las mismas y que resulta que están  
dispuestas en paralelo a la superficie del cerebro, se estimularán mediante este modo de estimulación.

15 La figura 1C ilustra electrodos 103 de matriz en un hemisferio y electrodos 105 de matriz en el otro hemisferio de la  
cabeza; y los electrodos tanto 103 como 105 de matriz están conectados a la piel (no mostrado aquí). En este caso,  
todos los electrodos de un hemisferio son de polaridad similar (positiva) y sólo un electrodo del otro hemisferio es de  
la polaridad opuesta (negativa), permitiendo por tanto que las líneas 106 de campo eléctrico penetren en  
perpendicular a la corteza exterior. Las neuronas, que se estimulan principalmente por campos eléctricos que pasan  
longitudinalmente a través de las mismas y que resulta que están dispuestas en perpendicular a la superficie del  
20 cerebro, se estimularán mediante este modo de estimulación.

Los electrodos 103 y 105 de matriz se muestran en la figura 1 como puntos con fines de ejemplo, pero pueden  
comprender cualquier forma, conformación o tamaño. Los puntos pueden ser secciones transversales de estructuras  
de tipo punto, de tipo disco, de tipo tira, de tipo curva o de tipo anillo. En la figura no se muestra ninguna pasta  
electroconductor que reduce la impedancia eléctrica del contacto entre los electrodos y la piel y/o a través del pelo.  
25 Se da a conocer que en cualquier momento, todos los electrodos en un lado del hemisferio comprenden la polaridad  
opuesta a un electrodo en el otro lado, mientras que los electrodos restantes en este hemisferio son neutros. Se da a  
conocer que en cualquier momento, todos los electrodos en un lado del hemisferio comprenden la polaridad opuesta  
a todos los electrodos en el otro lado.

30 En una realización de la presente invención, en cualquier momento, uno cualquiera o más grupos de electrodos en  
un lado del hemisferio comprenden la polaridad opuesta a uno cualquiera o más grupos de electrodos en el otro  
lado. Se da a conocer que en cualquier momento, cualquier grupo de electrodos pueden polarizarse de manera  
opuesta a cualquier otro grupo de electrodos. Se da a conocer que diferentes grupos de electrodos se polarizan de  
manera opuesta a otros grupos de electrodos diferentes en diversas secuencias iguales o variables.

### 35 Conformaciones y disposición de electrodos

Las figuras 2A-L ilustran diversas formas, conformaciones y disposiciones de electrodo, así como ejemplos de carga  
de estos electrodos en cualquier combinación. 25

40 La figura 2A ilustra una matriz o red de electrodos 201 de tipo punto, de tipo disco o de tipo de un único o de  
múltiples anillos sobre una cabeza 202 de mamífero. La forma de los electrodos de tipo disco o de tipo de un único o  
de múltiples anillos puede ser circular, ovalada, redondeada de manera irregular, poligonal regular (triángulo  
equilátero, cuadrado, pentágono, etc.), poligonal irregular o cualquier combinación de las mismas. La disposición de  
45 los electrodos 201 puede ser una red simétrica que comprende uno cualquiera o cualquier combinación de los cinco  
tipos de red bidimensional, grupos cristalográficos matemáticos, o irregulares. Las cinco redes bidimensionales son  
red rómbica, hexagonal, cuadrada, rectangular o paralelográmica.

50 La figura 2B ilustra una matriz de red de electrodos 203 de tipo tira sobre la cabeza 202 de mamífero. Estos  
electrodos pueden ser de longitud o anchura igual o irregular, separados de manera uniforme o irregular, en paralelo  
o no en paralelo, rectos o curvos.

55 La figura 2C ilustra una matriz o red de una combinación de diferentes tipos y conformaciones de electrodos sobre la  
cabeza 202 de mamífero. En esta ilustración particular, se muestran un grupo de electrodos que comprende un  
disco central con un anillo 204 exterior, un grupo de electrodos 205 de tipo disco circular y electrodos 206 de tipo  
tira. Cualquier otra combinación de grupos de redes simétricas o irregulares también puede ser adecuada para su  
uso en el presente documento.

60 La figura 2D ilustra una matriz de un electrodo 207 de tipo disco circular, un grupo de electrodos 208 de tipo anillo  
dispuestos concéntricamente a distancias irregulares alrededor del electrodo 207 de tipo disco circular central y un  
electrodo 209 de tipo anillo de forma irregular sobre la cabeza 202 de mamífero.

65 La figura 2E ilustra un grupo de electrodos 210 de tipo tira de diferentes longitudes, anchuras y distancias sobre un  
hemisferio de la cabeza 202 de mamífero. En esta realización particular de la presente invención, la polaridad, en  
cualquier momento dado de la estimulación, alterna entre electrodos 210 vecinos, indicado en la figura con los  
signos de polaridad positiva y negativa.



5 La figura 2F ilustra dos grupos de electrodos 211 y 212 de tipo tira de diferentes longitudes, anchura y distancias sobre la cabeza 202 de mamífero, uno en el hemisferio 211 izquierdo y uno en el hemisferio 212 derecho. En este aspecto particular de la presente divulgación la polaridad de los electrodos 211 del hemisferio izquierdo es opuesta a la polaridad de los electrodos 212 del hemisferio derecho, indicado en la figura con los signos de polaridad positiva y negativa.

10 La figura 2G ilustra dos grupos de electrodos 213 y 214 de tipo tira de forma regular o irregular de diferentes longitudes, anchura y distancias sobre la cabeza 202 de mamífero, uno en el hemisferio 213 izquierdo y uno en el hemisferio 214 derecho. En este aspecto particular de la presente divulgación la polaridad de diferentes subgrupos de electrodos 213 y 214 varía en diferentes momentos de la polaridad de otros subgrupos, indicado en la figura con los signos de polaridad positiva y negativa. En esta figura, dos subgrupos de electrodos comprenden polaridades opuestas en cada hemisferio en un momento particular. Alternativamente, uno o más subgrupos pueden ser neutros y no estar cargados activamente.

15 La figura 2H ilustra una red rectangular de electrodos 215 de tipo disco de igual forma en el hemisferio derecho de la cabeza 202 de mamífero. En un momento dado, la polaridad de los electrodos 215 se altera de tal manera que cada electrodo vecino más próximo tiene una polaridad opuesta, indicado en la figura con los signos de polaridad positiva y negativa.

20 La figura 2I ilustra un electrodo 216 de tipo disco de forma regular o irregular rodeado por electrodos 217 de tipo anillo de forma irregular y a distancias diferentes en el hemisferio derecho de la cabeza 202 de mamífero. En un momento dado, la polaridad de los electrodos 216 y 217 se altera de tal manera que cada electrodo vecino más próximo tiene una polaridad opuesta, indicado en la figura con los signos de polaridad positiva y negativa. En el sistema de electrodos de la figura 2D o la figura 2I, la estructura de anillos concéntricos de electrodos mostrados puede usarse como electrodos de Laplace para captar o detectar señales acumulando diferencias entre diferentes anillos y/o el electrodo central.

25 La figura 2J ilustra dos grupos de redes rectangulares de electrodos 218 de tipo disco de forma similar, un grupo del hemisferio derecho y un grupo en el hemisferio izquierdo de la cabeza 202 de mamífero. En este aspecto de la presente divulgación en un momento dado, la polaridad de todos los electrodos 218 en el hemisferio derecho tiene carga negativa, mientras que algunos electrodos 218 en el hemisferio izquierdo tienen carga positiva y otros en el hemisferio izquierdo se mantienen neutros, tal como se indica en la figura con signos de polaridad positivos, negativos y ceros.

30 La figura 2K ilustra un electrodo de anillos tripolar elíptico o electrodo de Laplace tripolar. Las cabezas de seres humanos son irregulares pero en general de forma esférica. Cuando se coloca el electrodo de Laplace tripolar sobre un punto de la cabeza que tiene mayor curvatura en la dirección X que en la Y, la forma elíptica del electrodo compensará esta desviación anisotrópica de la geometría esférica de la cabeza. En esta figura, el electrodo 219 de disco central, en un momento dado, tiene carga positiva y el electrodo 220 de disco exterior tiene carga negativa. El electrodo 221 de disco del centro tiene carga ligeramente positiva.

35 La figura 2L ilustra un electrodo dirigido de forma irregular. La forma tal como se muestra puede resultar de la necesidad médica de estimular una determinada zona de forma irregular que puede ser un foco epiléptico de forma irregular del cerebro. En este caso puede usarse cualquier tipo de forma regular o irregular. En la realización ilustrada, el electrodo dirigido comprende un electrodo 222 de disco central de forma irregular y un electrodo 223 de anillo de forma irregular, cuya forma difiere de la forma del electrodo 222 central. En una realización de la presente invención, un electrodo dirigido de forma irregular comprende más de dos anillos.

40 Si se coloca una matriz de un gran número de electrodos de disco individuales alrededor de la cabeza del paciente 5, puede disponerse la fase de cualquier número de electrodos para funcionar juntos. En una realización de la presente invención, los electrodos de la gran matriz de electrodos se disponen en fase para proporcionar un gran electrodo de Laplace.

45 Si el contacto eléctrico entre los anillos de los electrodos de Laplace con el tejido no es suficiente, los anillos se descompondrán en segmentos, y algunos segmentos estarán en contacto mientras que otros no; por tanto, los electrodos de anillos pueden no funcionar como electrodos de Laplace sino más bien funcionar como múltiples electrodos bipolares.

50 Electrodos de Laplace / anillos concéntricos

55 Los electrodos de Laplace o electrodos de anillos concéntricos consisten en un disco central y uno o más anillos concéntricos. Aplicar una tensión entre el disco central y el anillo o los anillos da como resultado un flujo de corriente entre el disco y los anillos. La distribución de corriente depende de las propiedades eléctricas de la estructura de tejido y hueso bajo los anillos y de cómo se exciten el disco y los anillos. Para los fines de esta discusión, se supondrá que el modelo de conductividades homogéneas en las diferentes capas de tejido es adecuado, y se

prestará atención principalmente a electrodos de anillos individuales. Hay dos diferencias principales entre los electrodos de Laplace o electrodos de anillos concéntricos y los electrodos de disco convencionales, según se caracterizan por la distribución de corriente dentro de la cabeza.

5 En primer lugar, debido a la simetría cilíndrica del electrodo de anillos, el campo eléctrico y la densidad de corriente también tendrán simetría cilíndrica, suponiendo que el medio es homogéneo. Esta simetría cilíndrica fuerza que la corriente directamente debajo del centro del anillo sea perpendicular al electrodo. Esto contrasta con un par de electrodos de disco, en los que la corriente en el punto eje central entre los electrodos es paralela a los electrodos. Las orientaciones de campo eléctrico diferentes implican que los dos tipos de electrodos tendrán efectos fisiológicos diferentes cuando se usen para la estimulación cerebral.

10 En segundo lugar, la diferencia se debe a la naturaleza distribuida del electrodo de anillos. En general, para una excitación dada, la densidad de corriente en el electrodo de anillos será menor que la densidad de corriente en el electrodo de disco central. En conjunto, para los electrodos de Laplace o electrodos de anillos concéntricos, la densidad de corriente es la más alta a lo largo de su eje central para todas las profundidades, lo que proporciona una capacidad mejorada para localizar la estimulación. En cambio, para electrodos de disco, la densidad de corriente en ambos discos es la misma y la posición de densidad de corriente máxima varía con la profundidad.

15 Los electrodos de Laplace o electrodos de anillos concéntricos también son útiles para captar actividad eléctrica dentro del cerebro. Dado que la conductividad del líquido cefalorraquídeo es alta y la conductividad de la cabeza ósea es baja, estas dos capas forman un filtro de frecuencia espacial de paso bajo. Por tanto, el potencial resultante sobre la superficie del cuero cabelludo debido a la actividad cortical resulta confuso. Se ha mostrado que aplicando un filtro de frecuencia espacial alto, calcular el laplaciano superficial del potencial del cuero cabelludo, da como resultado una señal que está muy próxima al potencial cortical. Sin embargo, calcular el laplaciano superficial a partir de medidas del potencial de superficie en un entramado de puntos es bastante difícil y requiere una interpolación cuidadosa entre los electrodos de medición. Los electrodos de Laplace están configurados para medir directamente el laplaciano superficial, y con la electrónica apropiada, proporcionar un mapa de fidelidad mayor del laplaciano superficial.

20 La conexión entre los electrodos de Laplace o electrodos de anillos concéntricos usados para la captación y su uso como electrodos de estimulación puede realizarse mediante la teoría de campo de derivaciones bien conocida que establece que la sensibilidad de un electrodo frente a una fuente dipolar de corriente es proporcional a la densidad de corriente generada por el electrodo cuando se energiza de manera recíproca. Dicho de otro modo, con el fin de calcular la tensión en un electrodo debido a una fuente de corriente dipolar, puede calcularse la distribución de corriente generada accionando una unidad de corriente a través del electrodo y después tomar el producto interno entre la fuente de corriente dipolar y la distribución de corriente. Específicamente,

$$V_{LE} = \int \frac{1}{\sigma} J_{LE} \cdot J^j dV$$

40 donde  $V_{LE}$  es la diferencia de tensión medida a través del electrodo,  $J_{LE}$  es la distribución de densidad de corriente cuando se acciona el electrodo con 1 A de corriente,  $J^j$  es la densidad en volumen de fuente dipolar, y  $\sigma$  es la conductividad del tejido. Dado que los electrodos de Laplace o electrodos de anillos concéntricos son sensibles al potencial cortical directamente debajo del electrodo y no son sensibles al potencial cortical lejos del electrodo, puede deducirse que la estimulación a través de estos electrodos,  $J_{LE}$ , estará localizada de manera similar.

45 La descripción intuitiva del rendimiento de los electrodos de Laplace o electrodos de anillos concéntricos y la predicción de teoría de campo de derivaciones se soportan por cálculos numéricos de la densidad de corriente en un modelo cilíndrico en capas de la cabeza. En la figura 3A se muestran los resultados para un electrodo de anillos concéntricos o de Laplace que tiene un disco central de 2 mm de diámetro y un diámetro de 2 cm (centímetros), con un anillo de 1 mm (milímetro) de anchura, usado normalmente para la captación que no está optimizado para la estimulación.

50 Este modelo ilustra varios rasgos característicos de los electrodos de anillos concéntricos o de Laplace. En primer lugar, tal como se indicó anteriormente, la densidad de corriente máxima en el cerebro se produce a lo largo del eje central del electrodo, y el flujo de corriente debajo del electrodo central está en la dirección vertical (véase la figura 3Ab). El efecto de la alta conductividad del cuero cabelludo y baja conductividad de la cabeza ósea, que provoca que la mayor parte de la corriente se desvíe por el cuero cabelludo se ilustra mediante la disminución de tres órdenes de magnitud en la densidad de corriente desde la superficie del cuero cabelludo hasta la superficie del cerebro (véase la figura 3Ac). La densidad de corriente máxima que puede tolerarse en el cuero cabelludo determinará la densidad de corriente máxima que puede lograrse en la superficie del cerebro. La densidad de corriente máxima en el cuero cabelludo se produce en los bordes de los electrodos (véase la figura 3Ad) y es considerablemente mayor que la densidad de corriente en la superficie en el centro del electrodo.

Las líneas discontinuas en la figura 3A representan los límites entre el cuero cabelludo, cabeza ósea, líquido

cefalorraquídeo y el cerebro. En la tabla I en el presente documento se presentan conductividades eléctricas y dimensiones. Se realizaron cálculos usando una aproximación de diferencias finitas a la ecuación de continuidad.

5 Para la estimulación, la geometría de electrodo debe optimizarse para suministrar la máxima corriente posible a la superficie del cerebro y para minimizar la densidad de corriente en el cuero cabelludo. No se conocen bien los umbrales específicos para la densidad de corriente requerida para estimular neuronas y también para la generación de quemaduras en el cuero cabelludo.

10 Para la estimulación cerebral profunda, campos eléctricos de entre 133 V/m (voltios por metro) y 5 1,33 kV/m (kilovoltios por metro) producirán potenciales transmembrana de entre 1 mV (milivoltios) y 1 V en el intervalo para la estimulación, lo que para el modelo corresponde a densidades de corriente de 30 A/m<sup>2</sup> (amperios por metro cuadrado) y 300 A/m<sup>2</sup>. Para la estimulación con corriente continua transcraneal, se encontró que densidades de corriente calculadas de tan sólo 0,1 A/m<sup>2</sup> estaban en el intervalo requerido para afectar a la actividad neural. En mediciones de la densidad de corriente inducida mediante estimulación magnética transcraneal, se registraron valores máximos de 0,12 A/m<sup>2</sup> para el 7% (por ciento) de la salida máxima de estimulador. En otro estudio numérico, se calculó que las densidades de corriente para terapia electroconvulsiva y estimulación magnética transcraneal eran de 234 A/m<sup>2</sup> y 322 A/m<sup>2</sup>, respectivamente. Finalmente, para inducir potenciales evocados motores, se requirieron densidades de corriente de entre 2,5 A/m<sup>2</sup> y 6 A/m<sup>2</sup>. El intervalo de densidades de corriente abarca tres órdenes de magnitud. Para los fines de discusión, se selecciona una densidad de corriente objetivo de 10 A/m<sup>2</sup>.

20 La generación de quemaduras en la piel debido a estimulación eléctrica tampoco se entiende bien. Se piensa que una variedad de mecanismos son importantes, incluyendo electrolisis y generación de burbujas de gas de oxígeno/hidrógeno, cambios de pH en el tejido y daño térmico. En todos los casos, la densidad de corriente es un factor porque la actividad electroquímica y la disipación de potencia son proporcionales a la densidad de corriente. Sin embargo, los detalles del proceso de daño son sensibles al tipo de estimulación y parámetros de estimulación, tales como estimulación monofásica (corriente neta suministrada) o bifásica (corriente neta nula), carga total suministrada, parámetros de estimulación pulsada y duración de la estimulación. Se considera que densidades de corriente estacionaria de menos de 5 A/m<sup>2</sup> son seguras, y para corrientes de fuga de radiofrecuencia, se requieren densidades de corriente de menos de 1000 A/m<sup>2</sup> durante 10 segundos para prevenir lesiones. Para los fines de discusión, se selecciona una densidad de corriente en la superficie de la piel máxima de 300 A/m<sup>2</sup>. Por tanto, el objetivo de optimización es lograr una razón de densidad de corriente en el cerebro con respecto a densidad de corriente máxima de al menos 0,03.

35 Se espera que la profundidad de penetración aumente con el aumento del diámetro de anillo porque para anillos más grandes las trayectorias de corriente que atraviesan la cabeza ósea y al interior del cerebro se vuelven más competitivas con trayectorias de corriente a través del cuero cabelludo. Se calcularon distribuciones de potencial y densidades de corriente para electrodos que tenían discos de 2 mm de diámetro y con anillos que tenían 2 cm, 3 cm y 6 cm de diámetro y de 1 mm de anchura. Los resultados para los potenciales y la distribución de corriente son cualitativamente los mismos que en la figura 3A. En la figura 3B se muestran las densidades de corriente en el eje de electrodo para tres anillos de diámetro diferente, junto con la razón de la densidad de corriente en el cerebro con respecto a la densidad de corriente máxima. La razón mejora con un diámetro de anillo más grande, sin embargo, incluso para el anillo de 6 cm de diámetro es tan sólo de 0,0006, casi 50 veces menor que lo deseado.

45 Pueden lograrse mejoras adicionales en la profundidad de penetración de la corriente aumentando el diámetro de disco. El razonamiento detrás de esto es que la curvatura en el potencial o dispersión lateral de la corriente comienza desde los bordes del electrodo y se mueve hacia dentro con la profundidad. Un electrodo de disco mayor podrá mantener un perfil de potencial plano en el centro con corriente que se proyecta hacia abajo hasta una mayor profundidad. En el límite de un electrodo infinitamente grande, toda la corriente se proyectará hacia abajo. La figura 3C muestra los perfiles de potencial y distribución de corriente junto con las densidades de corriente en la superficie y el eje central para un disco de 2,5 cm de diámetro, con un anillo de 6 cm de diámetro que tiene 1 mm de anchura.

50 Pueden observarse diferencias cualitativas y cuantitativas entre las configuraciones ilustradas en la figura 3C y la figura 3A. En primer lugar, el carácter cuadrado del perfil de potencial se proyecta a través de la cabeza ósea, y la densidad de corriente en la superficie es 12,4 veces mayor que aquella para el caso mostrado en la figura 3A. Cuando se comparan electrodos con el mismo anillo de 6 cm de diámetro, el electrodo de disco de 2,5 cm tiene una densidad de corriente 4,8 veces mayor en la superficie del cerebro en comparación con el disco de 0,2 mm de diámetro. La dispersión de corriente reducida cerca del eje central también se indica por la pequeña disminución en la densidad de corriente a través de la cabeza ósea, lo que indica que cerca del centro la mayor parte de la corriente se proyecta hacia abajo. A la inversa, la alta conductividad de líquido cefalorraquídeo motiva la dispersión de corriente y provoca una marcada disminución en la densidad de corriente que penetra al interior del cerebro.

60 La figura 3D muestra la densidad de corriente a lo largo del eje central y la razón de la densidad de corriente en la superficie del cerebro con respecto a la densidad de corriente máxima en el cuero cabelludo. Las flechas indican el diámetro de disco creciente a partir de 0,2 mm, 0,6 mm, 1 cm, 1,5 cm y 2,5 cm. Aumentar el diámetro de disco también reduce la densidad de corriente máxima en la superficie porque un perímetro más grande permite una dispersión de corriente más gradual en la superficie. La configuración del mejor caso con un disco de 2,5 cm de

diámetro, con un anillo de 6 cm de diámetro que tiene un anillo de 1 mm de anchura tiene una razón de densidad de corriente en el eje central en el cerebro con respecto a la densidad de corriente en la superficie máxima de 0,011, lo cual es tan sólo 2,8 veces menor que el objetivo de 0,03.

5 A partir de la figura 3C, el factor limitante en la razón de densidad de corriente en la superficie del cerebro con respecto a la superficie del cuero cabelludo es la alta densidad de corriente en el borde del electrodo. Esto se debe principalmente a la pronunciada transición en el potencial radialmente desde el borde del electrodo. Una solución posible es intentar generar gradualmente una transición más suave en el potencial, quizás diseñando la impedancia en la superficie de contacto electrodo-piel, tal como se ha explorado para electrodos de desfibrilador cardiaco.

10 Otra alternativa a alcanzar una alta densidad de corriente en el cerebro es evitar la desviación por el cuero cabelludo implantando electrodos directamente sobre la cabeza ósea. Tal enfoque requerirá abordar problemas de mantenimiento de electrodos a largo plazo y aumento de la invasividad, pero con los beneficios de un suministro de corriente más eficaz al cerebro. La figura 3E muestra las distribuciones de potencial y corriente junto con la densidad de corriente en el eje central y densidad de corriente en la superficie para un disco de 2,5 cm de diámetro que tiene un anillo de 6 cm de diámetro y de 1 mm de anchura en contacto directo con la cabeza ósea, y con toda la región por encima del electrodo completamente aislada del cuero cabelludo circundante (sin flujo de corriente en el cuero cabelludo). En este caso, la razón de la densidad de corriente en la superficie del cerebro y la densidad de corriente máxima sobre la cabeza ósea es de 0,1, mucho mayor que en los casos en los que los electrodos están sobre el cuero cabelludo. Aunque este parámetro no es tan relevante ya que no hay tanta preocupación por quemar la cabeza ósea, sí que indica que se suministra un porcentaje mucho mayor de la corriente total al cerebro.

25 En este caso, la mayor fuente de pérdida de corriente es la desviación por la capa de líquido cefalorraquídeo (LCR). Sin embargo, la densidad de corriente en la superficie del cerebro no es muy sensible al grosor de la capa de LCR, disminuyendo desde 0,73 A/m<sup>2</sup> para un LCR de 1 mm de grosor hasta 0,58 A/m<sup>2</sup> para un LCR de 1,5 mm de grosor, y 0,51 A/m<sup>2</sup> para un LCR de 2 mm de grosor. Estos resultados numéricos confirman las propiedades generales de los electrodos de anillos concéntricos o de Laplace en cuanto a la localización lateral de la estimulación de densidad de corriente y la orientación perpendicular de la corriente en la zona de estimulación. La optimización preliminar de los electrodos para la estimulación apunta al uso de un gran electrodo de disco con un único anillo concéntrico. Posiblemente puede obtenerse un rendimiento mejorado con respecto a la densidad de corriente en la superficie diseñando la superficie de contacto electrodo-piel de tal manera que el potencial de excitación disminuye gradualmente hacia los bordes del electrodo. La tabla I resume las características de los electrodos simulados numéricamente.

35 TABLA I: CARACTERÍSTICAS DE ELECTRODOS SIMULADOS

Parámetro	Unidad	Cuero cabelludo, disco pequeño, diámetro de anillo variable			Cuero cabelludo, disco de diámetro creciente				Electrodo de cabeza ósea
		0,2	0,2	0,2	0,6	1	1,5	2,5	
Diámetro de disco	cm	0,2	0,2	0,2	0,6	1	1,5	2,5	2,5
Diámetro de anillo	cm	2	3	6	6	6	6	6	6
Anchura de anillo	cm	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
$J_{\text{cerebro}}/J_{\text{superficie}}$	$\times 10^{-4}$	2,2	3,7	6,3	28	52	79	107	988
% de corriente suministrada al cerebro		0,6	2	10	10,6	11,1	11,2	11	51,4
% de corriente desviada por el cuero cabelludo		96,7	93,1	80,2	79,3	78,7	78,6	79,3	0
% de corriente desviada por la cabeza ósea		1,9	2,9	3,1	3,1	3,1	3,1	3	12,6
% de corriente desviada por el LCR		0,7	2	6,7	6,9	7,1	7,1	6,7	36
Impedancia de electrodo	$\square$	858	891	939	414	287	210	133	965
Tensión para 10 A/m <sup>2</sup> en el cerebro	V	140	88	55	23	16	13	11	14
Densidad de corriente en la superficie en el umbral	10 <sup>4</sup> A/m <sup>2</sup>	4,5	2,7	1,6	0,36	0,19	0,12	0,09	0,01
Disipación de potencia a la tensión umbral	W	24,2	9,1	3,3	1,2	0,9	0,8	0,94	0,2

40 Estos resultados son principalmente de valor cualitativo y proporcionan una guía útil para la optimización adicional de los electrodos de anillos concéntricos o de Laplace para la estimulación. Los errores cuantitativos entre el modelo y una cabeza humana real limitan la confianza en los resultados numéricos. Además, la superficie de contacto electrodo-piel no se modeló, dando como resultado impedancias de electrodo relativamente bajas. La inclusión de este fenómeno y adición de la capacidad para modelar una superficie de contacto electrodo-piel que varía radialmente conducirá a electrodos mejor optimizados para la estimulación. Además, un muestreo de mayor

resolución de los electrodos usando una malla estructurada, especialmente cerca de sus bordes donde la densidad de corriente es máxima, será beneficioso con el fin de mejorar la precisión de los resultados. Esfuerzos preliminares en la optimización de los electrodos de anillos concéntricos o de Laplace para la estimulación dieron como resultado una mejora de 48 veces en la razón de la densidad de corriente en el cerebro con respecto a la densidad de corriente en la superficie, y una reducción de 12 veces en la tensión requerida para producir  $10 \text{ A/m}^2$  de densidad de corriente en la superficie del cerebro. Las densidades de corriente para estimular el cerebro abarcan un intervalo normalmente de desde aproximadamente  $0,1 \text{ A/m}^2$  hasta aproximadamente  $300 \text{ A/m}^2$ , pero también pueden llegar hasta  $1300 \text{ A/m}^2$ .

10 Electrónica de control de electrodo

El control del tratamiento puede implicar uno o más de lo siguiente; A) realización del algoritmo para captar y calcular la impedancia de todas las combinaciones de polos de electrodo y pares de electrodos, B) configuración y conexión de electrodos para la captación de la actividad eléctrica, C) modelado bi o tridimensional de la actividad captada para identificar y detectar la ubicación que va a seleccionarse como diana, D) cálculo de la activación de electrodos más favorable para tratar la zona seleccionada como diana, E) configuración y conexión de electrodos para suministrar un tratamiento óptimo, F) suministro de energía a electrodos en la cantidad y durante la duración calculadas en la etapa D, y G) se genera y se almacena un resumen de los datos detectados, las etapas lógicas del software y las formas de onda de corriente suministradas al paciente.

La determinación de impedancias de polo a polo o de electrodo a electrodo puede ser una simple medición de corriente CC para una tensión de CC dada, o puede ser un análisis de impedancia de CA complejo. Los datos se usan en el cálculo de la tensión necesaria para lograr un nivel terapéutico de corriente en el tejido seleccionado como diana. También puede usarse como medida de la calidad del contacto eléctrico de los electrodos con la piel/cuero cabelludo y para alertar al médico sobre la existencia de una mala conexión entre el electrodo y el paciente.

Los electrodos se conmutan electrónicamente con circuitos diseñados para monitorizar la actividad eléctrica biológica en el cerebro. En este circuito, los electrodos actúan como antenas con polos o bien en el mismo electrodo o bien entre pares de electrodos. Las formas de onda resultantes pueden usarse para determinar la amplitud, forma y frecuencia de la actividad eléctrica en las diversas partes del cerebro.

Si se conoce la posición de cada electrodo, los datos pueden procesarse para proporcionar un mapa tridimensional de la actividad eléctrica cerebral. Usando este mapa, pueden energizarse los electrodos apropiados y pueden limitarse las zonas del cerebro que van a tratarse únicamente a aquellas zonas en las que está presente actividad eléctrica anómala.

La actividad eléctrica puede compararse con una base de datos de anomalías eléctricas conocidas asociadas con el estado que va a tratarse. Después puede optimizarse el tratamiento para el tipo de actividad anómala que se muestra. Usando los datos de impedancia de la etapa A, los datos de posición de la etapa C y los resultados de la comparación anterior, la forma de onda de tensión de tratamiento aplicada a los electrodos o pares de electrodos puede personalizarse para suministrar corriente en la zona seleccionada como diana que tiene una amplitud, forma de onda y frecuencia, que se sabe que tiene la mayor probabilidad de éxito para el tipo de trastorno detectado. Si la actividad eléctrica no puede reconocerse por el algoritmo de software o si no puede distinguirse una zona de tratamiento específica, entonces el dispositivo puede ofrecer al médico la opción de administrar un tratamiento general, por defecto, a más de una zona y posiblemente una serie de tratamientos a todas las zonas.

Entonces pueden conmutarse electrónicamente los electrodos apropiados en el circuito de suministro de tratamiento y conectarse a una o más fuentes de alimentación programables.

Entonces puede aplicarse la forma de onda de tensión optimizada calculada en la etapa D a los electrodos apropiados. Antes de la aplicación de tensión a los electrodos, puede visualizarse un resumen de los resultados de la etapa A a la etapa E y puede ofrecerse al médico la opción de continuar o interrumpir el tratamiento.

Todos los datos e información pertinentes recopilados y generados durante las etapas A a F pueden almacenarse electrónicamente y/o imprimirse para los archivos del paciente y para mejorar el algoritmo de tratamiento. Con un esquema de clasificación apropiado para desenlaces de pacientes, el software y sus bases de datos asociadas pueden mejorarse usando técnicas evolutivas de software convencionales.

60 Electrodos de direccionamiento

Basándose en el teorema de reciprocidad bien conocido de campos eléctricos, que establece que los patrones de radiación y recepción de una antena son idénticos, el documento WO/2006/044793 enseña que pueden usarse electrodos de anillos concéntricos ideales para captar y estimular seleccionando como diana zonas de cerebro con electrodos de direccionamiento que consisten en un disco central y uno o más anillos concéntricos.

Sin embargo, además, electrodos de direccionamiento que se describen en el presente documento también pueden ser electrodos concéntricos o de anillos de forma regular o irregular, o electrodos de anillos concéntricos o de anillos simétricos o asimétricos. Además, los electrodos de direccionamiento tal como se describen en el presente documento se ajustan al foco de convulsión del paciente particular. En una realización, se proporciona ajuste dinámico para electrodos de cualquier tipo, mediante un sistema de conmutación, para adaptarse dinámicamente a focos móviles.

En un ejemplo, tal como se describe a continuación en el presente documento, una estructura de anillo de los electrodos de direccionamiento puede construirse conectando eléctricamente varios electrodos diferenciados en una matriz entre sí. La aplicación de tensión entre el disco central y el anillo o los anillos da como resultado flujo de corriente entre el disco y los anillos. La distribución de corriente depende de las propiedades eléctricas de la estructura de tejido y hueso debajo de los anillos y de cómo se excitan el disco y los anillos. Para los fines de esta discusión, se supondrá que: a) el electrodo de direccionamiento de anillos concéntricos comentado en este caso es un electrodo de anillos concéntricos ideal, y b) el modelo de conductividades homogéneas en las diferentes capas de tejido es adecuado, y se presta atención principalmente a electrodos de anillos individuales. Dado que la cabeza humana tiene forma irregular en 3 dimensiones, la idea un anillo concéntrico plano ideal es por tanto simplemente un modelo para facilitar la discusión. De una manera similar a lo descrito para electrodos de anillos concéntricos, el modelo descrito en el presente documento puede aplicarse a un electrodo de direccionamiento construido a partir de una matriz de discos diferenciados, o electrodos de prácticamente cualquier construcción, tal como se expone a continuación en el presente documento.

Hay dos diferencias principales entre electrodos de direccionamiento o de anillos concéntricos y los electrodos de disco convencionales, según se caracterizan por la distribución de corriente dentro de la cabeza. En primer lugar, debido a la simetría cilíndrica del electrodo de anillos, el campo eléctrico y la densidad de corriente también tendrán simetría cilíndrica, suponiendo que el medio es homogéneo. Esta simetría cilíndrica fuerza que la corriente directamente debajo del centro del anillo sea perpendicular al electrodo. Esto contrasta con un par de electrodos de disco, en los que la corriente en el punto central entre los electrodos es paralela a los electrodos. Las orientaciones de campo eléctrico diferentes implican que los dos tipos de electrodos tendrán efectos fisiológicos diferentes cuando se usen para la estimulación cerebral.

En segundo lugar, la diferencia se debe a la naturaleza distribuida del electrodo de anillos. En general, para una excitación dada, la densidad de corriente en el electrodo de anillos será menor que la densidad de corriente en el electrodo de disco central. En conjunto, para los electrodos de anillos concéntricos, la densidad de corriente es la más alta a lo largo de su eje central para todas las profundidades, lo que proporciona una capacidad mejorada para localizar la estimulación. En cambio, para electrodos de disco, la densidad de corriente en ambos discos es la misma y la posición de densidad de corriente máxima varía con la profundidad.

Los electrodos de anillos concéntricos también son útiles para captar actividad eléctrica dentro del cerebro. Dado que la conductividad del líquido cefalorraquídeo es alta y la conductividad de la cabeza ósea es baja, estas dos capas forman un filtro de frecuencia espacial de paso bajo. Por tanto, el potencial resultante sobre la superficie del cuero cabelludo debido a la actividad cortical resulta confuso. Se ha mostrado que aplicando un filtro de frecuencia espacial alto, calcular el laplaciano superficial del potencial del cuero cabelludo, da como resultado una señal que está muy próxima al potencial cortical. Sin embargo, calcular el laplaciano superficial a partir de medidas del potencial de superficie en un entramado de puntos es bastante difícil y requiere una interpolación cuidadosa entre los electrodos de medición. Los electrodos de Laplace están configurados para medir directamente el laplaciano superficial, y con la electrónica apropiada, proporcionar un mapa de fidelidad mayor del laplaciano superficial.

La conexión entre los electrodos de anillos concéntricos usados para la captación y su uso como electrodos de estimulación puede realizarse mediante la teoría de campo de derivaciones bien conocida que establece que la sensibilidad de un electrodo frente a una fuente dipolar de corriente es proporcional a la densidad de corriente generada por el electrodo cuando se energiza de manera recíproca. Dicho de otro modo, con el fin de calcular la tensión en un electrodo debido a una fuente de corriente dipolar, puede calcularse la distribución de corriente generada accionando una unidad de corriente a través del electrodo y después tomar el producto interno entre la fuente de corriente dipolar y la distribución de corriente. Específicamente,

$$V_{LE} = \int \frac{1}{\sigma} J_{LE} \cdot J^i dV$$

donde  $V_{LE}$  es la diferencia de tensión medida a través del electrodo,  $J_{LE}$  es la distribución de densidad de corriente cuando se acciona el electrodo con 1 A de corriente,  $J^i$  es la densidad en volumen de fuente dipolar, y  $\sigma$  es la conductividad del tejido. Dado que los electrodos de anillos concéntricos son sensibles al potencial cortical directamente debajo del electrodo y no son sensibles al potencial cortical lejos del electrodo, puede deducirse que la estimulación a través de estos electrodos,  $J_{LE}$ , estará localizada de manera similar.

La descripción intuitiva del rendimiento de los electrodos de Laplace o electrodos de anillos concéntricos y la

predicción de teoría de campo de derivaciones se soportan por cálculos numéricos de la densidad de corriente en un modelo cilíndrico en capas de la cabeza.

5 La figura 9 muestra las distribuciones de potencial y corriente junto con la densidad de corriente en el eje central y densidad de corriente en la superficie para un disco de 2,5 cm de diámetro que tiene un anillo de 6 cm de diámetro exterior y de 1 mm de anchura en contacto directo con la cabeza ósea, y con toda la región por encima del electrodo completamente aislada del cuero cabelludo circundante (sin flujo de corriente en el cuero cabelludo).

10 En este caso, la mayor fuente de pérdida de corriente es la desviación por la capa de líquido cefalorraquídeo (LCR). Sin embargo, la densidad de corriente en la superficie del cerebro no es muy sensible al grosor de la capa de LCR, disminuyendo desde 0,73 A/m<sup>2</sup> para un LCR de 1 mm de grosor hasta 0,58 A/m<sup>2</sup> para un LCR de 1,5 mm de grosor, y 0,51 A/m<sup>2</sup> para un LCR de 2 mm de grosor.

15 Las líneas discontinuas en la figura 9 representan los límites entre la cabeza ósea, el líquido cefalorraquídeo y el cerebro. En la tabla II se presentan las conductividades eléctricas y las dimensiones. Se realizaron cálculos usando una aproximación de diferencias finitas a la ecuación de continuidad.

TABLA II: PARÁMETROS DE MODELO DE CABEZA

Tejido	Conductividad (S/m)	Grosor (cm)
Cabeza ósea	0,014	0,6
Líquido cefalorraquídeo	1,792	0,1
Cerebro	0,224	3,0

20 Este modelo ilustra varios rasgos característicos de los electrodos de anillos concéntricos. En primer lugar, tal como se indicó anteriormente, la densidad de corriente máxima en el cerebro se produce a lo largo del eje central del electrodo, y el flujo de corriente debajo del electrodo central está en la dirección vertical.

25 Para la estimulación, la geometría de electrodo debe optimizarse para suministrar la máxima corriente posible a la superficie del cerebro y para minimizar la densidad de corriente en el cuero cabelludo. Se da a conocer un sistema de conmutación en un ejemplo de un sistema operativo eficaz que puede realizar una optimización dinámica. No se conocen bien los umbrales específicos para la densidad de corriente requerida para estimular neuronas y también para la generación de quemaduras en el cuero cabelludo.

30 Para la estimulación cerebral profunda, campos eléctricos de entre 133 V/m (voltios por metro) y 1,33 kV/m (kilovoltios por metro) producirán potenciales transmembrana de entre 1 mV (milivoltios) y 1 V en el intervalo para la estimulación, lo que para el modelo corresponde a densidades de corriente de 30 A/m<sup>2</sup> (amperios por metro cuadrado) y 300 A/m<sup>2</sup>. Para la estimulación con corriente continua transcraneal, se encontró que densidades de corriente calculadas de tan sólo 0,1 A/m<sup>2</sup> estaban en el intervalo requerido para afectar a la actividad neural. En mediciones de la densidad de corriente inducida mediante estimulación magnética transcraneal, se registraron valores máximos de 0,12 A/m<sup>2</sup> para el 7% (por ciento) de la salida máxima de estimulador. En otro estudio numérico, se calculó que las densidades de corriente para terapia electroconvulsiva y estimulación magnética transcraneal eran de 234 A/m<sup>2</sup> y 322 A/m<sup>2</sup>, respectivamente. Finalmente, para inducir potenciales evocados motores, se requirieron densidades de corriente de entre 2,5 A/m<sup>2</sup> y 6 A/m<sup>2</sup>. El intervalo de densidades de corriente abarca tres órdenes de magnitud. Para los fines de discusión, se selecciona una densidad de corriente objetivo de 10 A/m<sup>2</sup>.

45 La generación de quemaduras en la piel debido a estimulación eléctrica tampoco se entiende bien. Se piensa que una variedad de mecanismos son importantes, incluyendo electrolisis y generación de burbujas de gas de oxígeno/hidrógeno, cambios de pH en el tejido y daño térmico. En todos los casos, la densidad de corriente es un factor porque la actividad electroquímica y la disipación de potencia son proporcionales a la densidad de corriente. Sin embargo, los detalles del proceso de daño son sensibles al tipo de estimulación y parámetros de estimulación, tales como estimulación monofásica (corriente neta suministrada) o bifásica (corriente neta nula), carga total suministrada, parámetros de estimulación pulsada y duración de la estimulación. Se considera que densidades de corriente estacionaria de menos de 5 A/m<sup>2</sup> son seguras, y para corrientes de fuga de radiofrecuencia, se requieren densidades de corriente de menos de 1000 A/m<sup>2</sup> durante 10 segundos para prevenir lesiones. Para los fines de discusión, se selecciona una densidad de corriente en la superficie de la piel máxima de 300 A/m<sup>2</sup>.

50 Por tanto, el objetivo de optimización es lograr una razón de densidad de corriente en el cerebro con respecto a densidad de corriente máxima de al menos 0,03.

55 Se espera que la profundidad de penetración aumente con el aumento del diámetro de anillo porque para anillos más grandes las trayectorias de corriente que atraviesan la cabeza ósea y al interior del cerebro se vuelven más competitivas con trayectorias de corriente a través del cuero cabelludo. Se calcularon distribuciones de potencial y densidades de corriente para electrodos que tenían discos de 2 mm de diámetro y con anillos que tenían 2 cm, 3 cm  
60 y 6 cm de diámetro y 1 mm de anchura.

Pueden lograrse mejoras adicionales en la profundidad de penetración de la corriente aumentando el diámetro de disco. Un electrodo de disco mayor podrá mantener un perfil de potencial plano en el centro con corriente que se proyecta hacia abajo hasta una mayor profundidad. En el límite de un electrodo infinitamente grande, toda la corriente se proyectará hacia abajo.

Al comparar electrodos con el mismo anillo de 6 cm de diámetro, el electrodo de disco de 2,5 cm tiene una densidad de corriente 4,8 veces mayor en la superficie del cerebro en comparación con el disco de 0,2 mm de diámetro. La dispersión de corriente reducida cerca del eje central también se indica por la pequeña disminución en la densidad de corriente a través de la cabeza ósea, lo que indica que cerca del centro la mayor parte de la corriente se proyecta hacia abajo. A la inversa, la alta conductividad de líquido cefalorraquídeo motiva la dispersión de corriente y provoca una marcada disminución en la densidad de corriente que penetra al interior del cerebro.

Otra alternativa a alcanzar una alta densidad de corriente en el cerebro es evitar la desviación por el cuero cabelludo implantando electrodos directamente sobre la cabeza ósea. Tal enfoque requerirá abordar problemas de mantenimiento de electrodos a largo plazo y aumento de la invasividad, pero con los beneficios de un suministro de corriente más eficaz al cerebro.

Estos resultados numéricos confirman las propiedades generales de los electrodos de anillos concéntricos en cuanto a la localización lateral de la estimulación de densidad de corriente y la orientación perpendicular de la corriente en la zona de estimulación. La optimización preliminar de los electrodos para la estimulación apunta al uso de un gran electrodo de disco con un único anillo concéntrico. Posiblemente puede obtenerse un rendimiento mejorado con respecto a la densidad de corriente en la superficie diseñando la superficie de contacto electrodo-piel de tal manera que el potencial de excitación disminuye gradualmente hacia los bordes del electrodo. La tabla III resume las características de los electrodos simulados numéricamente.

25 TABLA III: CARACTERÍSTICAS DE ELECTRODOS SIMULADOS

Parámetro	Unidad	Electrodo de cabeza ósea
Diámetro de disco	cm	2,5
Diámetro de anillo	cm	6
Anchura de anillo	cm	0,1
$J_{\text{cerebro}}/J_{\text{superficie}}$	$\times 10^{-4}$	988
% de corriente suministrada al cerebro		51,4
% de corriente desviada por el cuero cabelludo		0
% de corriente desviada por la cabeza ósea		12,6
% de corriente desviada por el LCR		36
Impedancia de electrodo	ohmios	965
Tensión para 10 A/m <sup>2</sup> en el cerebro	V	14
Densidad de corriente en la superficie en el umbral	10 <sup>-4</sup> A/m <sup>2</sup>	0,01
Disipación de potencia a la tensión umbral	W	0,2

Estos resultados son principalmente de valor cualitativo y proporcionan una guía útil para la optimización adicional de los electrodos de anillos concéntricos para la estimulación. Los errores cuantitativos entre el modelo y una cabeza humana real limitan la confianza en los resultados numéricos. Esfuerzos preliminares en la optimización de los electrodos de anillos concéntricos para la estimulación dieron como resultado una mejora de 48 veces en la razón de la densidad de corriente en el cerebro con respecto a la densidad de corriente en la superficie, y una reducción de 12 veces en la tensión requerida para producir 10 A/m<sup>2</sup> de densidad de corriente en la superficie del cerebro. Las densidades de corriente para estimular el cerebro abarcan un intervalo normalmente de desde aproximadamente 0,1 A/m<sup>2</sup> hasta aproximadamente 300 A/m<sup>2</sup>, pero también pueden llegar hasta 1300 A/m<sup>2</sup>. Tal como se observará, la estimulación puede adoptar muchas formas incluyendo patrones de ondas u ondas continuas o discontinuas, trenes de pulsos o señales de muy baja frecuencia, o corriente continua. Por ejemplo, puede emplearse estimulación con CC catódica así como estimulación con CC anódica. Por tanto, la presente invención puede usarse con diferentes fines clínicos. Por ejemplo, puede suministrarse corriente continua catódica para reducir la actividad de convulsiones o para tratar hiperactividad o manía, mientras que puede suministrarse corriente continua anódica para tratar depresión. En cualquier caso, puede suministrarse estimulación con corriente continua catódica o anódica de manera constante o recurrente en intervalos de tiempo de duración constante o variable a partir de electrodos colocados de manera subpericraneal o subgaleal, por ejemplo.

45 Electrodos de matriz de discos de direccionamiento

Tal como se da a conocer en el documento WO/2006/044793, se conoce un electrodo de anillos concéntricos que puede suministrar estimulación a una ubicación en el cerebro. Sin embargo, esos anillos concéntricos están fijados en cuanto a la forma y la ubicación. Para superar esta desventaja, un ejemplo de un sistema para epilepsia de la presente invención capta la señal de EEG usando una matriz de electrodos diferenciados epicraneales, detecta la presencia y ubicación de un foco de convulsión y estimula de manera localizada dicho foco conectando



eléctricamente de manera apropiada electrodos diferenciados individuales en dicha matriz a un electrodo de direccionamiento. Como ejemplo, en la figura 10A se muestra una matriz 11 de 16 x 14 electrodos de disco separados de manera uniforme. Es cierto que cuando se fija sobre (cutáneo) o debajo de (subgaleal) el cuero cabelludo, la matriz bidimensional plana mostrada, preferiblemente flexible, tendrá una curvatura tridimensional. Por facilidad de la discusión en este caso, se supondrá que todos los electrodos de la matriz de  $n \times m$  están separados de manera uniforme y son planos. Sin embargo, las matrices no necesitan ser rectangulares o tener separación uniforme. Pueden tener cualquier forma, incluyendo las formas cuadrada, poligonal, redonda o elíptica. Los espacios entre los discos pueden ser iguales a lo largo de toda la matriz, iguales sólo en determinadas direcciones dentro de la matriz, o completamente irregulares, o cualquier combinación de los mismos. Los discos pueden tener cualquier forma, tal como forma redonda, elíptica, cuadrada, rectangular, poligonal, irregular, o cualquier combinación de las mismas. Los discos dentro de una matriz pueden tener todos la misma forma o forma diferente. En una realización de la invención, pueden usarse una o más matrices, de las que algunas pueden implantarse bajo el cuero cabelludo y algunas de manera cutánea o algunas pueden implantarse de manera intracraneal.

Con una red de conmutación, cualquier combinación de electrodos en la matriz de  $n \times m$  pueden conectarse entre sí. Como ejemplo, mostrado en la figura 10A, 4 electrodos 22 de disco están conectados y 12 electrodos 23 están conectados. En conjunto, la estructura en la figura proporciona un electrodo de anillos concéntricos en el que los electrodos 22 constituyen el polo de disco interior y los electrodos 23 constituyen el polo de anillo exterior de un electrodo de anillos concéntricos. Los beneficios de direccionamiento de un electrodo de anillos se describieron en la sección 2 anteriormente en el presente documento. Todos los demás electrodos en la matriz se dejan sin usar y se dejan sin cargar o neutros.

La matriz de electrodos de disco puede usarse para constituir cualquier tipo de electrodo de direccionamiento u otra estructura de transmisión. La figura 10B muestra otro ejemplo en el que los electrodos 24 de disco comprenden un polo y los electrodos de disco comprenden el otro polo de un electrodo de anillos de forma irregular. En la misma matriz se muestra un segundo electrodo de anillos que consiste en electrodos 26 de disco como polo interior y electrodos 27 como polo exterior. El motivo para constituir dos electrodos de direccionamiento puede ser que se detectaron dos focos de convulsiones y se encuentra que pueden tratarse mediante estimulación. Se da a conocer que los electrodos de direccionamiento para captar señales de EEG o estimular o ambas están ubicados de manera subpericraneal o subgaleal. Se da a conocer que al menos un electrodo de referencia para captar señales de EEG o estimular está ubicado en una parte del organismo distinta de las regiones subpericraneal o subgaleal. Se da a conocer que preferiblemente el electrodo de referencia es la superficie externa del recipiente que contiene la fuente de alimentación y/o generador de corriente que está implantado en el organismo.

Como ejemplo adicional, se da a conocer un dispositivo para tratar o bien epilepsia o bien depresión que consiste en un único electrodo grande bajo el cuero cabelludo (o alternativamente, una matriz de electrodos más pequeños de cualquier tipo) aplicado a una región específica de la cabeza ósea. Un electrodo de referencia un electrodo de referencia está ubicado en una parte conveniente del organismo, tal como la zona subpectoral. En el caso de depresión, preferiblemente se especifica previamente la región, y en el caso de epilepsia, la región depende de la ubicación de la actividad de convulsiones. En cualquier caso, el electrodo de referencia comprende preferiblemente el recipiente de metal que contiene la batería, y conjunto de circuitos electrónicos del tipo descrito en el presente documento. El recipiente se implanta preferiblemente en una ubicación conveniente del organismo, tal como la región subpectoral del tórax. Si se desea, el recipiente puede servir como electrodo de referencia. Tal dispositivo puede emplearse para proporcionar diferentes terapias eficaces, tales como un modo de modificación de sustrato que suministra un pulso de corriente eléctrica de CC o CA u otros tipos de señales preventivas consideradas en el presente documento, en una base temporal recomendada, tales como una base periódica crónica.

Dentro de una matriz de electrodos diferenciados, puede aplicarse la transformada de Laplace para registros de EEG, mediante lo cual se aproxima el laplaciano del campo eléctrico en una ubicación usando las mediciones en electrodos de disco vecinos. En teoría, no es realmente diferente del registro a partir de un electrodo laplaciano (desempeñando el anillo exterior la misma función que un conjunto de electrodos diferenciados alrededor de un electrodo central).

#### Adaptación dinámica de electrodos de matriz de discos de direccionamiento

Usando los electrodos de matriz de discos descritos con una red de conmutación, puede construirse virtualmente cualquier forma, conformación o tipo de electrodos de direccionamiento u otra estructura de transmisión y/o captación simplemente conectando digitalmente cualquier número de electrodos de disco dentro de la matriz de electrodos de disco. Esta técnica es especialmente útil en un entorno dinámico, cuando el foco de una convulsión cambia dinámicamente de forma y/o posición, y especialmente aumenta de tamaño, por ejemplo, cuando una convulsión parcial se transforma en una convulsión generalizada o cuando el foco sigue moviéndose a lo largo del tiempo.

Para adaptar dinámicamente un electrodo de matriz de discos de direccionamiento a un objetivo móvil o que cambia dinámicamente, la conformación y ubicación del electrodo de matriz de discos de direccionamiento dentro de la matriz de discos se adapta constantemente para suministrar de manera óptima la estimulación al foco en ciclos de

captación-estimulación. En cada ciclo, tal como se observa en la figura 11, los electrodos de disco de la matriz se usan para captar la distribución de señales de EEG procedentes del cerebro. Un algoritmo de detección de convulsiones determina si existe una convulsión y determina la ubicación del foco de convulsión. Un algoritmo de optimización determina los electrodos diferenciados exactos dentro de la matriz y cómo deben conectarse para formar uno o más electrodos de direccionamiento u otros patrones de estimulación, para estimular de manera óptima el foco de convulsión. Además, también se determinan los parámetros de estimulación de tensión, amplitud de corriente, frecuencia, tasa de pulsos, duración de pulso, duración de ciclo y ciclo de trabajo, por ejemplo. Después se lleva a cabo la estimulación usando los parámetros de estimulación y la configuración de electrodos de disco optimizados; a continuación, comienza un nuevo ciclo captando de nuevo el EEG. Por tanto, la forma, conformación o tipo del electrodo de matriz de discos de direccionamiento y parámetros de estimulación pueden optimizarse constantemente de ciclo a ciclo y todo el sistema puede seguir y adaptarse a un foco móvil o un foco que cambia dinámicamente (por ejemplo cambios de forma, número de nodos, distribuciones de intensidad). Por tanto, el electrodo de matriz de discos de direccionamiento se adaptará constantemente a las necesidades del tratamiento actual. Se da a conocer que el electrodo de matriz de discos de direccionamiento puede construirse no sólo para estimular un foco de convulsión sino también un margen alrededor del mismo.

#### Electrónica de control de electrodo

El control del tratamiento puede implicar uno o más de lo siguiente; A) realización del algoritmo para captar y calcular la impedancia de todas las combinaciones de polos de electrodo y pares de electrodos, B) configuración y conexión de electrodos para la captación de actividad eléctrica, C) modelado bi o tridimensional de la actividad captada para identificar y detectar la ubicación que va a seleccionarse como diana, D) cálculo de la activación de electrodos más favorable para tratar la zona seleccionada como diana, E) configuración y conexión de electrodos para suministrar un tratamiento óptimo, F) suministro de energía a electrodos en la cantidad y durante la duración calculadas en la etapa D, y G) se genera y se almacena un resumen de los datos detectados, las etapas lógicas del software, y las formas de onda de corriente suministradas al paciente.

La determinación de impedancias de polo a polo o de electrodo a electrodo puede ser una simple medición de corriente CC para una tensión de CC dada, o puede ser un análisis de impedancia de CA complejo. Los datos se usan en el cálculo de la tensión necesaria para lograr un nivel terapéutico de corriente en el tejido seleccionado como diana. También puede usarse como medida de la calidad del contacto eléctrico de los electrodos con la piel/cuero cabelludo y para alertar al médico sobre la existencia de una mala conexión entre el electrodo y el paciente.

Los electrodos se conmutan electrónicamente con circuitos diseñados para monitorizar la actividad eléctrica biológica en el cerebro. En este circuito, los electrodos actúan como antenas con polos o bien en el mismo electrodo o bien entre pares de electrodos. Las formas de onda resultantes pueden usarse para determinar la amplitud, forma y frecuencia de la actividad eléctrica en las diversas partes del cerebro.

Si se conoce la posición de cada electrodo, los datos pueden procesarse para proporcionar un mapa tridimensional de actividad eléctrica cerebral. Usando este mapa, pueden energizarse los electrodos apropiados y pueden limitarse las zonas del cerebro que van a tratarse únicamente a aquellas zonas en las que está presente actividad eléctrica anómala.

La actividad eléctrica puede compararse con una base de datos de anomalías eléctricas conocidas asociadas con el estado que va a tratarse. Después puede optimizarse el tratamiento para el tipo de actividad anómala que se muestra. Usando los datos de impedancia de la etapa A, los datos de posición de la etapa C y los resultados de la comparación anterior, la forma de onda de tensión de tratamiento aplicada a los electrodos o pares de electrodos puede personalizarse para suministrar corriente en la zona seleccionada como diana que tiene una amplitud, forma de onda y frecuencia, que se sabe que tiene la mayor probabilidad de éxito para el tipo de trastorno detectado. Si la actividad eléctrica no puede reconocerse por el algoritmo de software o si no puede distinguirse una zona de tratamiento específica, entonces el dispositivo puede ofrecer al médico la opción de administrar un tratamiento general, por defecto, a más de una zona y posiblemente una serie de tratamientos a todas las zonas.

Entonces pueden conmutarse electrónicamente los electrodos apropiados (los mismos o diferentes de los electrodos de captación) en el circuito de suministro de tratamiento y conectarse a una o más fuentes de alimentación programables.

Entonces puede aplicarse la forma de onda de tensión optimizada calculada en la etapa D a los electrodos apropiados. Antes de la aplicación de tensión a los electrodos, puede visualizarse un resumen de los resultados de la etapa A a la etapa E y puede ofrecerse al médico la opción de continuar o interrumpir el tratamiento.

Todos los datos e información pertinentes recopilados y generados durante las etapas A a F pueden almacenarse electrónicamente y/o imprimirse para los archivos del paciente y para mejorar el algoritmo de tratamiento. Con un esquema de clasificación apropiado para desenlaces de pacientes, el software y sus bases de datos asociadas pueden mejorarse usando técnicas evolutivas de software convencionales. Se da a conocer que, tal como se ilustra

en las figuras 4A y 4B, el sistema 400 de tratamiento comprende el/los electrodo(s) 406 conectado(s) a un sistema 401 de control. El sistema 401 de control realiza una secuencia de mediciones, cálculos y suministro de potencia usando los electrodos 406 como sensores y como componentes del circuito de suministro de potencia. Los electrodos 406 están en contacto eléctrico con el paciente y pueden estar implantados, adheridos al cuero cabelludo o montados en un dispositivo de tipo casco o gorra. Si los electrodos 406 se fijan de manera individual, su posición sobre la cabeza se introduce a través de la interfaz 412 clínica. Estos datos pueden determinarse usando la posición auténtica u otros dispositivos de inspección mecánicos. Los electrodos 406 están conectados al sistema de tratamiento mediante una red 407 de multiplexado. El multiplexador 407 puede configurarse para conectar el/los electrodo(s) 406 a cualquiera de los tres grupos de circuitos funcionales. Estos grupos de circuitos funcionales son el grupo 402 de impedancia, grupo 403 de detección y grupo 404 de estimulación. El control de estos grupos se realiza mediante el grupo 405 de control.

La secuencia de tratamiento comienza con una orden a través de la interfaz 412 clínica. La función 405 de control inicia una secuencia de tensiones que van a aplicarse de manera individual a cada electrodo 406, mediante el conjunto 408 de circuitos de impedancia a través del multiplexador 407. Entonces el conjunto 408 de circuitos de impedancia mide la corriente hacia cada polo de electrodo 406 y envía el valor medido a la función 405 de control. Esta secuencia se repite para cada posible combinación de polos de electrodo 406. El componente de lógica y memoria 411 procesa la información y determina la impedancia individual de cada posible combinación de polos de electrodo 406. Esta información se almacena y se usa para determinar las tensiones necesarias que van a aplicarse durante el tratamiento.

Entonces, la función 405 de control activa la función 403 de detección, y los electrodos 406 se conectan mediante el multiplexador 407 al amplificador 409 en la función 403 de detección. La actividad eléctrica se monitoriza y se compara con una base de datos de formas de onda normales y/o anómalas por la función 405 de control. Cuando se detecta una forma de onda anómala, se mide su intensidad de señal relativa en cada electrodo 406. Combinar esta información con los datos de ubicación de electrodos 406 anteriores permite a la función 405 de control determinar la ubicación de la actividad eléctrica anómala. A partir de esta información, la función 405 de control puede calcular los pares de polos de electrodo 406 óptimos que van a energizarse para suministrar tratamiento a la zona seleccionada como diana. El tipo de forma de onda específico de la actividad eléctrica anómala puede asociarse con una forma de onda de tratamiento preferida, que entonces puede seleccionarse por la función 405 de control. Usando la información procesada durante la determinación de la impedancia, puede calcularse la amplitud de la forma de onda de tratamiento seleccionada de tal manera que puede suministrarse la corriente deseada a la zona seleccionada como diana.

Una vez seleccionados una forma de onda de tratamiento, amplitud y los polos de electrodo 406 apropiados, la función 405 de control puede conectar los polos de electrodo 406 seleccionados al estimulador 413 en la función 404 de estimulación a través del multiplexador 407. Entonces, la función 405 de control puede enviar señales al estimulador 413 para suministrar la forma de onda de corriente terapéutica a la zona seleccionada como diana.

La función 405 de control y la interfaz 412 clínica pueden comprender un ordenador personal o un ordenador portátil con software apropiado. Se da a conocer que el dispositivo de estimulación ubicado de manera subgaleal comprende una unidad de potencia de batería y una unidad de control que comprende una unidad de receptor. La unidad de receptor recibe señales inalámbricas de una unidad de envío externa para desencadenar la unidad de control para la estimulación. Se da a conocer que un operario puede programar la unidad de control mediante medios inalámbricos y/o controlados por radio. Se da a conocer que la unidad de potencia de batería puede recargarse mediante campos magnéticos alternantes. Se da a conocer que el paciente puede encender y apagar el dispositivo manualmente, mediante un medio inalámbrico y/o controlado por radio, o pasando un imán sobre la unidad de control o el dispositivo.

El circuito de conmutación para accionar una o más matrices de electrodo diferenciadas tiene múltiples modos de parámetros de estimulación de accionamiento seleccionables. El circuito tiene una unidad de control para emitir una señal de conmutación de modo y una unidad de accionamiento de datos que se conecta con la unidad de control para proporcionar una señal de datos.

#### Electrodos implantados de manera epicraneal

Para la estimulación cortical, los electrodos de direccionamiento ubicados de manera epicraneal parecen ser los más beneficiosos. Puede usarse electrodos implantados de manera epicraneal para monitorizar eléctricamente partes o la totalidad del cerebro o estructuras nerviosas, estimular partes o la totalidad del cerebro o estructuras nerviosas, o cualquier combinación de las mismas. Para facilidad de la discusión, los electrodos de direccionamiento tal como se muestran en esta sección 6 se muestran como secciones transversales de electrodos de matriz diferenciados. Sin embargo, los mismos métodos descritos en el presente documento pueden aplicarse a electrodos de tipo anillo puros.

La figura 5A1 y la figura 5A2 ilustran una cabeza 514 humana (sin pelo para una mejor ilustración) en la que se realiza una incisión 515 a través del cuero cabelludo, y se empuja una lámina de electrodos 516 por debajo o al

interior del cuero cabelludo. La incisión se realiza de tal manera que la lámina de electrodos 516 puede ubicarse inmediatamente encima del punto en el que está ubicada la región del cerebro y que se estimulará o monitorizará eléctricamente.

5 En otra realización de la presente invención, los electrodos de direccionamiento se implantan abriendo el cuero 519 cabelludo y colocando una lámina flexible de electrodos 517, tal como se muestra en la figura 5A1 y la figura 5A2. La incisión 519 de apertura se realiza de tal manera que la lámina de electrodos 517 puede ubicarse inmediatamente encima del punto bajo el cual está ubicada la región del cerebro y que se estimulará o monitorizará eléctricamente.

10 En general, la lámina de electrodos comprende uno o más electrodos. El material de sustrato comprende material flexible o rígido pero biocompatible, tal como silicona, polietileno (PE), polipropileno (PP), poliuretano (PU), látex o cualquier otro caucho o material de plástico biocompatible. Los electrodos, que se imprimen, evaporan o montan de cualquier otra forma encima del sustrato, comprenden material biocompatible. Los metales usados para electrodos o cableado comprenden material compatible con la obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI), tales como aleaciones de titanio que contienen del 2% al 7% de aluminio y del 2% al 5% de vanadio (especialmente de calidad ASTM 5 y 9), que son amagnéticos y que comprenden un artefacto de imagen controlado (la distorsión de imagen de MR es próxima a la del agua). Cuando la lámina se coloca correctamente, se cerrará la incisión. Se da a conocer que el paquete de baterías y la electrónica de control también se implantan bajo la piel. Se da a conocer que el paquete de baterías y la electrónica de control también se implantan bajo la piel pero lejos de la incisión, tal como bajo la clavícula. Se da a conocer que el paquete de baterías y la electrónica de control no se implantan, sino que se conectan mediante cables que pasan a través de la piel. Se da a conocer que la potencia y las señales de control se transfieren por inducción desde una unidad no invasiva hasta el sistema de electrodos implantado. Se da a conocer que sólo las señales de control se transfieren por inducción desde una unidad no invasiva hasta el sistema de electrodos implantado, pero el sistema de electrodos comprende una unidad de batería implantada. Cualquier parte del cráneo o todo el cráneo puede cubrirse con electrodos implantados de manera subgaleal.

La figura 5B ilustra un electrodo implantable con un disco 521 central y un electrodo 522 de anillos que rodea al disco 521, que puede ser un electrodo de Laplace o un electrodo de anillos concéntricos. La figura 5Ba es una vista desde arriba tridimensional, y la figura 5Bb y la figura 5Bc son vistas en sección transversal a través del eje AA'. Las dimensiones de estructuras en las figuras se alteran con fines ilustrativos y por tanto no son como aparecerán para el dispositivo real. El número de electrodos se selecciona para ser de 2 por motivos de simplicidad; cualquier otro número sería viable. Los electrodos 521 y 522 comprenden material conductor biocompatible y están montados en el sustrato 523. Se da a conocer que los electrodos 521 y 522 se evaporan sobre el sustrato 523. Se da a conocer que los electrodos 521 y 522 se pulverizan sobre el sustrato 523. Se da a conocer que los electrodos 521 y 522 se graban a partir de una capa de metal encima del sustrato 543.

El sustrato 523 comprende material flexible y biocompatible, y comprende orificios 524 a través de los cuales pueden insertarse tornillos 525 biocompatibles para fijar el sustrato 523 sobre el cráneo 526 o la cabeza 526 ósea. Alternativamente, los tornillos 525 pueden atornillarse a través del sustrato, sin el uso de orificios 524, directamente al interior de la cabeza 526 ósea. Alternativamente, el sustrato 523 puede sujetarse con cinta sobre la cabeza 526 ósea o no fijarse a la cabeza 526 ósea en absoluto. Se da a conocer que, tal como se ilustra en las secciones transversales de las figuras 5Bb y 5Bc, los electrodos 521 y 522 se incrustan en hendiduras 527 y 528, que son un poco más grandes que los propios electrodos 521 y 522. Las hendiduras 527 y 528 se rellenan con pasta 529 conductora. La pasta garantiza un buen contacto eléctrico con la cabeza 526 ósea, que en sí misma es un conductor eléctrico bastante malo. El propósito de la disposición de electrodos con dichas hendiduras es garantizar que los electrodos no provocan demasiada desviación. Los tornillos 525 fijan la estructura de sustrato sobre el cráneo para fijar la ubicación general del dispositivo y para empujar el sustrato 523 con electrodos y la pasta al cráneo curvado, véase la figura 5Bc. Cuando se entrega al médico, el dispositivo comprende una hoja 530 de cobertura, que se retira y se elimina con el fin de implantar el dispositivo.

La figura 5C ilustra un electrodo implantable con un disco 541 central y un electrodo 542 de anillos que rodea al disco 541, que puede ser un electrodo de Laplace o un electrodo de anillos concéntricos. La figura 5Ca es una vista desde arriba tridimensional y la figura 5Cb y la figura 5Cc son vistas en sección transversal a través del eje AA'. Las dimensiones de estructuras en las figuras no son como aparecerán para el dispositivo real sino que están alteradas con fines ilustrativos. El número de electrodos se selecciona para ser de dos sólo con fines de simplicidad, ya que cualquier número sería viable. Los electrodos 541 y 542 se fabrican a partir de material conductor biocompatible y se montan en el sustrato 543. El sustrato 543 se fabrica a partir de material flexible y biocompatible. Se da a conocer que, tal como se ilustra en las secciones transversales de la figura 5Cb y la figura 5Cc, los electrodos 541 y 542 están encima del sustrato 543. En una realización de la presente invención, los electrodos 541 y 542 se evaporan sobre el sustrato 543. Se da a conocer que los electrodos 541 y 542 se pulverizan sobre el sustrato 543. Se da a conocer que los electrodos 541 y 542 se graban a partir de una capa de metal encima del sustrato 543. En esta realización de la presente invención, el sustrato 543 se grapa mediante agujas 544 estables encima del cráneo o la cabeza 545 ósea. Alternativamente, el sustrato 543 se sujeta con cinta sobre la cabeza 545 ósea, o no se fija a la cabeza 545 ósea en absoluto. Puede usarse pasta conductora para potenciar el contacto eléctrico. Cuando se entrega al médico, el dispositivo puede comprender una hoja de cobertura, que se retira y se elimina con el fin de implantar el dispositivo.

La figura 5Da ilustra un aspecto de la presente divulgación en la que una vista tridimensional de un sistema 550 de electrodos implantable que comprende un sustrato 551 flexible biocompatible sobre el que se fijan un electrodo 552 central circular y un electrodo 553 de anillos concéntricos. El sustrato 551 se construye de tal manera que puede coserse a través del material para coser el sustrato sobre tejido de cualquier órgano. Las líneas 554 y 556 representan las suturas de costura en el sustrato 551. Alternativamente, el sistema 550 de electrodos se grapa o se pega sobre un órgano o en un tejido.

La figura 5Db ilustra una vista en sección transversal a lo largo del eje AA' de la figura 5Da. El sistema 550 se cose mediante sutura 554 sobre el tejido 555. En este caso particular, las suturas se cosen a través del sustrato 551 entre el disco 552 y el anillo 553 y fuera del anillo 553. Con el fin de conectar mejor los electrodos 552 y 553 al tejido 555, las suturas pasan preferiblemente a través de los electrodos 552 y 553.

La figura 5E ilustra el mismo sistema 523 de electrodos de anillos que en la figura 5B, con la excepción de que en este caso el sistema 523 de electrodos de anillos se incrusta en el interior del hueso del cráneo 526 de la cabeza ósea. El orificio 557 de incrustación se crea perforando o cincelandando el hueso 526.

El tipo de electrodos tal como se muestra en este aspecto de la presente divulgación no tiene que ser necesariamente electrodos de anillo, de anillos concéntricos o de Laplace, sino que puede ser cualquier tipo descrito en esta solicitud. Los electrodos implantados pueden usarse para la captación, estimulación o una combinación de las mismas. Se da a conocer que el sistema comprende un algoritmo de detección de convulsiones o algoritmo de detección de comienzo de convulsiones que controla la estimulación. Se da a conocer que la estimulación mediante electrodos implantados se realiza en combinación con fármacos para potenciar el efecto terapéutico. Se da a conocer que una matriz de electrodos captan el foco o la ubicación de la convulsión, y se usa un algoritmo para determinar el subconjunto óptimo de electrodos para estimular sólo dicha región focal. Se da a conocer que los electrodos de captación y de estimulación pueden ser los mismos, diferentes unos de otros, o cualquier combinación de los mismos. Se da a conocer que la captación, detección del foco de convulsión y estimulación se realizan sucesivamente para seguir un foco de convulsión móvil o que varía en el tiempo y en el espacio. Se da a conocer que los electrodos estimulan conjuntamente usando un método de matriz en fase. Se da a conocer que los electrodos implantados estimulan conjuntamente usando un método de matriz en fase. Se da a conocer que los electrodos implantados se usan para estimulación cardíaca, especialmente para desfibrilación. Se da a conocer que los electrodos implantados se usan para el tratamiento de obesidad o supresión del apetito. Se da a conocer que los electrodos implantados se usan para el tratamiento de dolor o gestión del dolor, especialmente para la estimulación de nervios raquídeos. Se da a conocer que los electrodos implantados se usan para la estimulación de nervios periféricos. Se da a conocer que los electrodos implantados se usan para la estimulación muscular y desarrollo muscular o entrenamiento muscular. Se da a conocer que los electrodos implantados se usan para el tratamiento de parálisis.

Las señales de estimulación típicas usadas en el dispositivo implantable de la presente invención son preferiblemente bifásicas (es decir, con energía positiva y negativa iguales con respecto a la tierra), con una frecuencia típica en el intervalo de desde aproximadamente 10 Hz hasta aproximadamente 250 Hz, aunque frecuencias en el intervalo de desde aproximadamente 0,1 Hz hasta aproximadamente 2500 Hz pueden ser eficaces. La anchura típica del pulso bifásico es preferiblemente de entre aproximadamente 50  $\mu$ s (microsegundos) y aproximadamente 500  $\mu$ s, aunque anchuras de pulso de aproximadamente 10  $\mu$ s a aproximadamente 10 s (segundos) pueden ser eficaces para un paciente particular. La anchura de pulso de las fases positiva y negativa pueden ser de duraciones y/o magnitudes diferentes. Normalmente, se aplica tensión en el intervalo de desde aproximadamente 30 V (voltios) hasta aproximadamente 100 V, y amplitudes de corriente en el intervalo de desde aproximadamente 5,0 mA (miliamperios) hasta aproximadamente 50 mA. Sin embargo, puede resultar beneficioso usar magnitudes de más de 2000 V si la impedancia de piel a electrodo es de más de 40.000 ohmios. Se aplica estimulación durante una duración de desde aproximadamente 15 s hasta 30 min (minutos), preferiblemente desde aproximadamente 30 s hasta aproximadamente 5 min.

Si se usan electrodos de anillos, se usan electrodos con 1 disco central y de 1 a 10 anillos, sin embargo, normalmente se usan de 1 a 3 anillos. Generalmente, los anillos tienen igual distancia radial unos con respecto a otros, pero también pueden tener distancia variable. La distancia radial es normalmente de entre 3 mm y 10 mm, pero también puede ser de entre 0,3 mm y 30 mm. Los anillos tienen en general igual anchura, pero también pueden tener anchura variable. La anchura de los anillos es normalmente de 1 mm a 3 mm, pero también puede ser de entre 0,1 mm y 10 mm. El electrodo de disco central tiene normalmente un radio de entre 2 mm y 4 mm, pero también puede ser de hasta 10 mm. Algunos electrodos de anillos pueden no tener un electrodo de disco central. En general, los electrodos de anillos son concéntricos, pero también pueden ser elípticos. La razón típica de los dos ejes elípticos es de hasta 2, pero puede ser de hasta 10. Normalmente los grosores de los electrodos en un electrodo de anillos son aproximadamente iguales, pero también pueden variar. Normalmente, los grosores son de entre 0,001 mm y 0,01 mm, pero pueden oscilar entre 0,0001 mm y 1,0 mm. Los electrodos se fabrican normalmente a partir de un metal, tal como oro, acero inoxidable, platino, cobre, aleaciones de cobre, titanio o aleaciones de titanio.

El número de electrodos de tipo de Laplace, de anillos concéntricos o de anillo en un dispositivo implantable típico es

normalmente de entre 1 y 12, pero también puede ser de entre 1 y 100. Cualquier enfermedad neurológica puede tratarse con el dispositivo de la presente invención. El dispositivo puede usarse meramente para captar, tal como EEG. El dispositivo puede implantarse de manera temporal o permanente. El dispositivo puede implantarse de manera subcraneal.

5 El dispositivo de la presente invención comprende un algoritmo de detección que detecta convulsiones a partir de las señales captadas. Para señales de convulsión de inicio moderado, se administra una estimulación moderada. Si la convulsión evoluciona, se administra una estimulación más intensa, que comprende más pulsos o más amplitud o una combinación de ambos. Si las señales de convulsión detectadas disminuyen, entonces se administra menos estimulación.

10 La determinación de la ubicación correcta para colocar los electrodos puede lograrse usando obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI), MRI funcional (fMRI), MRI ponderada por difusión (DWI), MRI de tensor de difusión (DTI), fluoroscopia por rayos X, tomografía computerizada (CT), ecografía (US), tomografía computerizada por emisión de fones individuales (SPECT) o tomografía por emisión de positrones (PET). Parches de apósito de electrodos

15 En una realización de la presente invención, se sujetan con cinta electrodos de estimulación y de captación sobre la piel en forma de un apósito. Aunque se dan a conocer electrodos de Laplace de tipo anillo en esta sección de la presente invención, puede usarse cualquier tipo de electrodo dirigido para el mismo fin. La figura 6Aa ilustra, en una vista tridimensional, un apósito 612 que puede sujetarse con cinta sobre la piel con un electrodo de anillos concéntricos que comprende un electrodo 610 de disco central circular y un electrodo 611 de anillos concéntricos. Sin embargo, esta realización no se limita al número de anillos mostrados en la figura. La figura 6Ab, la figura 6Ac y la figura 6Ad ilustran vistas en sección transversal a lo largo del eje AA' de tres realizaciones diferentes a través del apósito 612.

20 En la figura 6Ab, los electrodos 610 y 611 se fijan sobre el sustrato 613 flexible. Los electrodos 610 y 611 se ubican en hendiduras 614 y 615, que se rellenan adicionalmente con pasta 617 conductora eléctrica. Encima del sustrato 613 hay una capa 617 de cinta o adhesivo con la que puede sujetarse con cinta el apósito sobre la piel del paciente tras haber retirado una hoja 618 de cobertura. Tener la pasta conductora sólo en la hendidura garantiza una desviación eléctrica mínima entre los electrodos 610 y 611.

25 La figura 6Ac ilustra una realización diferente del apósito 612 en la que los electrodos se incrustan en los sustratos 618 y 619 flexibles. El sustrato 619 puede sujetarse con cinta o adhesivo sobre la piel humana. La hoja 620 de cobertura protege el sustrato 619 de sujeción con cinta y tiene que retirarse antes de sujetar con cinta este apósito sobre tejido.

30 La figura 6Ad ilustra, en vista en sección transversal, un sustrato 613 flexible sobre el que se fijan los electrodos 610 y 611. Una capa 621 de sujeción con cinta está impresa entre las estructuras 610 y 611 de electrodo, y una capa 622 de cobertura protege la estructura pero debe retirarse antes de usar el dispositivo.

35 Puede untarse pasta conductora para estructuras, tal como se muestra en la figura 6Ac y la figura 6Ad, sobre los electrodos antes de sujetar con cinta el apósito. Alternativamente, puede insertarse pasta conductora en la estructura como capa adicional (no mostrada en la figura).

40 Pueden montarse electrodos sobre el sustrato mediante evaporación a través de una máscara, evaporación y grabado estructural, pulverización, deposición química en fase de vapor, impresión o pintado. Los apósitos adecuados para su uso en el presente documento pueden sujetarse con cinta sobre o en el interior de la piel, hueso, pelo y mucosa o tejido dental.

45 La figura 6B ilustra un paciente que lleva puesto un sistema de captación y de estimulación. En esta realización de la presente invención, se sujetan con cinta electrodos 632 de captación y de estimulación sobre la piel de la cabeza 631 y cables 633 conectan cada electrodo con la unidad 634 de control que el paciente lleva puesta en cualquier parte en su organismo 630.

50 Los electrodos de Laplace o electrodos de múltiples anillos concéntricos con o sin un disco central tienen una característica de estimulación de direccionamiento mayor que electrodos de disco convencionales. Un sistema de electrodos dirigidos es beneficioso en la captación y/o estimulación de tejido neuronal o nervioso. Se da a conocer que pueden usarse electrodos dirigidos no invasivos para verificar la eficacia de la estimulación para una enfermedad neurológica. Hay sistemas de estimulación en el mercado o en investigación que requieren que se implanten al menos los electrodos o todo el sistema. Sin embargo, implantar electrodos es una gran barrera para los pacientes, especialmente si la implantación requiere abrir la cabeza ósea. Para superar esta barrera, pueden usarse temporal o permanentemente electrodos dirigidos no invasivos para estimular estructuras neurológicas o nerviosas del cerebro, médula espinal o cualquier otra parte en el organismo. Puede usarse la estimulación dirigida no invasiva si un síntoma o enfermedad particular de un paciente particular responde favorablemente a la estimulación, y que entonces se usa para realizar la determinación de la viabilidad de un dispositivo de estimulación implantable

permanente. Se da a conocer que pueden usarse temporalmente electrodos dirigidos no invasivos para reducir los síntomas de enfermedades neurológicas. El área de Brodmann (BA25) es una zona en la corteza cerebral del cerebro que se ha propuesto que está implicada en la depresión. Pueden colocarse uno o más electrodos dirigidos no invasivos sobre el cuero cabelludo para estimular la zona durante episodios depresivos. Se da a conocer que se usa el mismo método para tratar ataques de migrañas temporales. En otra realización de la presente invención, se colocan electrodos dirigidos no invasivos sobre ubicaciones del cuero cabelludo, que están encima de regiones motoras para estimular las mismas para la rehabilitación tras accidente cerebrovascular. Se da a conocer que se usan electrodos dirigidos no invasivos para tratar epilepsia crónica. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes con epilepsia no responden a la medicación. Algunos pacientes epilépticos se niegan a tomar medicación debido a su efecto secundario. Algunos pacientes con epilepsia sólo tienen convulsiones durante determinados periodos (al levantarse, menstruación, etc.), mientras que otros tienen convulsiones en racimo o auras. Los pacientes con epilepsia pueden sujetar con cinta los electrodos a las zonas de la piel que sus médicos creen que están más próximas a la zona focal del cerebro a partir de la cual se espera que comience la convulsión. El sistema puede permanecer en modo de captación y pasar al modo de estimulación cuando se desee. Se da a conocer que el sistema comprende un algoritmo de detección de convulsiones o un algoritmo de detección de comienzo de convulsiones que controla la estimulación. Se da a conocer que la estimulación mediante electrodos dirigidos no invasivos se realiza en combinación con fármacos para potenciar el efecto terapéutico. Se da a conocer que una matriz de electrodos no invasivos captan el foco o la ubicación de la convulsión, y se usa un algoritmo para determinar el subconjunto óptimo de electrodos dirigidos no invasivos para estimular sólo dicha región focal. Se da a conocer que los electrodos de captación y de estimulación son los mismos, pero pueden ser diferentes unos de otros, o una combinación de los mismos. Se da a conocer que la captación, detección del foco de convulsión y estimulación se realizan sucesivamente para seguir un foco de convulsión móvil o que varía en el tiempo y en el espacio. Se da a conocer que los electrodos dirigidos no invasivos estimulan conjuntamente usando un método de matriz en fase. Se da a conocer que se usan electrodos dirigidos no invasivos para estimulación cardiaca, especialmente para desfibrilación. Se da a conocer que se usan electrodos dirigidos no invasivos para el tratamiento de obesidad o supresión del apetito. Se da a conocer que se usan electrodos dirigidos no invasivos para el tratamiento de dolor o gestión del dolor, especialmente para la estimulación de nervios raquídeos. Se da a conocer que se usan electrodos dirigidos no invasivos para la estimulación de nervios periféricos. Se da a conocer que se usan electrodos dirigidos no invasivos para la estimulación muscular y desarrollo muscular o entrenamiento muscular. Se da a conocer que se usan electrodos dirigidos no invasivos para el tratamiento de parálisis. Se da a conocer que se usan electrodos dirigidos no invasivos para el tratamiento de neuropatía diabética. Se da a conocer que se usan electrodos dirigidos no invasivos para la estimulación de esfínter en el tratamiento de incontinencia. Se da a conocer que se usan electrodos dirigidos no invasivos para la estimulación del sistema nervioso simpático. Se da a conocer que se usan electrodos dirigidos no invasivos para la estimulación del sistema nervioso parasimpático.

Las señales de estimulación típicas usadas en este dispositivo de apósito son preferiblemente bifásicas (es decir, con energía positiva y negativa iguales con respecto a la tierra), con una frecuencia típica en el intervalo de desde aproximadamente 10 Hz (hercios) hasta aproximadamente 250 Hz, aunque frecuencias en el intervalo de desde aproximadamente 0,1 Hz hasta aproximadamente 2500 Hz pueden ser eficaces. La anchura típica del pulso bifásico es preferiblemente de entre aproximadamente 50  $\mu$ s y aproximadamente 500  $\mu$ s, aunque anchuras de pulso de aproximadamente 10  $\mu$ s a aproximadamente 10 s pueden ser eficaces para un paciente particular. La anchura de pulso de las fases positiva y negativa puede ser de duraciones y/o magnitudes diferentes. Normalmente, se aplica tensión en el intervalo de desde aproximadamente 30 V hasta aproximadamente 100 V, y amplitudes de corriente en el intervalo de desde aproximadamente 5,0 mA hasta aproximadamente 50 mA. Sin embargo, puede resultar beneficioso usar magnitudes de más de 2000 V si la impedancia de piel a electrodo es de más de 40.000 ohmios. Se aplica estimulación durante una duración de desde aproximadamente 15 s hasta 30 min, preferiblemente desde aproximadamente 30 s hasta aproximadamente 5 min.

Si se usan electrodos de anillos, se usan electrodos con 1 disco central y de 1 a 10 anillos, sin embargo, normalmente se usan de 1 a 3 anillos. Generalmente, los anillos tienen igual distancia radial unos con respecto a otros, pero también pueden tener distancia variable. La distancia radial es normalmente de entre aproximadamente 3 mm y aproximadamente 10 mm, pero puede ser de entre 0,3 mm y 30 mm. Los anillos tienen en general igual anchura, pero también pueden tener anchura variable. La anchura de los anillos es de normalmente 1 mm a 3 mm, pero también puede ser de entre 0,1 mm y 10 mm. El electrodo de disco central tiene normalmente un radio entre 2 mm y 4 mm, pero también puede ser de hasta 10 mm. Algunos electrodos de anillos pueden no tener un electrodo de disco central. En general, electrodos de anillos son concéntricos pero también pueden ser elípticos. La razón típica de los dos ejes elípticos es de hasta 2, pero puede ser de hasta 10. Normalmente, los grosores de los electrodos en un electrodo de anillos son aproximadamente iguales, pero pueden variar. Normalmente, los grosores son de entre 0,001 mm y 0,01 mm, pero pueden oscilar entre 0,0001 mm y 1,0 mm. Los metales normalmente usados para los electrodos son oro, acero inoxidable, platino, cobre, aleaciones de cobre, titanio o aleaciones de titanio.

El número de electrodos de tipo de Laplace, de anillos concéntricos o de anillo en un dispositivo de apósito es normalmente de entre 1 y 6, pero también puede ser de entre 1 y 100. Cualquier enfermedad neurológica puede tratarse con el dispositivo de la presente invención. El dispositivo puede usarse meramente para captar, tal como EEG. El dispositivo puede llevarse puesto por el paciente temporal o permanentemente.

El dispositivo de la presente invención comprende un algoritmo de detección que detecta convulsiones a partir de las señales captadas. Para señales de convulsión de inicio moderado, se administra una estimulación moderada. Si la convulsión evoluciona, se administra una estimulación más intensa, que comprende más pulsos o más amplitud o una combinación de ambos. Si las señales de convulsión detectadas disminuyen, entonces se administra menos estimulación.

La determinación de la ubicación correcta para colocar los electrodos puede lograrse usando obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI), MRI funcional (fMRI), MRI ponderada por difusión (DWI), MRI de tensor de difusión (DTI), fluoroscopia por rayos X, tomografía computerizada (CT), ecografía (US), tomografía computerizada por emisión de fotones individuales (SPECT) o tomografía por emisión de positrones (PET).

#### Dispositivo de control de convulsiones agudas

Para el control de convulsiones agudas de epilepsia, se usa un dispositivo de gorra o casco para tratar a un paciente con convulsiones colocando dicho dispositivo sobre la cabeza del paciente. Aunque se dan a conocer electrodos de Laplace de tipo anillo en esta sección de la presente invención, puede usarse cualquier tipo de electrodo dirigido con el mismo fin.

La figura 7 ilustra la cabeza 701 de un paciente en vista lateral y desde la parte delantera superior. La gorra o casco 702 comprende una estructura 703 de tipo dedos que comprende un material mecánicamente flexible. De manera similar a una mano humana plana que puede agarrar bolas de diferente tamaño cuando se doblan los dedos hacia dentro (aducción), la estructura 703 de tipo dedos del casco 702 puede adaptarse a diferentes tamaños de circunferencia de cabeza cuando la estructura 703 de tipo dedos se flexiona hacia dentro. Un mecanismo 704 de correa sujeta la estructura 703 de tipo dedos del casco 702 en su sitio. En este caso no se muestra un mecanismo de correa adicional alrededor de la barbilla para sujetar el casco 702 sobre la cabeza. Los electrodos para la captación y/o estimulación no se muestran en la figura, aunque están ubicados sobre la superficie interior del dispositivo 702 de casco para quedar enfrentados a la cabeza 701. El mecanismo de correa sujetará los electrodos dirigidos o convencionales en su sitio. La ubicación de los electrodos en sitios específicos alrededor de la cabeza no parece afectar a la eficacia del dispositivo. De manera más importante, los electrodos no cambian su posición entre el modo de captación y de estimulación del dispositivo.

La estimulación es más eficaz a niveles de impedancia inferiores del contacto entre los electrodos y la piel y/o a través del pelo. En general, se usa pasta electroconductora entre los electrodos y la piel. Para garantizar un buen contacto entre los electrodos y la cabeza del paciente, los electrodos se empujan a fuerza sobre la piel. En una realización de la presente invención, la fuerza se provoca por resortes mecánicos. En otra realización, la fuerza se provoca por caucho comprimido. En otra realización, la fuerza se provoca por medios neumáticos. En otra realización, la fuerza se provoca por medios hidráulicos. Se da a conocer que la unidad de control electrónico y la unidad de batería están integradas en el casco 702. En otra realización, la unidad de control electrónico está integrada en el casco 702 pero la unidad de batería está conectada mediante cables a una unidad portátil adicional. En otra realización, la unidad de control electrónico y la unidad de batería están separadas del casco 702 en una unidad móvil o portátil. En otra realización, la unidad de batería está constantemente alimentada cuando no está en uso. Se da a conocer que algunos electrodos se usan para la captación y algunos se usan para la estimulación, mientras que algunos se usan sucesivamente para la captación y estimulación, o cualquier combinación de los mismos. En una realización de la presente invención, el dispositivo se cambia sucesivamente de modo de captación y detección a un modo de estimulación, y se pararán si no se detecta ninguna actividad de convulsiones adicional. Se da a conocer que la magnitud de la convulsión detectada se usa para controlar los parámetros de estimulación suministrados. En una realización de la presente invención, las señales electromiográficas detectadas se usan para ubicar la zona focal de la convulsión, y un algoritmo determina a partir de qué electrodos estimular de manera más eficaz. Se da a conocer que los electrodos dirigidos o convencionales se mueven físicamente, de manera manual o automática, a diferentes posiciones alrededor de la cabeza.

Las señales de estimulación típicas usadas en este dispositivo para convulsiones agudas son preferiblemente bifásicas (es decir, con energía positiva y negativa iguales con respecto a la tierra), con una frecuencia típica en el intervalo de desde aproximadamente 10 Hz hasta aproximadamente 250 Hz, aunque frecuencias en el intervalo de desde aproximadamente 0,1 Hz hasta aproximadamente 2500 Hz pueden ser eficaces. La anchura típica del pulso bifásico es preferiblemente de entre aproximadamente 50  $\mu$ s y aproximadamente 500  $\mu$ s, aunque anchuras de pulso de aproximadamente 10  $\mu$ s a aproximadamente 10 s pueden ser eficaces para un paciente particular. La anchura de pulso de las fases positiva y negativa puede ser de duraciones y/o magnitudes diferentes. Normalmente, se aplica tensión en el intervalo de desde aproximadamente 30 V hasta aproximadamente 100 V, y amplitudes de corriente en el intervalo de desde aproximadamente 5,0 mA hasta aproximadamente 50 mA. Sin embargo, puede resultar beneficioso usar magnitudes de más de 2000 V si la impedancia de piel a electrodo es de más de 40.000 ohmios. Se aplica estimulación durante una duración de desde aproximadamente 15 s hasta aproximadamente 30 min, preferiblemente desde aproximadamente 30 s hasta aproximadamente 5 min.

Si se usan los electrodos de anillos, se usan electrodos con 1 disco central y de 1 a 10 anillos, sin embargo,



normalmente se usan de 1 a 3 anillos. Generalmente, los anillos tienen igual distancia radial unos con respecto a otros, pero también pueden tener distancia variable. La distancia radial es normalmente de entre 3 mm y 10 mm, pero también puede ser de entre 0,3 mm y 30 mm. Generalmente, los anillos tienen igual anchura, pero también pueden tener anchura variable. La anchura de los anillos es normalmente de 1 mm a 3 mm, pero también puede ser de entre 0,1 mm y 10 mm. El electrodo de disco central tiene normalmente un radio de entre 2 mm y 4 mm, pero también puede ser de hasta 10 mm. Algunos electrodos de anillos pueden no tener un electrodo de disco central. En general, los electrodos de anillos son concéntricos, pero también pueden ser elípticos. La razón típica de dos ejes elípticos es de hasta 2, pero puede ser de hasta 10. Normalmente los grosores de los electrodos en un electrodo de anillos son aproximadamente iguales, pero también pueden variar. Normalmente, los grosores son de entre 0,001 mm y 0,01 mm, pero pueden oscilar entre 0,0001 mm y 1,0 mm. Los metales normalmente usados para los electrodos son oro, acero inoxidable, platino, cobre, aleaciones de cobre, titanio o aleaciones de titanio.

El número de electrodos de tipo de Laplace, de anillos concéntricos o de anillo en un dispositivo de control de convulsiones agudas típico es normalmente de entre 6 y 22, pero puede ser de entre 1 y 100. Cualquier enfermedad neurológica puede tratarse con el presente dispositivo. El dispositivo puede usarse meramente para captar, tal como EEG. El dispositivo puede llevarse puesto temporal o permanentemente.

#### Atención médica

Actualmente, el tratamiento convencional de enfermedades neurológicas, tales como epilepsia, es comenzar con un par de fármacos. Si la medicación no trata la enfermedad de manera apropiada, entonces se considera la estimulación eléctrica o incluso cirugía cerebral. Con las técnicas de estimulación de la presente invención, el tratamiento habitual puede cambiar. Antes de introducir un implante de estimulación al interior del cerebro, puede desearse someter a prueba si un paciente particular es adaptable a estimulación eléctrica sujetando en primer lugar electrodos con cinta sobre el cuero cabelludo del paciente durante un tiempo, y después implantando los electrodos de manera subgaleal, y después posiblemente implantando los electrodos de manera subcraneal.

Tal como se indicó anteriormente, la presente invención es aplicable a dispositivos para el tratamiento por estimulación eléctrica de trastornos neurológicos y nerviosos. La presente invención no debe considerarse limitada a los ejemplos particulares descritos anteriormente, sino que más bien debe entenderse que cubre todos los aspectos de la invención tal como se expone de manera justa en las reivindicaciones adjuntas. Diversas modificaciones, procedimientos equivalentes, así como numerosas estructuras a las que puede ser aplicable la presente invención resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica a la que se refiere la presente invención tras revisar la presente memoria descriptiva. Se pretende que las reivindicaciones cubran tales modificaciones y dispositivos.

La figura 8 ilustra diversos métodos para fijar los electrodos de direccionamiento sobre la cabeza ósea. Las ilustraciones en la figura 8 muestran una sección transversal de una parte de una matriz de electrodos diferenciada. Por facilidad de la visualización, la cabeza ósea se muestra como flat.

La figura 8A ilustra una sección transversal de una parte de un electrodo de matriz de discos implantable con electrodos 1611, 1612 y 1613 diferenciados montados sobre un sustrato 1614 flexible. El sustrato 1614 está fijado con tornillo 1616 para huesos sobre la cabeza 1615 ósea. El sustrato 1614 comprende hendiduras que se rellenan con pasta 1617 conductora.

La figura 8B ilustra una sección transversal de una parte de un electrodo de matriz diferenciada implantable con electrodos 1621, 1622 y 1623 diferenciados montados sobre un sustrato 1624 flexible. El sustrato 1624 está fijado con grapas 1626 a 1629 sobre la cabeza 1625 ósea.

La figura 8C ilustra una sección transversal de una parte de un electrodo de matriz diferenciada implantable con electrodos 1631, 1632 y 1633 diferenciados montados sobre un sustrato 1634 flexible. El sustrato 1634 está fijado con adhesivo 1636 sobre la cabeza 1635 ósea.

El montaje de los electrodos sobre la cabeza ósea puede realizarlo alguien con experiencia en cirugía de cabeza y cuello o cirugía general, y no requiere cirugía cerebral.

#### Modificación de sustrato

La presente divulgación contempla la estimulación no sólo para responder a apariciones de actividad cerebral anómala (terapia reactiva), sino también para influir en, es decir modificar, el sustrato de actividad cerebral (terapia preventiva) para alterar el comienzo de la actividad cerebral anómala, por ejemplo. Tal como se menciona en el presente documento, Fregini *et al.* y Liebetanz *et al.* han mostrado que la estimulación con corriente eléctrica continua (CC) puede alterar la excitabilidad cortical para convulsiones. La estimulación con CC catódica (en la que el cátodo se coloca en la proximidad del foco de convulsión) parece aumentar el umbral del cerebro para desarrollar convulsiones mientras que la anódica disminuye el umbral. La presente invención usa el suministro de corriente continua catódica para un ejemplo de modificación de sustrato en el que se reduce la excitabilidad eléctrica de tejido cerebral, para prevenir ataques epilépticos o hacer que sean menos frecuentes, o modificarlos de otro modo. Sin

embargo, el método de Fregini *et al* usa electrodos en la superficie de la piel de 35 cm<sup>2</sup> de tipo esponja bastante grandes conectados a cables externos al organismo que a su vez están conectados a un estimulador eléctrico también externo al organismo con el fin de suministrar corriente al cerebro. De manera similar, Liebetanz *et al* en sus estudios en ratas usan electrodos conectados a cables externos y un estimulador externo con el fin de suministrar corriente al cerebro. Se da a conocer que se logra la modificación de sustrato con un sistema totalmente implantado que consiste en al menos un electrodo bajo el cuero cabelludo conectado a través de al menos un cable que reside totalmente dentro del organismo a un estimulador eléctrico que también reside totalmente dentro del organismo. Este sistema puede programarse para suministrar corriente eléctrica de manera crónica al cerebro de un paciente a lo largo de periodos de tiempo prolongados (meses o años) con los fines de modificación de sustrato sin la necesidad de fijar dispositivos externos al paciente de manera continua. Por tanto, este sistema es adecuado para el tratamiento de estados cerebrales crónicos, mientras que los métodos de Fregini y Liebetanz *et al* no lo son. Se da a conocer que se usan dos o más electrodos bajo el cuero cabelludo para suministrar corriente al cerebro y se colocan anatómicamente sobre la cabeza ósea para suministrar preferiblemente corriente a las regiones deseadas del cerebro. Se da a conocer que un electrodo de referencia está asociado con el recipiente en el que está ubicado el estimulador eléctrico. En una realización, la superficie exterior eléctricamente conductora del recipiente en el que está ubicado el estimulador eléctrico comprende el electrodo de referencia. Se da a conocer que se hace pasar corriente a través de al menos un electrodo bajo el cuero cabelludo, colocado para suministrar preferiblemente corriente a la región deseada del cerebro, y la corriente vuelve a través del electrodo de referencia. Se da a conocer que el estimulador eléctrico se implanta en la región subpectoral del organismo. Se da a conocer que al menos un electrodo bajo el cuero cabelludo tiene un área de al menos 5 centímetros cuadrados. Se da a conocer que los electrodos bajo el cuero cabelludo se usan para suministrar corriente eléctrica de manera crónica o constante con fines preventivos. Se da a conocer que los electrodos bajo el cuero cabelludo suministran esta corriente de manera no desencadenada (es decir, no en respuesta a actividad eléctrica anómala del cerebro detectada en el plazo de los segundos o minutos precedentes). Se da a conocer que se suministra corriente para reducir la propensión del cerebro a actividad de convulsiones. Se da a conocer que se suministra corriente para tratar cefaleas. Se da a conocer que se suministra corriente para tratar depresión, hiperactividad o manía. Se da a conocer que se suministra estimulación con corriente continua. Se da a conocer que la estimulación con corriente continua se suministra mediante electrodos colocados de manera subpericraneal o subgaleal. Se da a conocer que se suministra corriente continua catódica. Se da a conocer que se suministra corriente continua catódica para reducir la actividad de convulsiones. Se da a conocer que se suministra corriente continua catódica para tratar hiperactividad o manía. Se da a conocer que se suministra corriente continua anódica. Se da a conocer que se suministra corriente continua anódica para tratar depresión. Se da a conocer que se suministra estimulación con corriente continua catódica o anódica de manera constante o recurrente a intervalos de tiempo de duración constante o variable. Se da a conocer que se usa estimulación con CC o CA constante o recurrente a partir de electrodos colocados de manera subpericraneal o subgaleal para aumentar el umbral del cerebro para convulsiones mientras que se usa estimulación reactiva adicionalmente para tratar actividad de convulsiones epilépticas agudas. Se da a conocer que se suministra estimulación con corriente alterna (CA) bifásica o monofásica de manera constante o recurrente a intervalos de tiempo de duración constante o variable. Se da a conocer que se realiza estimulación con CC o CA preventiva usando intervalos de corriente CC de entre aproximadamente 1 minuto y 60 minutos, preferiblemente entre 1 minuto y 20 minutos. Los ciclos de trabajo, definidos como el tiempo en el que la corriente CC está activada dividido entre el tiempo en el que la corriente CC está desactivada, son de entre aproximadamente 0,01 y 100,0, preferiblemente de 0,1 a 10,0, corrientes de entre aproximadamente 0,01 mA y 100 mA, preferiblemente entre aproximadamente 0,5 mA y 5 mA, y tensiones de entre aproximadamente 0,1 V y 150 V, preferiblemente entre aproximadamente 1 V y 25 V. Se da a conocer que se realiza estimulación con CC o CA preventiva en episodios, que pueden contener varios intervalos. Se da a conocer que se realiza al menos un episodio de estimulación con CC o CA preventiva al día. Un aspecto dado a conocer en el presente documento usa electrodos bajo el cuero cabelludo de direccionamiento que pueden suministrar estimulación (preventiva y/o reactiva) únicamente a las regiones deseadas en el cerebro. Esto garantiza que las demás regiones del cerebro reciben una corriente mínima, mientras que la corriente suministrada se centra en las regiones deseadas (por ejemplo, focos epilépticos dentro del cerebro). Este enfoque puede permitir el tratamiento satisfactorio, por ejemplo, de trastornos cerebrales tales como convulsiones en casos en los que el uso de electrodos que no son de direccionamiento no lo permitiría, ya sea debido a que se suministra corriente insuficiente a las regiones deseadas o debido a efectos secundarios resultantes del suministro de corriente a regiones del cerebro no deseadas. Se da a conocer que la estimulación preventiva o aguda puede activarse o desactivarse manualmente por el paciente o por otra persona. Se da a conocer que puede usarse cualquier combinación de electrodos colocados de manera intracraneal, electrodos colocados de manera subpericraneal, electrodos colocados de manera subgaleal o electrodos colocados de manera externa encima de la piel (electrodos en la superficie de la piel) de manera simultánea o secuencial para tratar una enfermedad neurológica. Se da a conocer que puede usarse cualquier combinación de electrodos colocados de manera intracraneal, electrodos colocados de manera subpericraneal, electrodos colocados de manera subgaleal o electrodos colocados de manera externa encima de la piel de manera simultánea o secuencial en combinación con tratamiento farmacológico o estimulación magnética transcraneal (TMS) de manera sistémica o localizada para tratar una enfermedad neurológica.

La estimulación a partir de electrodos colocados de manera subpericraneal, subgaleal o en la superficie de la piel puede provocar sensación o dolor para el paciente. Se da a conocer que pueden disecarse nervios sensitivos de la cabeza ósea o cuero cabelludo para prevenir una sensación desagradable o dolor resultante de electrodos

colocados de manera subpericraneal, subgaleal o en la superficie de la piel. Se da a conocer que electrodos colocados de manera subpericraneal o subgaleal se blindan para protegerlos de señales electromiográficas (EMG). Para usar el blindaje los electrodos se aíslan en su lado pasivo en el que pueden cubrirse con conductores estructurados en hoja, placa o entramado, tales como metales. Se da a conocer que de manera similar a unos auriculares con cancelación de ruido, se captan señales de EEG a través de un electrodo y se usan estas señales para crear señales de corrección antifásicas. Después se envían estas señales de corrección a través del mismo electrodo al interior del cerebro para anular o cancelar la señal de EEG original.

Estimulación híbrida a través de electrodos de direccionamiento

Se da a conocer que aunque se aplique tanto la estimulación preventiva como la reactiva al mismo paciente, puede emplearse la capacidad de conmutación dinámica proporcionada por la presente invención para aplicar estimulación a diferentes volúmenes de tejido, de manera estática o dinámica, según pueda desearse.

La presente divulgación combina además el enfoque de estimulación preventiva con electrodos de direccionamiento con un enfoque de estimulación reactiva aguda para suprimir la actividad de convulsiones epilépticas agudas del cerebro para (lo que se denomina como) la estimulación híbrida a través de electrodos de direccionamiento. En el enfoque de estimulación aguda, se monitoriza la actividad de EEG del cerebro usando los electrodos de direccionamiento mientras que un algoritmo de detección de convulsiones detecta estas señales de EEG para determinar el comienzo de la actividad de convulsiones. Una vez detectada una convulsión se inicia la estimulación a través de electrodos de direccionamiento con el fin de suprimir o detener el ataque epiléptico.

También puede usarse corriente alterna (CA) monofásica o bifásica de baja frecuencia para la estimulación preventiva. La corriente preventiva puede no proporcionarse de manera constante, sino más bien en intervalos, de manera periódica, aperiódica o episódica. En una realización de la presente invención, se suministra estimulación preventiva por CC, CC catódica, CA bifásica o monofásica, a partir de electrodos de direccionamiento u otros, de manera constante o recurrente a intervalos de tiempo de duración constante o variable. Puede proporcionarse además estimulación por CC o CA preventiva en episodios, que puede contener uno o más intervalos preventivos. Tales intervalos están normalmente en el intervalo de desde aproximadamente 10 segundos hasta aproximadamente 60 minutos, preferiblemente entre 1 minuto y 20 minutos. La frecuencia para la estimulación por CA preventiva está en el intervalo de desde aproximadamente 0,1 Hz hasta aproximadamente 100 Hz. Cuando se suministra CC catódica, el cátodo está ubicado en la proximidad del foco de convulsión.

Las señales de estimulación típicas usadas para estimulación por CA aguda de la presente invención (ya sea preventiva o reactiva) comprenden preferiblemente frecuencias en el intervalo de desde aproximadamente 10 Hz hasta aproximadamente 250 Hz, aunque frecuencias en el intervalo de desde aproximadamente 0,1 Hz hasta aproximadamente 2500 Hz pueden ser eficaces. La anchura típica del pulso de CA aguda está preferiblemente en el intervalo de desde aproximadamente 50  $\mu$ s (microsegundos) hasta aproximadamente 500 aunque anchuras de pulso de aproximadamente 10  $\mu$ s a aproximadamente 10 s (segundos) pueden ser eficaces para un paciente particular. El ciclo de trabajo, definido como tiempo de pulso activado dividido entre tiempo de pulso desactivado, puede variar entre 0,001 y 100. La anchura de pulso de las fases positiva y negativa puede ser de duraciones y/o magnitudes diferentes. Normalmente, se aplica tensión en el intervalo de desde aproximadamente 1 V (voltios) hasta aproximadamente 100 V, y amplitudes de corriente en el intervalo de desde aproximadamente 5,0 mA (miliamperios) hasta aproximadamente 150 mA. Normalmente se aplica estimulación aguda durante una duración de desde aproximadamente 5 s hasta aproximadamente 30 min (minutos), preferiblemente desde aproximadamente 10 s hasta aproximadamente 1 min.

Tal como se menciona, puede emplearse estimulación con corriente continua para una variedad de tratamientos. Con el fin de rehabilitar la superficie de electrodo cuando se usa estimulación con corriente continua, puede ser deseable en determinados casos emplear una corriente de polarización inversa, preferiblemente de una manera que tiene poco o ningún efecto fisiológico. Por ejemplo, puede aplicarse una corriente de polarización inversa a los electrodos entre pulsos de corriente CC para eliminar de manera electrolítica productos de oxidación/reducción que pueden acumularse sobre las superficies de electrodo a lo largo del tiempo. Generalmente se prefiere que tal corriente de polarización inversa tenga una amplitud suficientemente baja como para no tener ningún efecto fisiológico significativo, pero suficiente como para prevenir la electrodeposición. Por ejemplo, si se aplicó un pulso de corriente CC de un minuto durante un minuto cada hora, entonces una corriente de polarización inversa con 1/59-ésima parte de la amplitud del pulso de corriente CC aplicada durante los 59 minutos restantes de la hora compensará exactamente la carga suministrada por el pulso de corriente CC y, por tanto, rehabilitará la superficie de electrodo sin ningún efecto fisiológico significativo. Se da a conocer que se usan electrodos de direccionamiento fijados encima del cuero cabelludo para someter a prueba durante un periodo de tiempo limitado para determinar si un paciente particular y la actividad de convulsiones particular del paciente son adaptables o tratables con estimulación preventiva y/o aguda. Si tal prueba es satisfactoria, entonces se retiran los electrodos fijados de manera cutánea y se implantan otros electrodos en una posición bajo el cuero cabelludo.

Debe observarse en este caso que la estimulación preventiva no necesita realizarse a partir de electrodos de direccionamiento. En una realización de la invención, la estimulación híbrida realizada es una combinación de

estimulación aguda a través de electrodos de direccionamiento y estimulación preventiva a través de electrodos que no son de direccionamiento. Los electrodos que no son de direccionamiento pueden ser cualquier tipo convencional de electrodo, tal como electrodo de tipo disco o tira. Los electrodos pueden ubicarse de manera cutánea, epicraneal o intracraneal.

5

#### Sistema y método para tratar epilepsia con electrodos de direccionamiento

El sistema para el tratamiento de la epilepsia consiste en uno o más electrodos de matriz de discos de direccionamiento ubicados de manera epicraneal, una unidad de control y batería implantada, derivaciones implantadas que conectan la unidad de control y batería con las matrices de electrodos, y un dispositivo de programación externo que puede comunicarse a través de radiofrecuencia con la unidad de control. La unidad de control puede implantarse en cualquier parte en el organismo; sin embargo, se implanta preferiblemente sobre la cabeza debajo del cuero cabelludo o en el tórax debajo de las clavículas. Si se implanta debajo del cuero cabelludo, la unidad de control puede fijarse a los electrodos de matriz de discos de direccionamiento o puede ubicarse separada de los mismos.

15

El sistema de tratamiento de la epilepsia de la presente invención capta las señales de EEG a través de todos o subgrupos de electrodos. El sistema para epilepsia comprende un algoritmo de detección y localización de convulsiones; cuando se detecta una convulsión el algoritmo determinará los parámetros de estimulación y electrodos dentro de la matriz para estimular de manera óptima los focos y posibles márgenes de focos. Tras cada ciclo de estimulación, el sistema captará de nuevo las señales de EEG y determinará si estimular de nuevo y el cambio en los parámetros de estimulación y electrodos. Se da a conocer que el sistema para epilepsia se usa únicamente para registros de EEG. Esta realización parece útil para la aparición de convulsiones a largo plazo, monitorización de la ubicación de convulsiones e intensidad de convulsiones. Se da a conocer que la estimulación mediante electrodos implantados se realiza en combinación con al menos un agente farmacéutico para potenciar el efecto terapéutico. Se da a conocer que los electrodos de captación y de estimulación pueden ser los mismos, pueden ser diferente unos de otros, o cualquier combinación de los mismos. Se da a conocer que la captación, detección del foco de convulsión y estimulación se realizan de manera sucesiva para seguir un foco de convulsión móvil o que varía en el tiempo y el espacio. Se da a conocer que los electrodos cutáneos estimulan conjuntamente usando un método de matriz en fase. Se da a conocer que los electrodos implantados de manera epicraneal estimulan conjuntamente usando un método de matriz en fase. Se da a conocer que las matrices diferenciadas se implantan dentro o encima del cerebro y tienen contacto directo con tejido cerebral.

20

25

30

Las señales de estimulación típicas usadas en el dispositivo implantable de la presente invención son preferiblemente bifásicas (es decir, con energía positiva y negativa iguales con respecto a la tierra), con una frecuencia típica en el intervalo de desde aproximadamente 1 Hz hasta aproximadamente 500 Hz, preferiblemente desde aproximadamente 10 Hz hasta aproximadamente 250 Hz, aunque frecuencias en el intervalo de desde aproximadamente 0,1 Hz hasta aproximadamente 2500 Hz pueden ser eficaces. La anchura típica del pulso bifásico es preferiblemente de entre aproximadamente 50  $\mu$ s (microsegundos) y aproximadamente 500  $\mu$ s, aunque anchuras de pulso de aproximadamente 10  $\mu$ s a aproximadamente 10 s (segundos) pueden ser eficaces para un paciente particular. La anchura de pulso de las fases positiva y negativa puede ser de duraciones y/o magnitudes diferentes. Normalmente, tensiones en el intervalo de desde aproximadamente 10 mV hasta aproximadamente 200 V pueden ser adecuadas para su uso en el presente documento, preferiblemente desde 10 mV (milivoltios) hasta aproximadamente 100 V (voltios), más preferiblemente desde aproximadamente 100 mV hasta aproximadamente 20 V, y amplitudes de corriente en el intervalo de desde aproximadamente 5,0 mA (miliamperios) hasta aproximadamente 50 mA, aunque amplitudes de corriente en el intervalo de aproximadamente 0,01 mA a aproximadamente 1000 mA pueden ser adecuadas para su uso en el presente documento. Sin embargo, puede resultar beneficioso usar magnitudes de más de 2000 V si la impedancia de piel a electrodo es de más de 40.000 ohmios. Se aplica estimulación durante una duración de desde aproximadamente 15 s hasta 30 min (minutos), preferiblemente desde aproximadamente 30 s hasta aproximadamente 5 min. Se da a conocer que los electrodos diferenciados, a partir de los que se construyen las matrices diferenciadas, son discos redondos con diámetros normalmente de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 mm. Los electrodos de anillos concéntricos que tienen 1 disco central y de 1 a 10 anillos son útiles en el presente documento, sin embargo, normalmente se usan de 1 a 3 anillos. Generalmente, los anillos tienen igual distancia radial unos de otros, pero también pueden tener distancia variable radial. La distancia radial es de entre 0,3 mm y 30 mm, preferiblemente entre 3 mm y 10 mm. Los anillos tienen en general igual anchura, pero también pueden tener anchura variable. La anchura de los anillos es de entre 0,1 mm y 10 mm, preferiblemente entre 1 mm y 3 mm. El electrodo de disco central tiene un radio de hasta 10 mm, preferiblemente entre 2 mm y 4 mm. Algunos electrodos de anillos pueden no tener un electrodo de disco central. En general, los electrodos de anillos son concéntricos, pero también pueden ser elípticos. La razón de los dos ejes elípticos es de hasta 10, preferiblemente hasta 2. Normalmente los grosores de los electrodos en un electrodo de anillos son aproximadamente iguales, pero también pueden variar. Normalmente, los grosores de electrodo son de entre 0,001 mm y 0,01 mm, pero pueden oscilar entre 0,0001 mm y 1,0 mm. Los electrodos se fabrican preferiblemente a partir de un metal, tal como oro, acero inoxidable, platino, cobre, aleaciones de cobre, titanio o aleaciones de titanio.

65

El número de electrodos de direccionamiento en un dispositivo implantable típico es normalmente de entre 1 y 12,

pero también puede ser de entre 1 y 100. Cualquier trastorno neurológico puede tratarse con el dispositivo de la presente invención. El presente dispositivo también puede usarse meramente para captar, tal como EEG. El dispositivo puede implantarse temporal o permanentemente, y puede implantarse de manera intracraneal.

5 El dispositivo de la presente invención comprende un algoritmo de detección que detecta convulsiones a partir de las señales captadas. Para señales de convulsión de inicio moderado, se administra una estimulación moderada. Si la convulsión evoluciona, se administra una estimulación más intensa, que comprende más pulsos o más amplitud o una combinación de ambos. Si las señales de convulsión señales detectadas disminuyen, entonces se administra menos estimulación.

10 La determinación de la ubicación correcta para colocar los electrodos puede lograrse usando obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI), MRI funcional (fMRI), MRI ponderada por difusión (DWI), MRI de tensor de difusión (DTI), fluoroscopia por rayos X, tomografía computerizada (CT), ecografía (US), tomografía computerizada por emisión de fotones individuales (SPECT) o tomografía por emisión de positrones (PET). Se da a conocer que electrodos de matriz de discos de direccionamiento o electrodos de anillos macizos se sujetan con cinta, se sujetan con abrazadera, se grapan o se fijan de otro modo sobre la piel en forma de un apósito. Se da a conocer que se usan fijados encima del cuero cabelludo para someter a prueba durante un periodo de tiempo limitado para determinar si un paciente particular y el trastorno neurológico particular del paciente son adaptables o tratables con estimulación. Si tal prueba es satisfactoria, después se retiran los electrodos fijados y se implantan otros electrodos bajo el cuero cabelludo.

25 Tal como se indicó anteriormente, la presente invención es aplicable a dispositivos para el tratamiento por estimulación eléctrica de trastornos neurológicos. La presente invención no debe considerarse limitada a los ejemplos particulares descritos anteriormente, sino que más bien debe entenderse que cubre todos los aspectos de la invención tal como se expone de manera justa te en las reivindicaciones adjuntas. Diversas modificaciones, procedimientos equivalentes, así como numerosas estructuras a las que puede ser aplicable la presente invención resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica a la que se refiere la presente invención tras revisar la presente memoria descriptiva. Se pretende que las reivindicaciones cubran tales modificaciones y dispositivos.

### 30 Rehabilitación de electrodos

Cuando la corriente eléctrica suministrada a través de un electrodo que está en contacto con tejido no tiene un valor medio de cero cuando se calcula el promedio a lo largo del tiempo, compuestos iónicos en el tejido pueden depositarse sobre el electrodo. Estos depósitos alterarán las propiedades de conducción eléctrica del electrodo y también pueden dar como resultado diferencias de potencial entre el electrodo y el tejido con el que está en contacto el electrodo. Esta situación se producirá, por ejemplo, si se usa estimulación por corriente CC. Un aspecto de esta divulgación previene las acumulaciones no deseadas cuando se realiza estimulación periódica para alterar la actividad eléctrica cerebral. Se da a conocer que en este aspecto durante los intervalos, entre los intervalos en los que se suministra la corriente de estimulación deseada a través del electrodo, se suministra una corriente "inversa" a través del electrodo que tiene un valor integrado a lo largo del tiempo de magnitud aproximadamente igual pero de signo contrario al valor integrado a lo largo del tiempo de la corriente durante los intervalos de estimulación. El valor integrado a lo largo del tiempo de una corriente es la carga eléctrica total suministrada. Por tanto, en el método de esta divulgación la carga eléctrica neta a lo largo del tiempo suministrada a través del electrodo es de aproximadamente cero. Como resultado, las acumulaciones sobre el electrodo se reducen en gran medida o se eliminan. Además, si los intervalos entre los intervalos de estimulación tienen una duración mucho más larga que los intervalos de estimulación, entonces la magnitud media de la corriente inversa será mucho menor que la magnitud media de la corriente de estimulación. Si la magnitud media de la corriente inversa es lo suficientemente pequeña, puede tener poco o ningún efecto fisiológico con respecto a la actividad eléctrica cerebral, pero prevendrá la electrodeposición que se produciría de lo contrario. Por ejemplo, se supone que se usa un electrodo para suministrar un miliamperio de corriente anódica CC durante un minuto de cada hora del día para prevenir la actividad de convulsiones. En el método de esta divulgación, puede suministrarse una corriente anódica CC inversa con una magnitud de 1/59-ésima parte de un miliamperio durante los periodos de 59 minutos entre estimulaciones. Esta corriente inversa será en este caso tan pequeña como para dar como resultado poco o ningún efecto fisiológico en cuanto a la actividad eléctrica cerebral, pero rehabilitará el electrodo.

### 55 Estimulación a baja frecuencia

60 Todos los intentos de estimulación conocidos para tratar epilepsia en seres humanos a través de estimulación por CA han usado frecuencias de estimulación de más de 20 Hz. Un estudio (Hallett *et al.*, "Transcranial magnetic stimulation and the human brain", Nature, vol. 406, 13 de julio de 2000) menciona que mientras que "la estimulación magnética transcraneal (rTMS) repetitiva rápida, a frecuencias de 5 Hz y más, potenciará de manera transitoria la excitabilidad motora... la rTMS lenta, a 1 Hz, reducirá de manera transitoria la excitabilidad". Paatta *et al.* ("Control of chronic experimental focal epilepsy by feedback caudatum stimulation", Epilepsia, agosto de 1983; 24(4): 444-54) describen la reducción satisfactoria de picos de crisis mediante estimulación a 5 Hz del núcleo caudado (CN) en cerebros de gatos. Se da a conocer que la frecuencia de estimulación para la estimulación preventiva o aguda según se proporciona a partir de electrodos colocados de manera subpericraneal, subgaleal o en la superficie de la piel

está en el intervalo de aproximadamente 0,1 Hz a aproximadamente 10 Hz.

Electrodos pericraneales

5 A diferencia de electrodos implantados de manera intracraneal tal como se describe en los documentos US  
 5.938.689, US 2005/0.154.435 o US 5.792.186, los electrodos colocados de manera subpericraneal, subgaleal o en  
 la superficie de la piel permiten una reacción más flexible a convulsiones. Los focos de convulsiones del cerebro  
 pueden desplazar su ubicación y tamaño a lo largo del tiempo y durante una convulsión. Los electrodos implantados  
 10 de manera intracraneal están fijados en su ubicación; mientras que los electrodos colocados de manera  
 subpericraneal, subgaleal o en la piel, especialmente cuando se usan como electrodos de Laplace, no sólo pueden  
 estimular el foco sino también un margen variable alrededor del foco. Los electrodos de Laplace colocados de  
 manera subpericraneal, subgaleal o en la piel pueden construirse conectando virtualmente electrodos de tipo disco  
 individuales, que pueden implantarse como una matriz (10x10 ó 20x30, etc.), y por tanto la tecnología permite definir  
 virtualmente cualquier tipo de electrodo localmente fijado o móvil. Debido a su naturaleza localmente fijada, se  
 15 aplican tecnologías de estimulación usando electrodos intracraneales a las mismas poblaciones de paciente que son  
 candidatos para cirugía cerebral. Por tanto, aunque estas tecnologías compiten con la cirugía cerebral, tecnologías  
 que usan esquemas de estimulación más flexibles y también sistémicos a partir de electrodos dirigidos tienden a  
 competir con fármacos, dado que no se sabe que la estimulación tenga los efectos secundarios devastadores de los  
 fármacos.

20 Sin embargo, si se desea colocar los electrodos a una distancia más proximal de estructuras cerebrales, pueden  
 usarse electrodos pericraneales tal como se muestra en la figura 12. La figura 12 ilustra una vista en sección  
 transversal de una parte del cerebro 1 y la cabeza 2 ósea. No se muestran estructuras del cuero cabelludo. Se da a  
 conocer que se perfora una matriz de orificios diminutos a través del cráneo para insertar una matriz de electrodos  
 25 de tipo afiliter. Tras insertar estos electrodos pericraneales, se sellan los orificios frente a bacterias u otro tejido  
 infeccioso, usando materiales de silicio u otros medios. Se da a conocer que los electrodos pericraneales construyen  
 una matriz separada de manera uniforme con distancias constantes entre los electrodos. Se da a conocer que los  
 electrodos pericraneales construyen matriz separada de manera no uniforme con distancias variables entre los  
 electrodos. En una realización de la presente invención, los electrodos se usan para captar una señal de EEG y para  
 30 la estimulación. Se da a conocer que los electrodos están conectados eléctricamente de tal manera que construyen  
 un electrodo de Laplace virtual o cualquier otro tipo de electrodo dirigido. Se da a conocer que los extremos  
 orientados al cerebro de los electrodos 3 pericraneales no entran en contacto con el cerebro. Se da a conocer que  
 los extremos orientados al cerebro de los electrodos 4 pericraneales entran en contacto con el cerebro o la  
 duramadre. Se da a conocer que los extremos orientados al cerebro de los electrodos 5 pericraneales penetran al  
 35 interior del cerebro. Se da a conocer que los electrodos 6 pericraneales no penetran en el cráneo de manera  
 ortogonal.

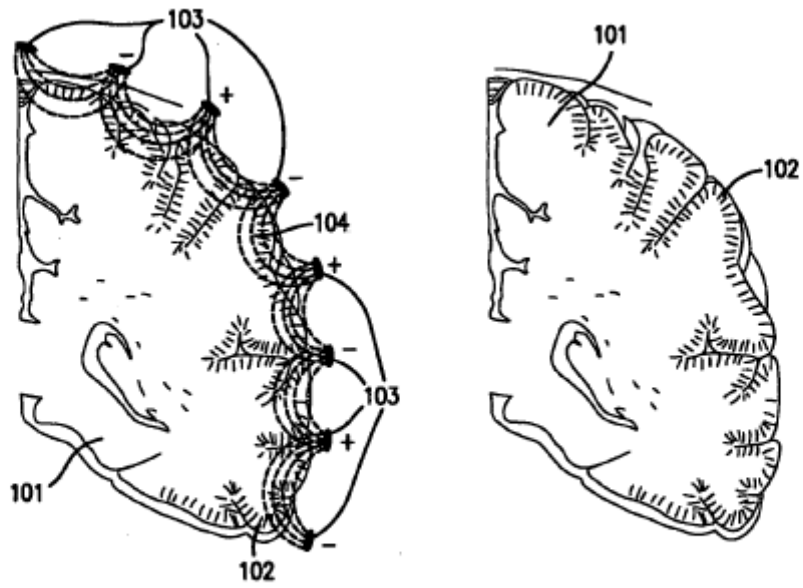
Intercambio de datos controlado por radio

40 Se da a conocer que los electrodos, las derivaciones y la fuente de alimentación, que puede ser un paquete de  
 baterías y una unidad de control, se implantan, y las instrucciones de estimulación se envían mediante señales de  
 radio a la unidad de control. Las instrucciones de estimulación proporcionan al sistema implantado información sobre  
 la estimulación de qué electrodos con qué parámetros de estimulación (corriente, tensión, ciclo de trabajo,  
 45 frecuencia) debe realizarse.

50 Tal como se indicó anteriormente, la presente invención se refiere a dispositivos médicos para el tratamiento de  
 trastornos neurológicos y nerviosos mediante estimulación eléctrica según la reivindicación independiente 1. La  
 presente invención no debe considerarse limitada a las realizaciones particulares descritas anteriormente, sino que  
 más bien debe entenderse que cubre todos los aspectos de la invención tal como se expone de manera justa en las  
 reivindicaciones adjuntas. Diversas modificaciones, procedimientos equivalentes, así como numerosas estructuras a  
 las que puede ser aplicable la presente invención resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica a la  
 que se refiere la presente invención tras revisar la presente memoria descriptiva. Se pretende que las  
 reivindicaciones cubran tales modificaciones.

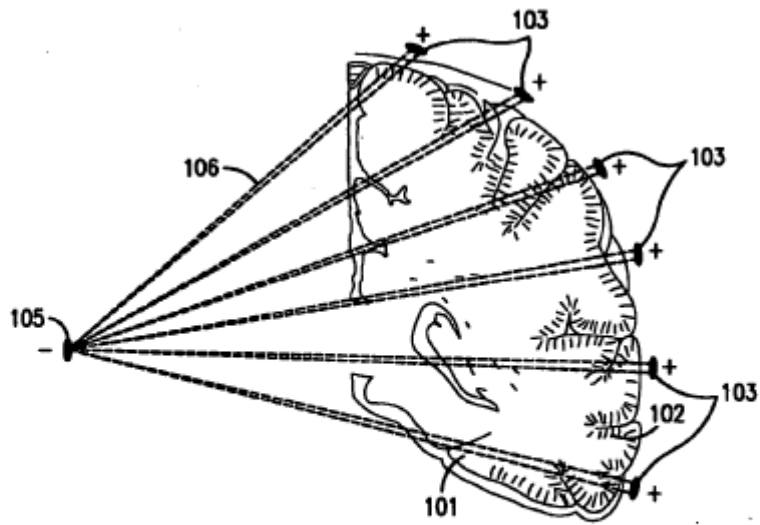
**REIVINDICACIONES**

1. Sistema (400) para el tratamiento de trastorno neurológico en un paciente, que comprende:
- 5 una pluralidad de electrodos (406) de disco dispuestos en una matriz adaptada para su colocación fuera del cráneo pero debajo de la piel (bajo el cuero cabelludo, subgaleal o subpericraneal), dentro de la piel, encima de la piel o dentro o encima del pelo de un paciente para captar la actividad eléctrica cerebral del paciente;
- 10 una fuente de alimentación;
- un módulo (401) de control operativamente acoplado a la fuente de alimentación y que incluye un subsistema (407) de conmutación que acopla operativamente el módulo de control a la pluralidad de electrodos;
- 15 el subsistema (407) de conmutación está configurado para seleccionar electrodos de la pluralidad de electrodos para conmutar electrodos seleccionados entre patrones primero y segundo alrededor del cerebro del paciente sin alterar la colocación de la pluralidad de electrodos; y
- 20 e incluyendo el módulo de control además un subsistema (403) de análisis para analizar la actividad eléctrica captada por los electrodos seleccionados,
- en el que el módulo de control comprende además un subsistema (413) de estimulación operativamente controlado por el módulo de control para suministrar una estimulación eléctrica al interior del cerebro del paciente a través de los electrodos seleccionados,
- 25 en el que los patrones seleccionados forman electrodos de direccionamiento en forma de electrodos de Laplace o electrodos de anillos concéntricos.
- 30 2. Sistema según la reivindicación 1, en el que el módulo de control comprende además un subsistema de localización para localizar la fuente de la actividad eléctrica.
3. Sistema según la reivindicación 1, en el que el módulo de control incluye además un subsistema de direccionamiento para dirigir la estimulación eléctrica para suministrar al interior de una zona seleccionada del cerebro.
- 35 4. Sistema según la reivindicación 3, en el que el subsistema de estimulación responde al subsistema de direccionamiento para suministrar estimulación eléctrica dirigida al interior de una zona seleccionada del cerebro.
- 40 5. Sistema según la reivindicación 1, en el que la pluralidad de electrodos de disco se ubican debajo del cuero cabelludo del paciente.



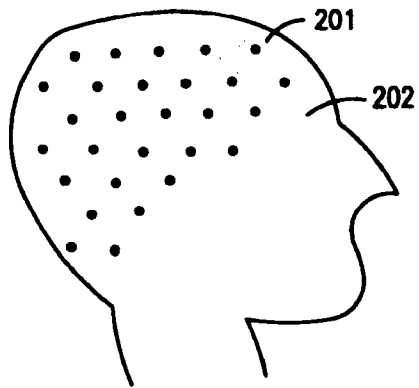
**FIG. 1A**

**FIG. 1B**

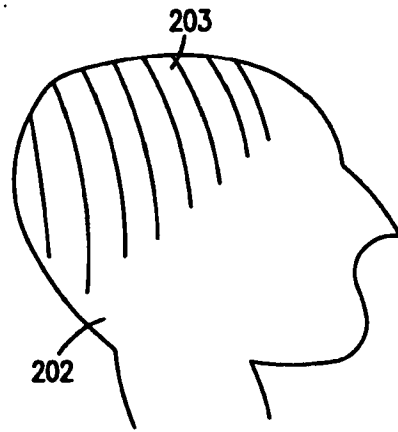


**FIG. 1C**



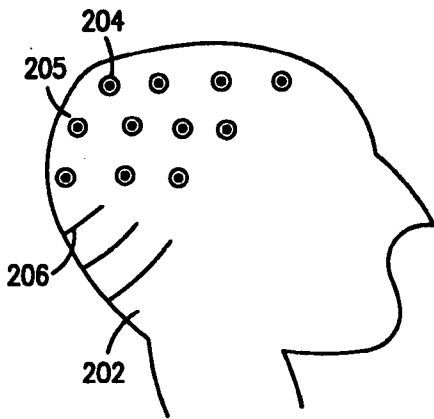


**FIG. 2A**



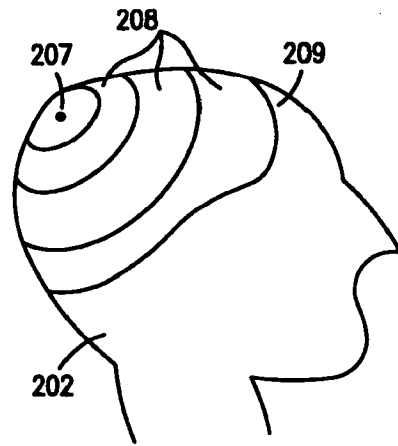
DERECHA

**FIG. 2B**



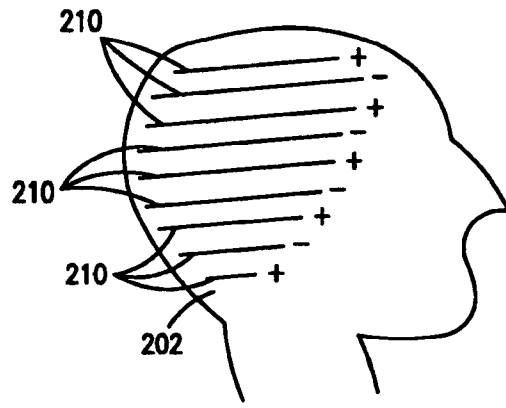
DERECHA

**FIG. 2C**



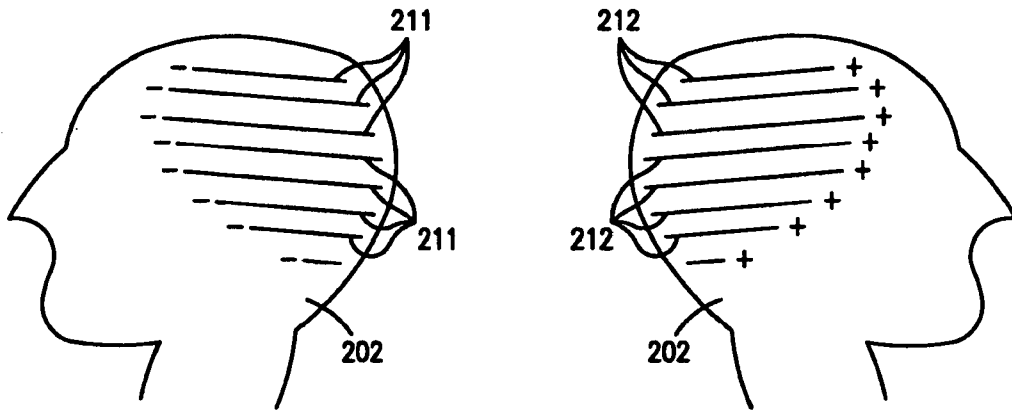
DERECHA

**FIG. 2D**



DERECHA

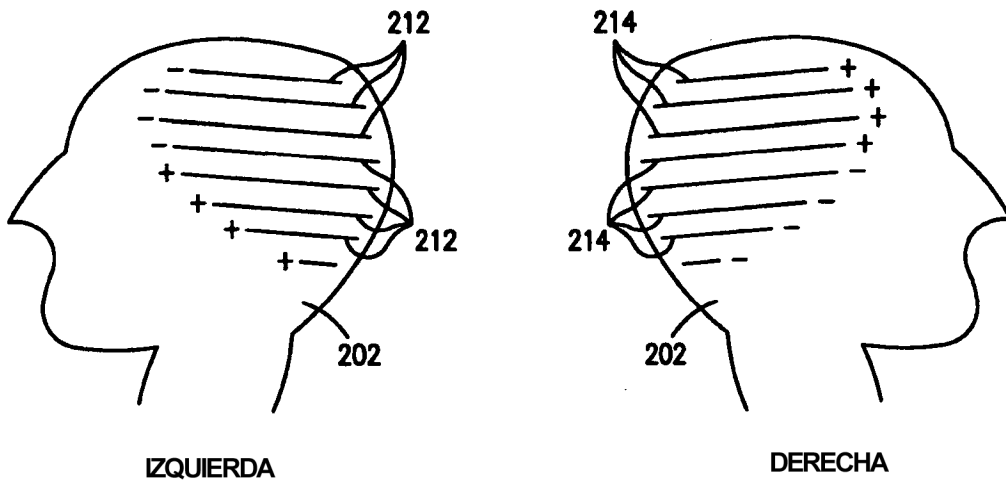
**FIG. 2E**



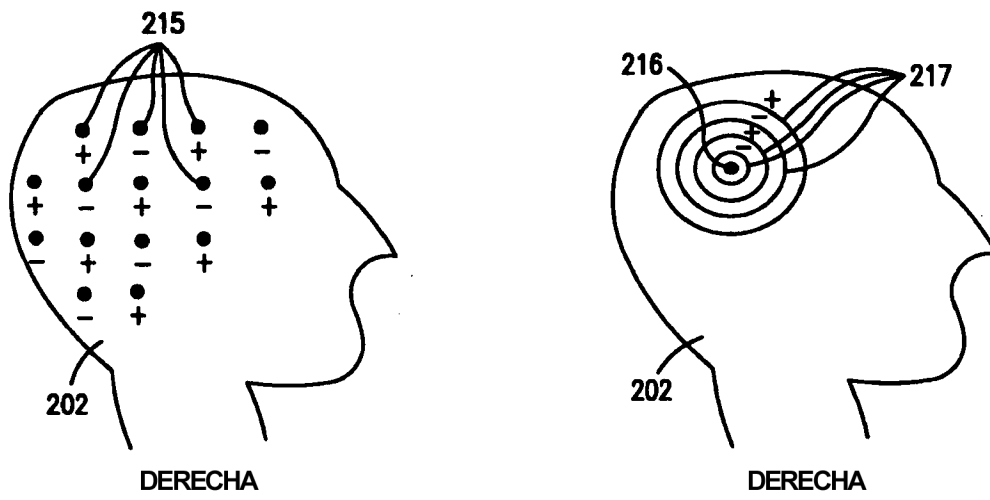
IZQUIERDA

DERECHA

**FIG. 2F**

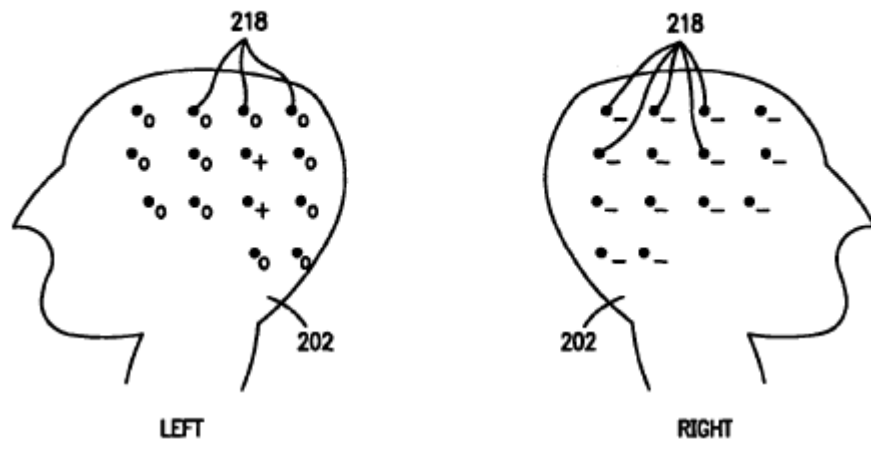


**FIG. 2G**

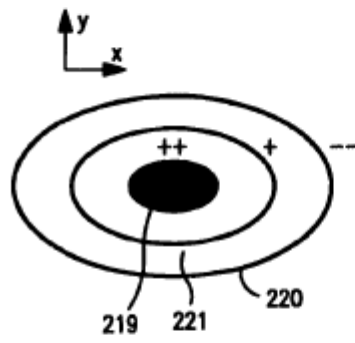


**FIG. 2H**

**FIG. 2I**



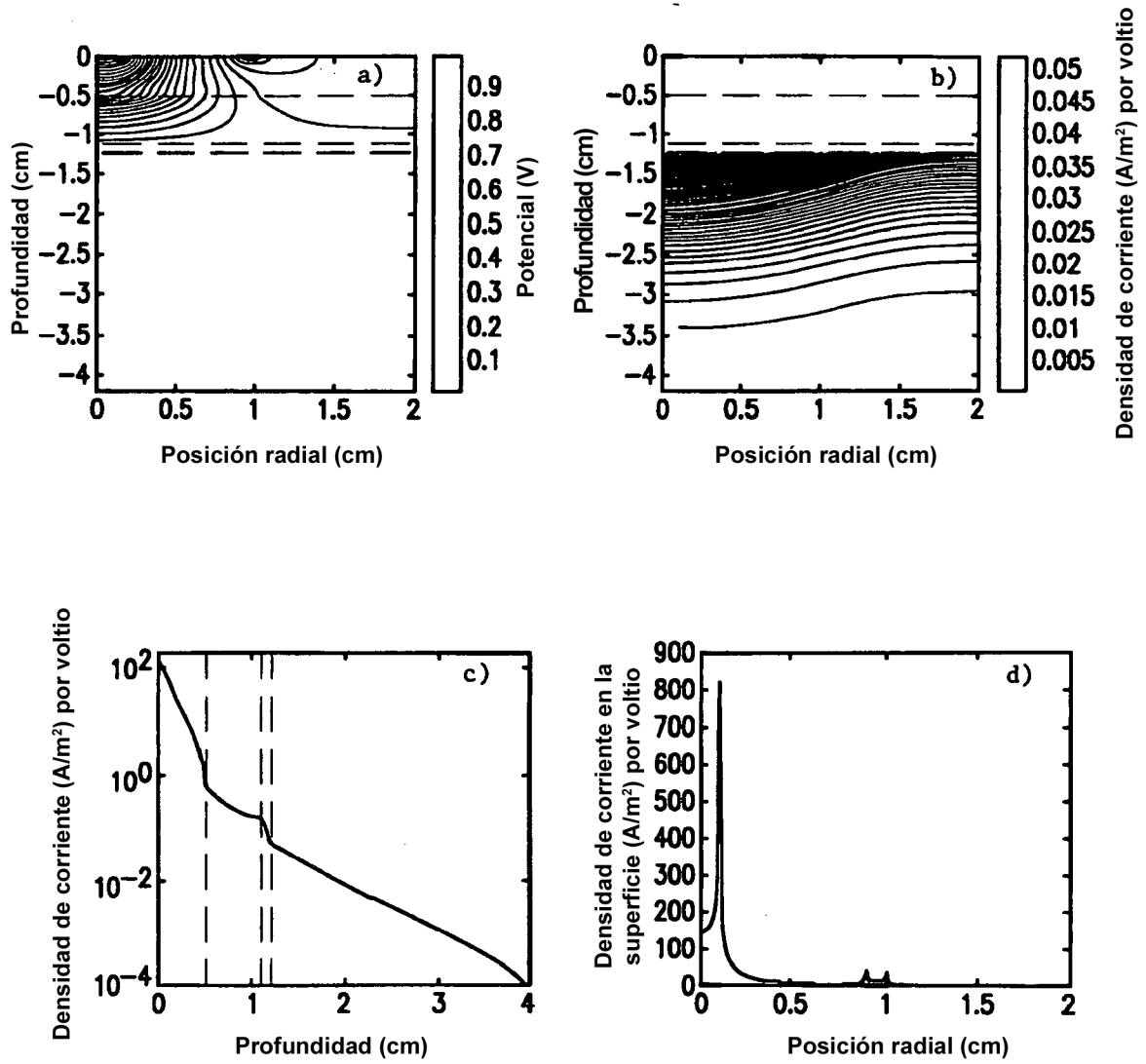
**FIG. 2J**



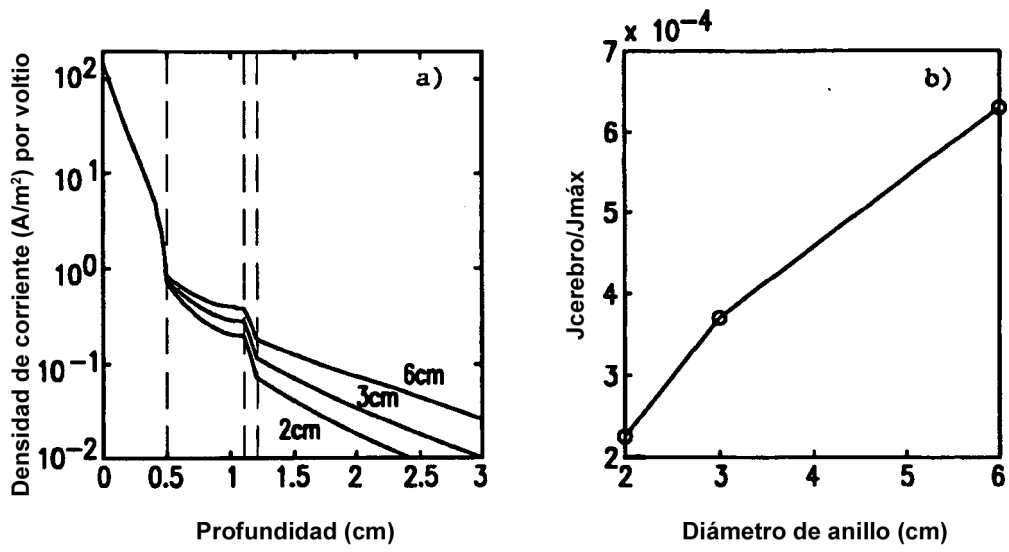
**FIG. 2K**



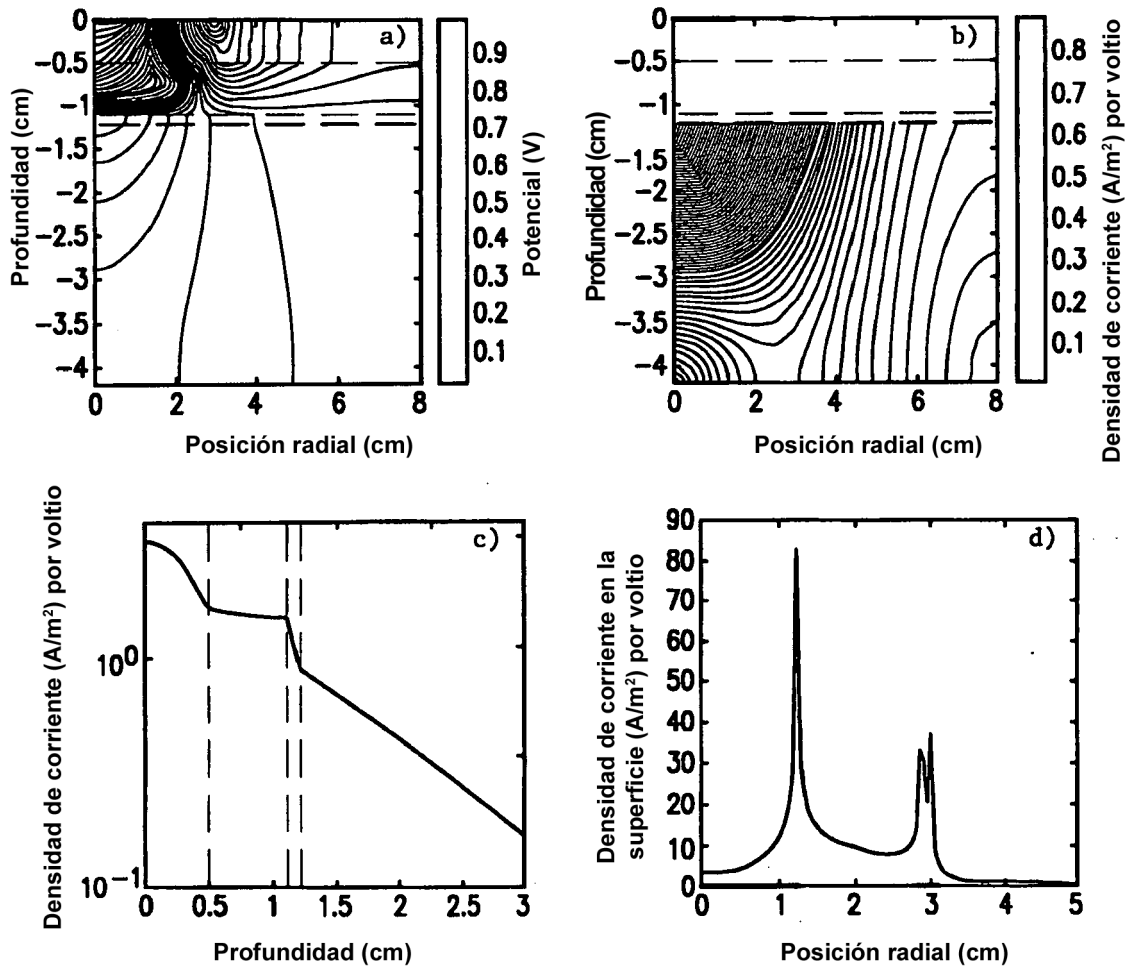
**FIG. 2L**



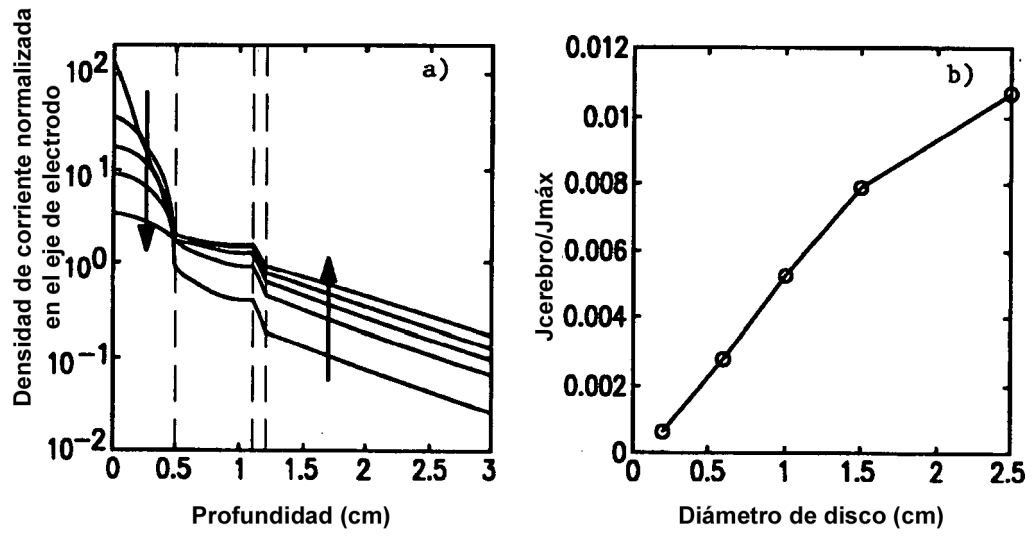
**FIG. 3A**



**FIG. 3B**

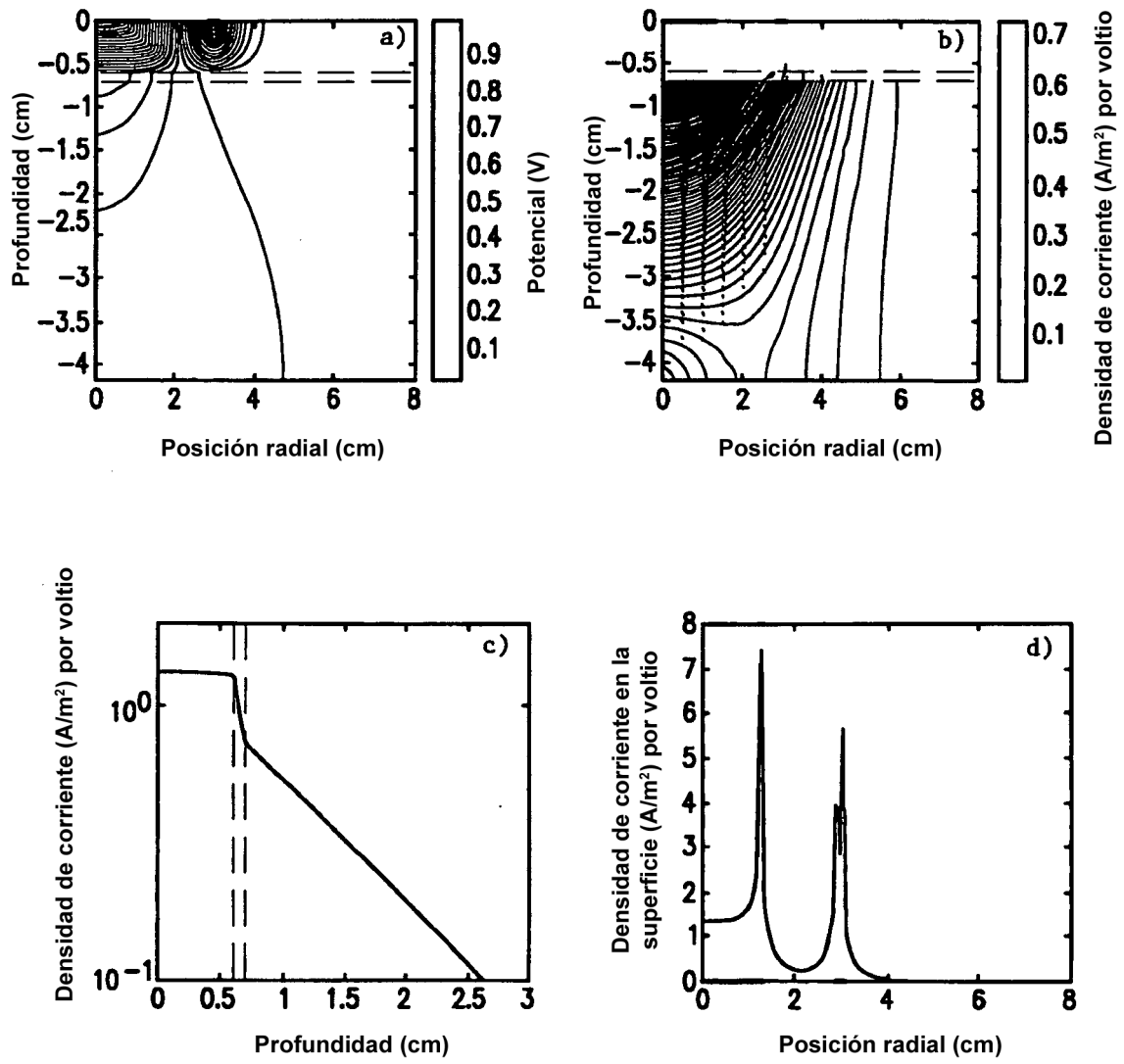


**FIG. 3C**



**FIG. 3D**





**FIG. 3E**

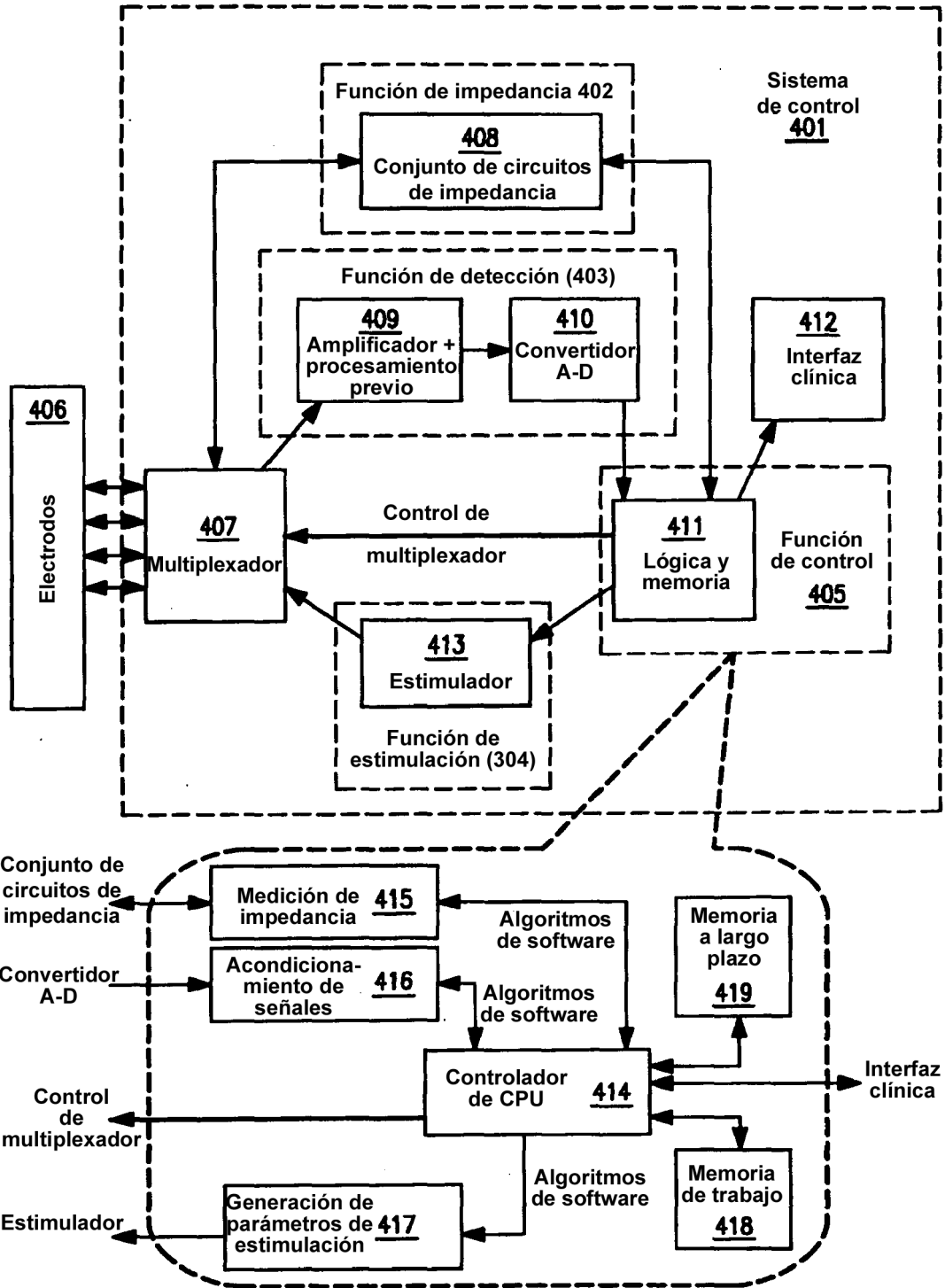


FIG. 4A

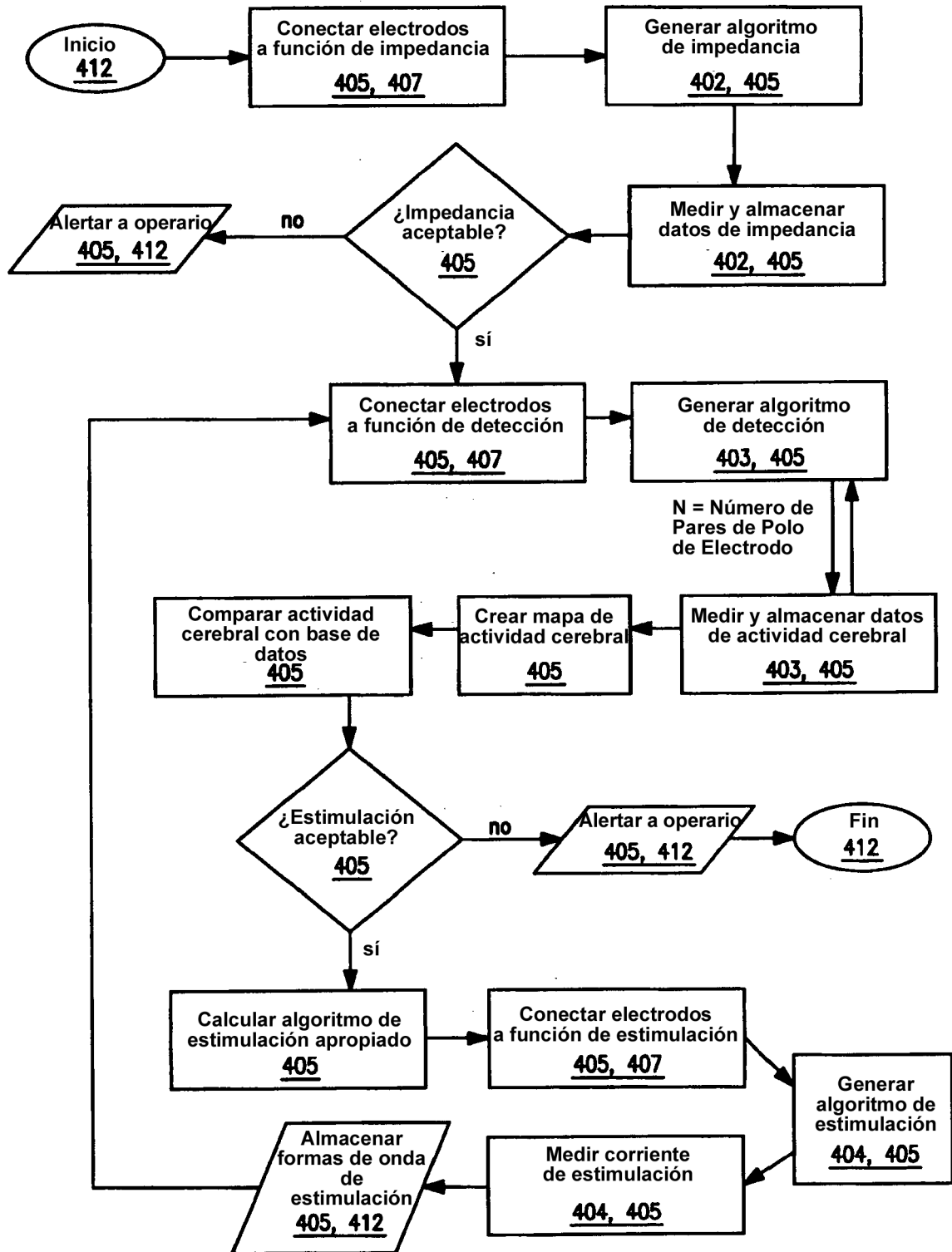
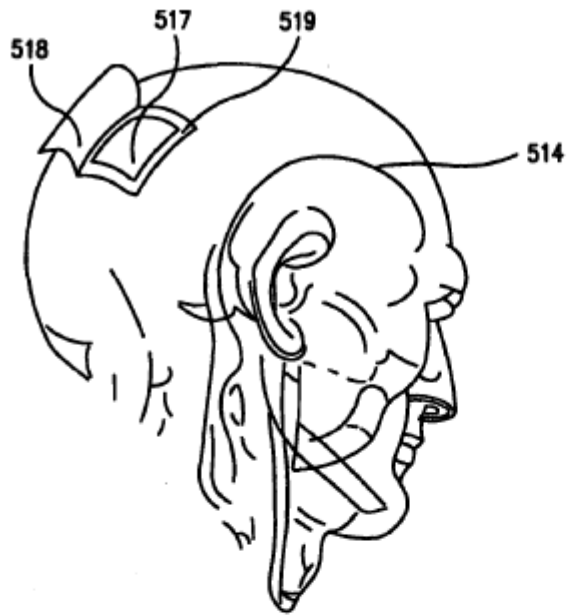
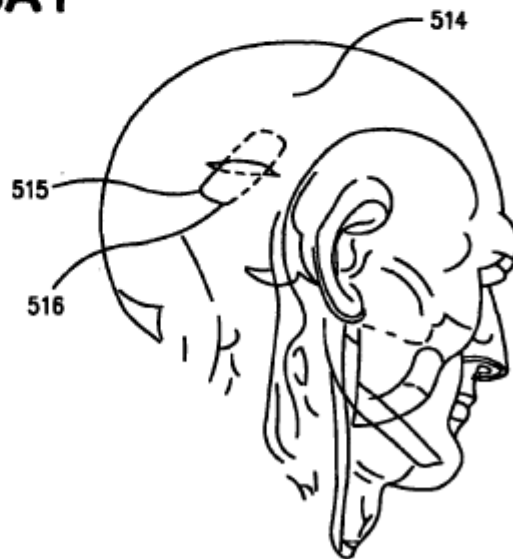


FIG. 4B



**FIG. 5A1**



**FIG. 5A2**

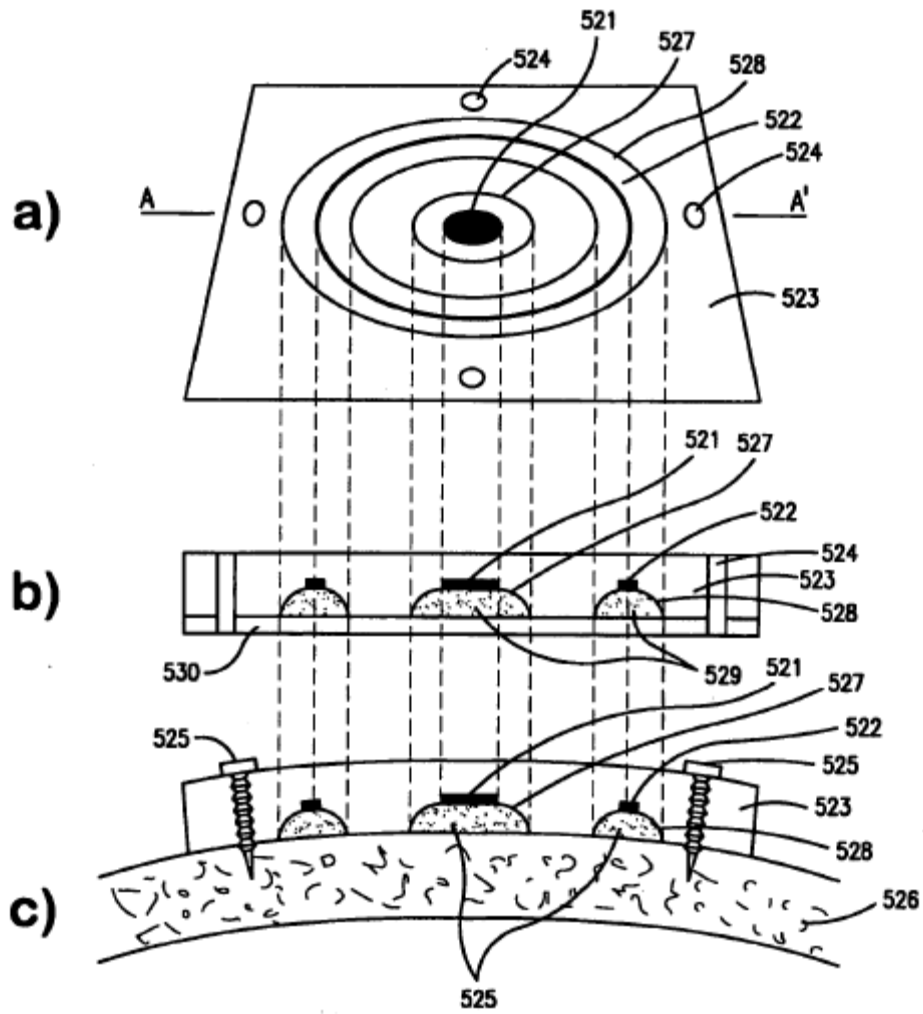
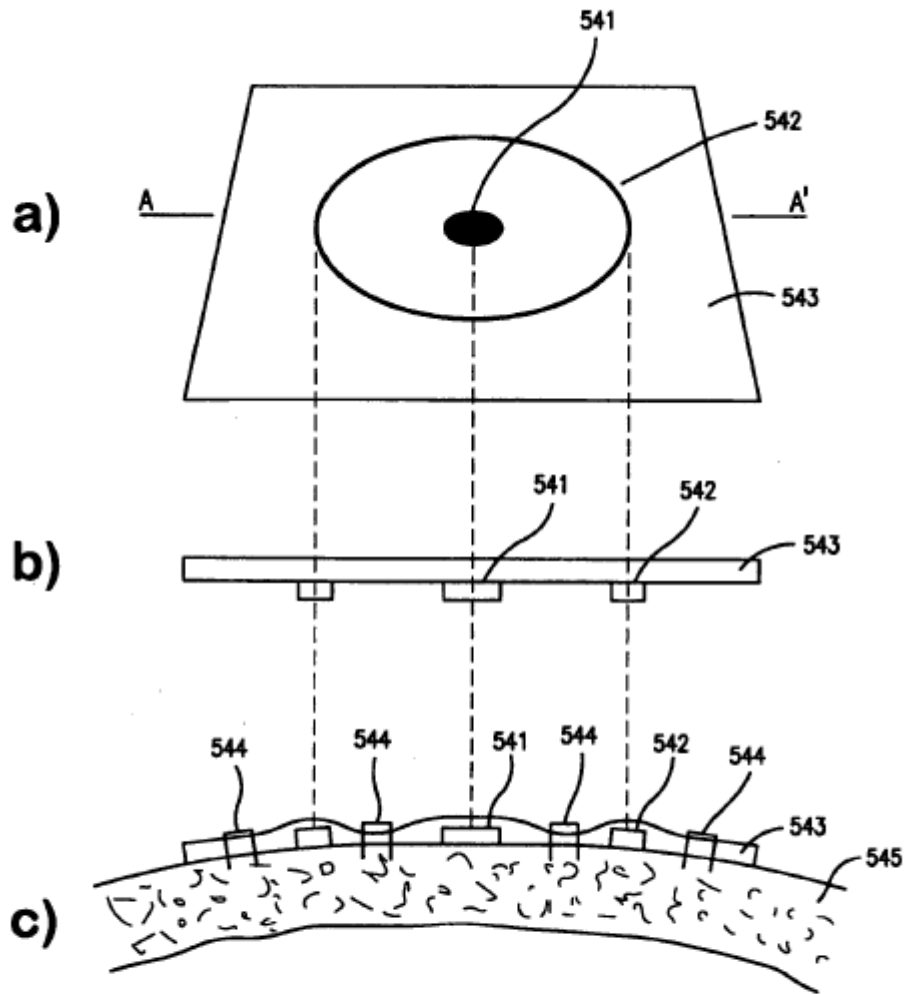
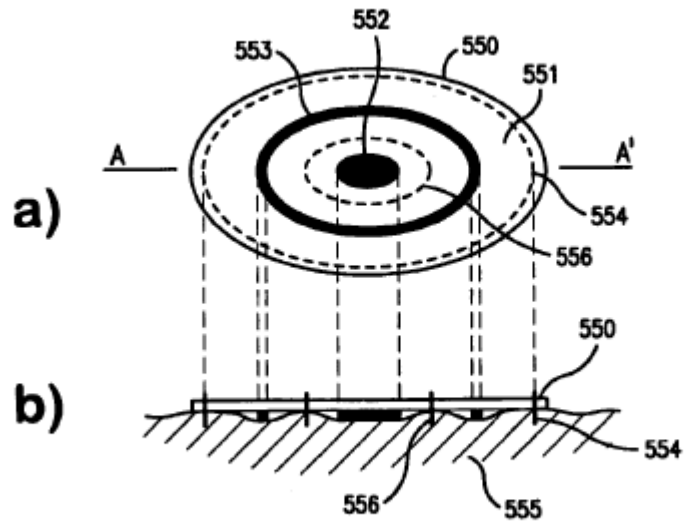


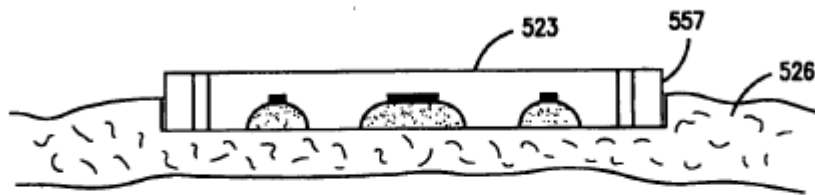
FIG. 5B



**FIG. 5C**



**FIG. 5D**



**FIG. 5E**

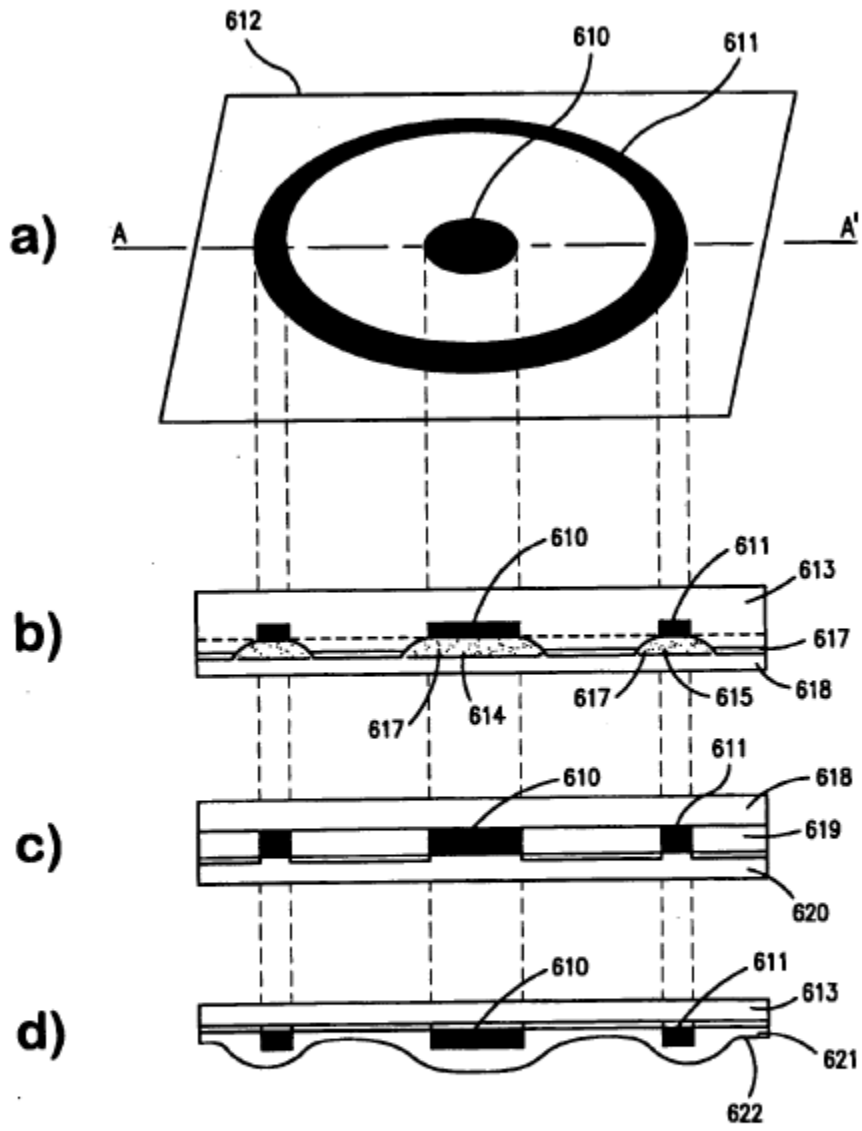
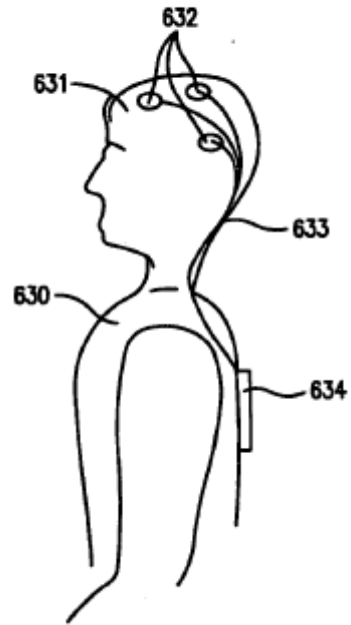
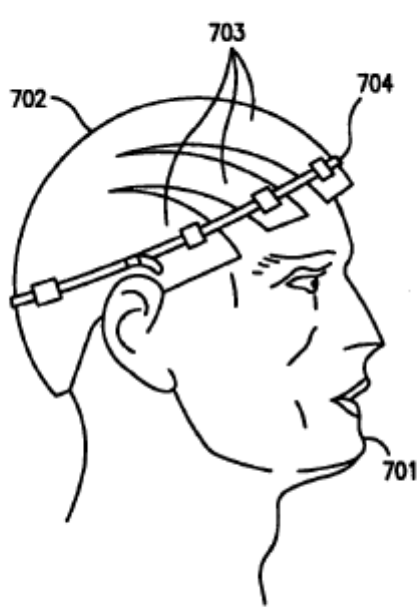


FIG. 6A

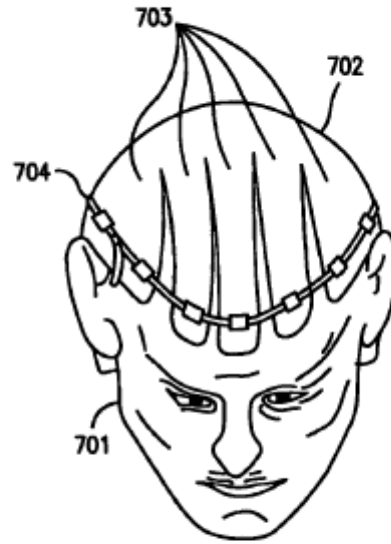




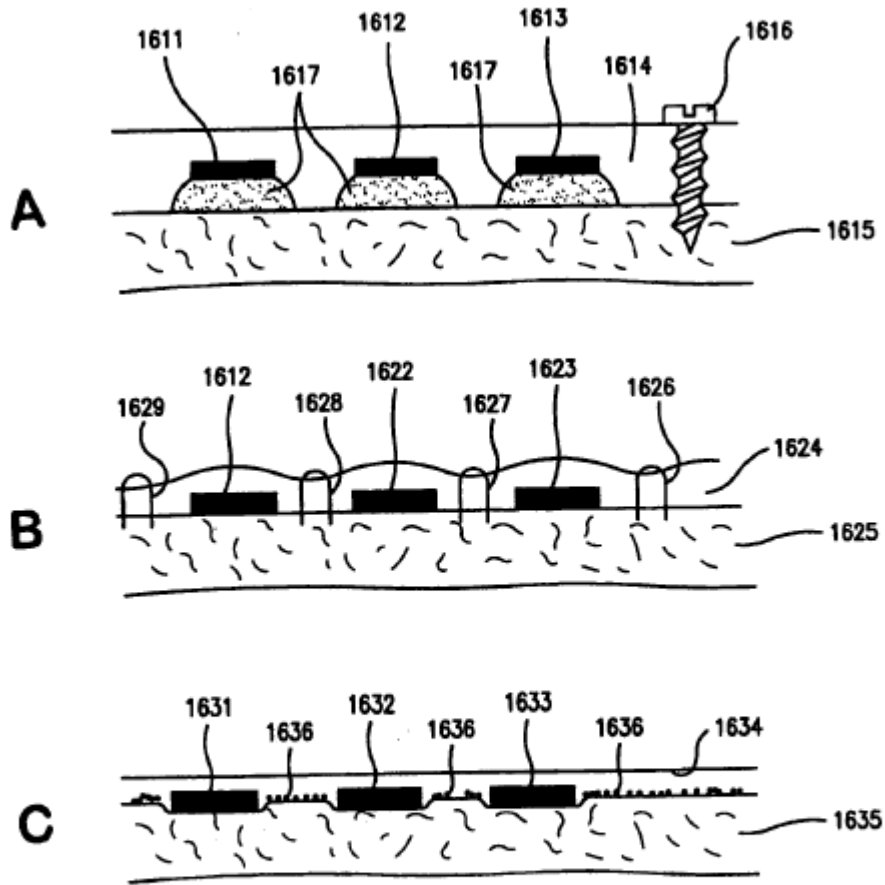
**FIG. 6B**



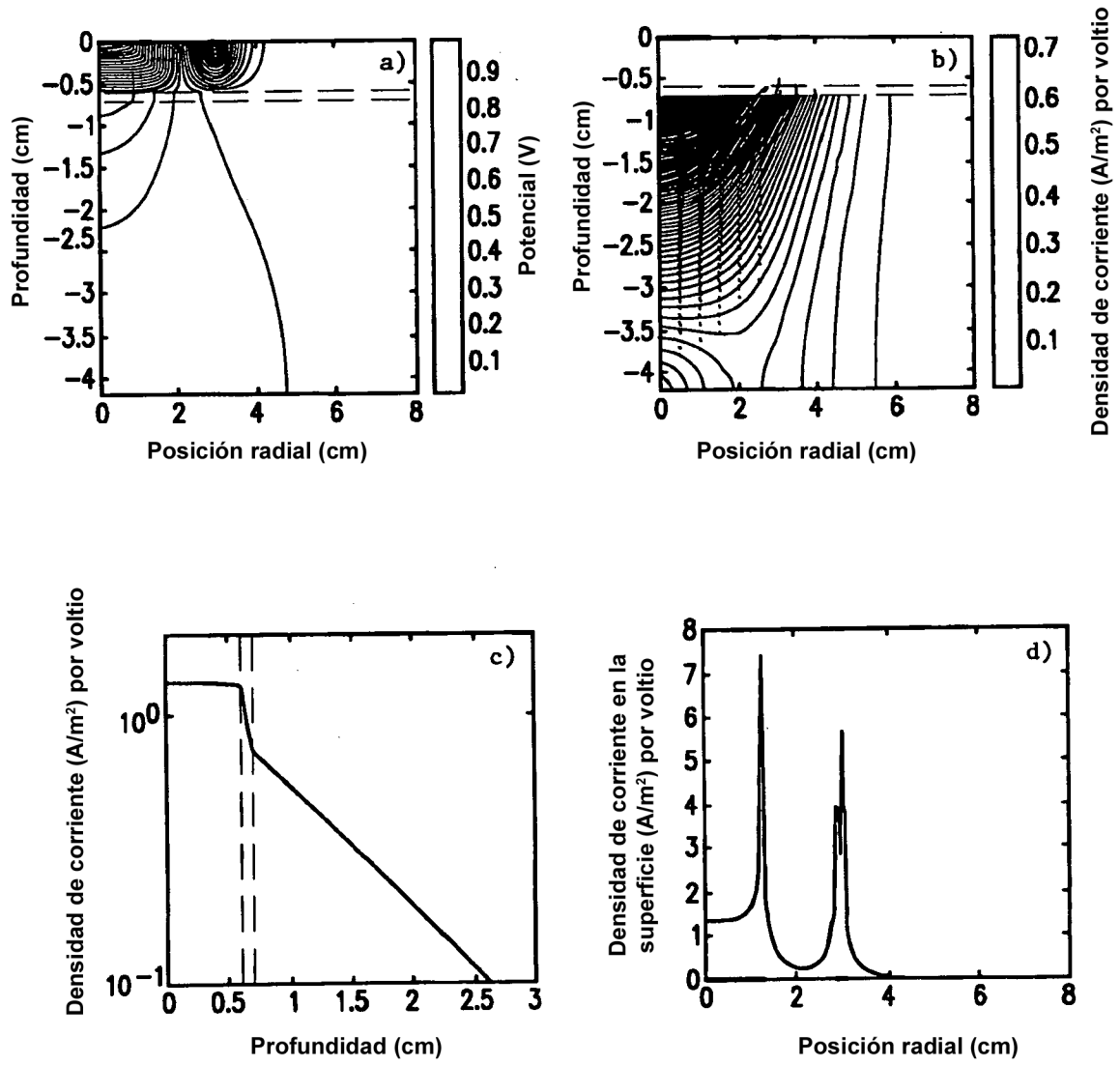
**FIG. 7A**



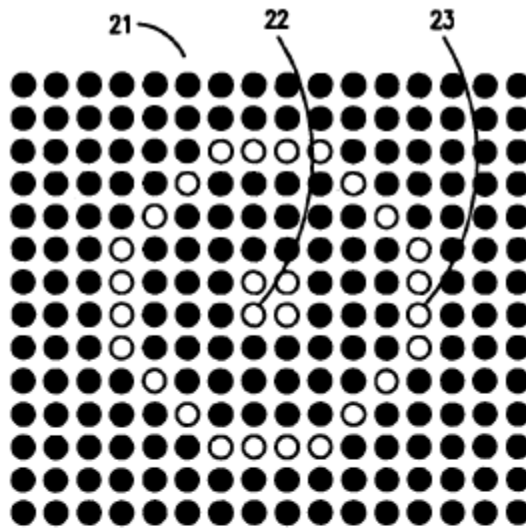
**FIG. 7B**



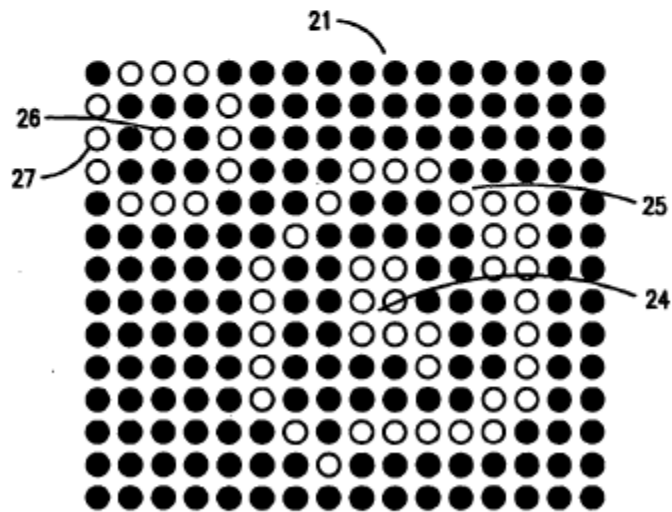
**FIG. 8**



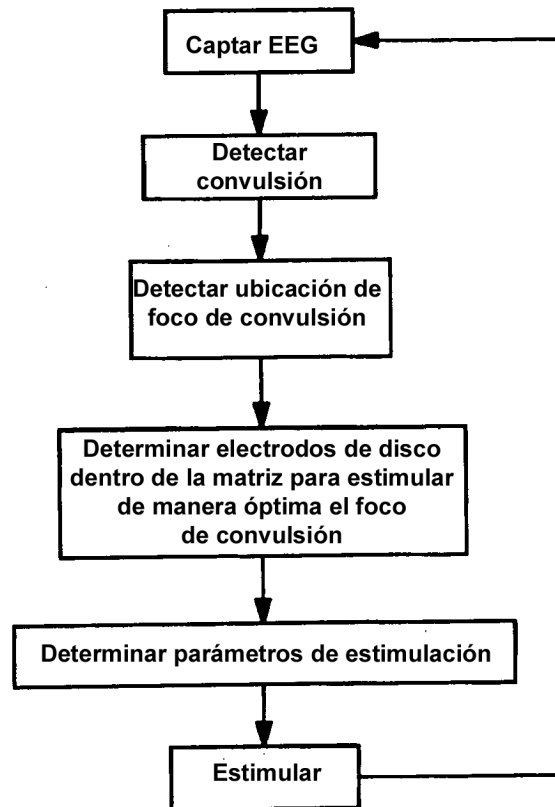
**FIG. 9**



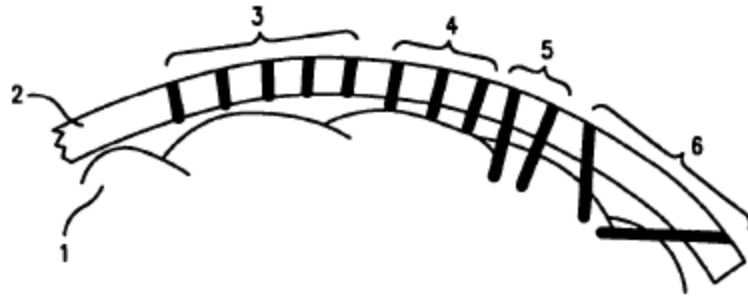
**FIG. 10A**



**FIG. 10B**



**FIG. 11**



**FIG. 12**