

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 156**

51 Int. Cl.:

**A61N 1/36** (2006.01)

**A61B 5/04** (2006.01)

**A61B 5/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.05.2012 PCT/AU2012/000511**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO12155183**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2012 E 12785669 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 2707096**

54 Título: **Aparato para la medición de la respuesta neural**

30 Prioridad:

**13.05.2011 AU 2011901817**

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

**18.12.2018**

73 Titular/es:

**SALUDA MEDICAL PTY LIMITED (100.0%)  
Level 1 407 Pacific Highway  
Artarmon, NSW 2064, AU**

72 Inventor/es:

**PARKER, JOHN LOUIS;  
SINGLE, PETER SCOTT VALLACK y  
KARANTONIS, DEAN MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**CAMPello ESTEBARANZ, Reyes**

ES 2 694 156 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Aparato para la medición de la respuesta neural

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a la medición de una respuesta neural a un estímulo, y en particular se refiere a la medición de un potencial de acción compuesto usando uno o más electrodos implantados proximales a la vía neural.

10 Antecedentes de la invención

La neuromodulación se usa para tratar una diversidad de trastornos incluyendo dolor crónico, enfermedad de Parkinson y migraña. Un sistema de neuromodulación aplica un pulso eléctrico al tejido para generar un efecto terapéutico. Cuando se usa para aliviar el dolor crónico, el pulso eléctrico se aplica a la columna dorsal (DC) de la médula espinal o al ganglio de la raíz dorsal (DRG). Tal sistema comprende típicamente un generador de impulsos eléctricos implantado y una fuente de energía tal como una batería que puede ser recargable mediante transferencia inductiva transcutánea. Una matriz de electrodos está conectada al generador de impulsos, y se coloca en el espacio epidural dorsal sobre la columna dorsal. Un pulso eléctrico aplicado a la columna dorsal por un electrodo provoca la despolarización de las neuronas y la generación de potenciales de acción de propagación. Las fibras que se estimulan de esta manera inhiben la transmisión del dolor desde ese segmento en la médula espinal al cerebro.

Si bien el efecto clínico de la estimulación de la médula espinal (SCS) está bien establecido, los mecanismos precisos implicados son poco conocidos. La DC es el objetivo de la estimulación eléctrica, ya que contiene las fibras A $\beta$  de interés. Las fibras A $\beta$  median las sensaciones de tacto, vibración y presión de la piel. La opinión predominante es que SCS estimula solo un pequeño número de fibras A $\beta$  en la DC. Se cree que los mecanismos de alivio del dolor de la SCS incluyen la actividad antidrómica provocada de las fibras A $\beta$  que tienen un efecto inhibitorio, y la actividad ortodrómica provocada de las fibras A $\beta$  que desempeña un papel en la supresión del dolor. También se cree que la SCS recluta fibras nerviosas A $\beta$  principalmente en la DC, con propagación antidrómica de la respuesta provocada desde la DC a la asta dorsal que se piensa hace una sinapsis con las neuronas de amplio rango dinámico de manera inhibitoria.

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

Los potenciales de acción generados entre un gran número de fibras se suman para formar un potencial de acción compuesto (CAP). El CAP es la suma de respuestas de un gran número de potenciales de acción de fibra única. El CAP registrado es el resultado de un gran número de diferentes fibras despolarizantes. La velocidad de propagación está determinada en gran medida por el diámetro de la fibra y para las fibras mielinizadas grandes que se encuentran en la zona de entrada de la raíz dorsal (DREZ) y en la columna dorsal cercana, la velocidad puede ser superior a 60 ms<sup>-1</sup>. El CAP generado a partir de la activación de un grupo de fibras similares se mide como un potencial de pico positivo P1, después un pico negativo N1 seguido de un segundo pico positivo P2. Esto es causado por la región de activación que pasa por el electrodo de registro a medida que los potenciales de acción se propagan a lo largo de las fibras individuales.

Para comprender mejor los efectos de la neuromodulación y/u otros estímulos neurales, es deseable registrar un CAP resultante del estímulo. Sin embargo, esto puede ser una tarea difícil ya que una señal de CAP observada tendrá típicamente una amplitud máxima en el rango de microvoltios, mientras que un estímulo aplicado para provocar el CAP es típicamente de varios voltios. El artefacto de los electrodos normalmente da como resultado el estímulo, y se manifiesta como una salida en decadencia de varios milivoltios a lo largo del tiempo en que tiene lugar el CAP, lo que representa un obstáculo significativo para aislar el CAP de interés. Algunos neuromoduladores utilizan pulsos monofásicos y tienen condensadores para garantizar que no haya flujo de DC al tejido. En un diseño de este tipo, la corriente fluye a través de los electrodos en todo momento, ya sea una corriente de estimulación o una corriente de equilibrio, lo que dificulta los intentos de medición del potencial de la médula espinal (SCP). Además, los polos de filtro de paso alto en la circuitería de medición generan un aumento de artefactos eléctricos con pulsos monofásicos. El condensador recupera la carga a la tasa más alta inmediatamente después del estímulo, causando de forma no deseable el mayor artefacto al mismo tiempo que se produce la respuesta provocada.

Para resolver un SCP de 10  $\mu\text{V}$  con una resolución de 1  $\mu\text{V}$  en presencia de un estímulo de 5 V de entrada, por ejemplo, se requiere un amplificador con un rango dinámico de 134 dB, lo que no es práctico en los sistemas de implantes. Como la respuesta neural puede ser contemporánea con el estímulo y/o el artefacto del estímulo, las mediciones de CAP presentan un desafío difícil para el diseño del amplificador. En la práctica, muchos aspectos no ideales de un circuito conducen a artefactos, y como estos en su mayoría tienen una apariencia exponencial en decadencia que puede ser de polaridad positiva o negativa, su identificación y eliminación pueden ser laboriosas.

Se han propuesto varios enfoques para registrar un CAP. King (Patente de Estados Unidos N.º 5.913.882) mide el potencial de la médula espinal (SCP) utilizando electrodos que están separados físicamente del lugar del estímulo. Para evitar la saturación del amplificador durante el periodo de artefacto de estímulo, el registro comienza al menos 1 - 2,5 ms después del estímulo. A velocidades típicas de conducción neural, esto requiere que los electrodos de medición estén separados en torno a 10 cm o más del lugar del estímulo, lo cual no es deseable, ya que la medición necesariamente se realiza entonces en un segmento espinal diferente y puede tener una amplitud reducida.

Nygaard (Patente de Estados Unidos N.º 5.785.651) mide el CAP provocado sobre un nervio auditivo en la cóclea y tiene el objetivo de abordar los artefactos mediante una secuencia que comprende: (1) equilibrar los electrodos cortocircuitando electrodos de estímulo y un electrodo de detección entre sí; (2) aplicar un estímulo a través de los electrodos de estímulo, estando el electrodo de detección en circuito abierto tanto desde los electrodos de estímulo como desde la circuitería de medición; (3) un retardo, en el cual los electrodos de estímulo se conmutan a circuito abierto y el electrodo de detección permanece en circuito abierto; y (4) medir, conmutando el electrodo de detección a la circuitería de medición. Nygaard también indica un método para anular el amplificador después del estímulo. Esto establece un punto de polarización para el amplificador durante el periodo posterior al estímulo, cuando el electrodo no está en equilibrio. Dado que el punto de polarización se restablece en cada ciclo, es susceptible al ruido. El amplificador de medición de Nygaard es un diferenciador durante la fase de anulación que lo hace susceptible a la captación de ruido y transitorios de entrada cuando se usa un amplificador no ideal con ganancia finita y ancho de banda para la implementación.

Daly (Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 2007/0225767) utiliza un estímulo bifásico más un estímulo "compensatorio" de tercera fase que se refina mediante retroalimentación para contrarrestar el artefacto del estímulo. En cuanto a Nygaard, el enfoque de Daly es la cóclea. La secuencia de medición de Daly comprende (1) una fase inactiva en la que los estímulos y los electrodos de detección se cambian a  $V_{dd}$ , (2) aplicar el estímulo y luego la fase compensatoria, mientras que los electrodos de detección están en circuito abierto tanto desde los electrodos de estímulo como desde la circuitería de medición; (3) una fase de ajuste de carga de aproximadamente 1  $\mu\text{s}$  en la que los electrodos de estímulo y los electrodos de detección están cortocircuitados en  $V_{dd}$ , y (4) medición, con electrodos de estímulo en circuito abierto desde  $V_{dd}$  y desde la fuente de corriente, y con electrodos de detección conmutados a la circuitería de medición. Sin embargo, un periodo de ajuste de carga de 1  $\mu\text{s}$  es demasiado corto para el equilibrio de los electrodos que típicamente tienen una constante de tiempo de aproximadamente 100  $\mu\text{s}$ .

El documento WO 2004/021885 describe un método y un dispositivo para medir una respuesta neural provocada que comprende un sensor para obtener una señal detectada que representa la respuesta neural provocada, un amplificador de alta ganancia que tiene una entrada de señal para recibir la señal detectada y que tiene una entrada de referencia, y medios para alterar o establecer una tensión de referencia en la entrada de referencia para evitar que el amplificador se sature con variaciones de la señal detectada.

Además, la conexión de los electrodos de detección a  $V_{dd}$  empuja la carga a los electrodos de detección, lo que exagera el problema a abordar por el circuito diseñado.

Las respuestas provocadas son menos difíciles de detectar cuando aparecen más tarde en el tiempo que el artefacto, o cuando la relación señal-ruido es suficientemente alta. El artefacto a menudo se limita a un tiempo de 1 - 2 ms después del estímulo y, por lo tanto, siempre que la respuesta neural se detecte después de esta ventana de tiempo, se pueden obtener datos. Este es el caso en la monitorización quirúrgica donde hay grandes distancias entre los electrodos de estimulación y de registro, de modo que el tiempo de propagación desde el sitio de estímulo hasta los electrodos de registro exceda 2 ms. Debido a la anatomía única y al acoplamiento más estrecho en la cóclea, los implantes cocleares utilizan corrientes de estimulación pequeñas en relación con las decenas de mA que algunas veces se requieren para la SCS, y por lo tanto, las señales medidas en los sistemas cocleares presentan un artefacto relativamente inferior. Sin embargo, para caracterizar las respuestas de las columnas dorsales, se requieren altas corrientes de estimulación y una estrecha proximidad entre los electrodos, y por lo tanto, el proceso

de medición debe superar el artefacto directamente, en contraste con las técnicas existentes de "monitorización quirúrgica".

5 Cualquier análisis de documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos o similares que se haya incluido en la presente memoria descriptiva es únicamente para el propósito de proporcionar un contexto para la presente invención. No debe interpretarse como una admisión de que alguno o todos estos asuntos forman parte de la base de la técnica anterior, o eran de conocimiento general común en el campo relevante para la presente invención tal como existía antes de la fecha de prioridad de cada reivindicación de esta solicitud.

10 A lo largo de esta memoria descriptiva, se entenderá que la palabra "comprender", o las variaciones tales como "comprende" o "que comprende", implican la inclusión de un elemento, entero o etapa indicado, o grupo de elementos, enteros o etapas, pero no la exclusión de algún otro elemento, entero o etapa, o grupo de elementos, enteros o etapas.

#### 15 Resumen de la invención

Esta divulgación proporciona un método para medir una respuesta neural a un estímulo, sin embargo, este y otros métodos divulgados en el presente documento no forman parte de la invención.

20 De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo implantable para medir una respuesta neural a un estímulo, comprendiendo el dispositivo:

una pluralidad de electrodos que incluyen uno o más electrodos de estímulo nominal y uno o más electrodos de sentido nominal;

25 una fuente de estímulo para proporcionar un estímulo a administrar desde uno o más electrodos de estímulo al tejido neural;

circuitería de medición para amplificar una señal neural detectada en uno o más electrodos de detección; y

una unidad de control configurada para controlar la aplicación de un estímulo al tejido neural y la medición de una respuesta neural provocada, estando la unidad de control configurada para ajustar la circuitería de

30 medición antes de un estímulo conectando el o cada electrodo de detección a la circuitería de medición para permitir que la circuitería de medición se ajuste hacia un estado estable bioeléctricamente definido, estando la unidad de control además configurada para recuperar la carga en los electrodos de estímulo cortocircuitando los electrodos de estímulo entre sí, estando la unidad de control adicionalmente

configurada para hacer que la fuente de estímulo aplique un estímulo eléctrico desde los electrodos de estímulo al tejido neural mientras se mantiene el o cada electrodo de detección desconectado de la

35 circuitería de medición, estando la unidad de control además configurada para imponer un retardo durante el cual los electrodos de estímulo están en circuito abierto y el electrodo de detección está desconectado de la circuitería de medición y de los electrodos de estímulo, y estando la unidad de control configurada

además para medir una señal de respuesta neural presente en el electrodo de detección conectando el o

40 cada electrodo de detección a la circuitería de medición después del retardo.

Debe entenderse en el presente documento que la circuitería abierta de un electrodo implica asegurar que el electrodo esté desconectado de otros electrodos, la fuente de estímulo, la circuitería de medición y de los carriles de

45 tensión. Asegurarse de que el electrodo de detección esté desconectado de los electrodos de estímulo durante el periodo de retardo evita la transferencia de carga sobre el electrodo o electrodos de detección y el artefacto asociado. La presente invención reconoce que la conexión de los electrodos de detección a los electrodos de

estímulo durante un periodo de retardo posterior al estímulo puede dar lugar de forma no deseable a dicha transferencia de carga y un artefacto asociado, particularmente si el retardo es corto en relación con la constante de

50 tiempo de los electrodos de estímulo, siendo este último típicamente de aproximadamente 100  $\mu$ s. El electrodo de detección preferiblemente está en circuito abierto durante el retardo posterior al estímulo para desconectarse de

todos los demás electrodos de la matriz, para evitar dicha transferencia de carga al electrodo de detección desde otros electrodos sin estímulo. En particular, con respecto al caso de la medición de la respuesta de la médula

55 espinal, la presente invención reconoce que en la médula espinal, los electrodos de estimulación nunca pueden alcanzar el equilibrio a las tasas de estimulación usadas para el dolor crónico, de modo que conectarlos a los

electrodos de estimulación en cualquier momento aumentará el artefacto. Esta falta de equilibrio se debe a la naturaleza de la capa de Helmholtz que causa una variación de polo fraccional en la impedancia del electrodo con la

frecuencia, con constantes de tiempo tan largas como decenas de milisegundos.

La presente invención reconoce que es beneficioso proporcionar un ajuste previo al estímulo de la circuitería de

medición hacia un estado estable definido bioeléctricamente. Esto asegura que la recuperación de la carga tenga lugar en la fase de ajuste antes del estímulo y no durante o inmediatamente después del estímulo y, por lo tanto, no da lugar a artefactos durante o inmediatamente después del estímulo. Por lo tanto, la presente invención captura el estado estable bioeléctricamente definido como tensión del punto de referencia al final del ciclo de medición, cuando el sistema está en su estado más estable. El sistema amplifica entonces la diferencia entre la tensión capturada y la tensión del punto de referencia. Cuando se realizan ciclos de medición repetidos, la presente invención permite además que el amplificador de medición acumule un punto de polarización a lo largo de múltiples ciclos en lugar de reajustar el punto de polarización cada ciclo. El periodo de ajuste es preferiblemente lo suficientemente largo para permitir que los electrodos y la circuitería alcancen un equilibrio, y por ejemplo, el periodo de ajuste puede ser de aproximadamente 1 ms o más, según lo permita una tasa de estímulo. Por ejemplo, si los estímulos terapéuticos se aplican a una columna dorsal a aproximadamente 100 Hz y no dan lugar a una respuesta neuronal lenta, entonces, después de los aproximadamente 2 ms de duración de una respuesta rápida provocada, estarán disponibles hasta aproximadamente 8 ms para el periodo de establecimiento. Sin embargo, éste generalmente es más largo que el requerido y el periodo de establecimiento puede ser sustancialmente menor de 8 ms.

El retardo puede estar en el intervalo de sustancialmente cero a 1 ms, y por ejemplo, puede ser de aproximadamente 0,3 ms. Dichas realizaciones permiten observar el inicio de la respuesta neural, esto ocurre típicamente aproximadamente 0,3 ms después del estímulo para un electrodo a 3 cm de distancia del sitio del estímulo. En realizaciones en las que un amplificador del circuito de medición tiene un intervalo dinámico muy alto, y/o si se utiliza un electrodo de medición más cercano al electrodo de estímulo, el retardo se puede ajustar en un valor menor, por ejemplo, en el intervalo de 50 - 200  $\mu$ s. El retardo se establece preferiblemente en un valor que asegure que el amplificador de medición no esté saturado y, por lo tanto, funcione de manera lineal en todo momento cuando se conecte sin experimentar recorte, y por ejemplo, se puede implementar un bucle de retroalimentación para determinar un retardo adecuado que evite la saturación del amplificador para un determinado estímulo.

En realizaciones preferidas de la invención, la señal procedente del o cada electrodo de detección se pasa a un circuito de muestreo y retención en la entrada de un amplificador de medición. En tales realizaciones, las mediciones de una respuesta provocada única pueden obtenerse a partir de una pluralidad de electrodos de detección, incluso si la circuitería de medición de cada electrodo está conectada a la unidad de control solamente por un bus de dos cables o similar, como comúnmente se requiere en las matrices de electrodos implantadas.

Adicionalmente o como alternativa, se proporciona preferiblemente un amplificador de búfer o seguidor en algunas realizaciones, entre el electrodo de detección y el amplificador de medición. El búfer está conectado preferiblemente al electrodo de detección sin conmutadores interpuestos, de modo que la alta impedancia inversa del búfer evita eficazmente que los transitorios de conmutación se transmitan al electrodo de detección, evitando así el artefacto que puede surgir sobre el electrodo de detección si se somete a dichos transitorios. El amplificador de búfer también está configurado preferiblemente para proporcionar ganancia de corriente para impulsar un condensador de almacenamiento de un circuito de muestra y retención. Se puede interponer un condensador en serie entre el electrodo de detección y el búfer para evitar la transferencia de DC con el tejido en caso de que el amplificador funcione mal. Este condensador también permite que la tensión de polarización del amplificador se equilibre, ya que la tensión del electrodo puede desviarse durante periodos de tiempo de varias decenas de segundos.

En realizaciones preferidas de la invención, los electrodos de estímulo y detección se seleccionan de una matriz de electrodos implantada. La matriz de electrodos puede comprender, por ejemplo, una matriz lineal de electrodos dispuestos en una sola columna a lo largo de la matriz. Como alternativa, la matriz de electrodos puede comprender una matriz bidimensional que tiene dos o más columnas de electrodos dispuestos a lo largo de la matriz. Preferiblemente, cada electrodo de la matriz de electrodos está dotado de un amplificador de medición asociado, para evitar la necesidad de conmutar el electrodo o electrodos de detección a un amplificador de medición compartido, ya que dicha conmutación puede añadirse al artefacto de medición. Proporcionar un amplificador de medición dedicado para cada electrodo de detección es además ventajoso al permitir obtener registros de múltiples electrodos de detección simultáneamente.

La medición puede ser una medición de un solo extremo obtenida al pasar una señal de un electrodo de un solo electrodo de detección a un amplificador de un solo extremo. Como alternativa, la medición puede ser una medición diferencial obtenida al pasar señales de dos electrodos de sentido a un amplificador diferencial.

Mientras se recupera la carga cortocircuitando los electrodos de estímulo, en algunas realizaciones puede ser ventajoso desconectar el electrodo de detección de la circuitería de medición, por ejemplo configurando un circuito

de muestra y retención en "retención".

Las realizaciones de la invención pueden resultar beneficiosas en la obtención de una medición de CAP que tiene un rango dinámico más bajo y una morfología más simple en comparación con los sistemas más susceptibles al artefacto. Dichas realizaciones de la presente invención pueden reducir así los requisitos de rango dinámico de los amplificadores implantados, y pueden evitar o reducir la complejidad de los sistemas de procesamiento de señal para la extracción de características, simplificando y miniaturizando un circuito integrado implantado. Dichas realizaciones pueden ser particularmente aplicables, por lo tanto, para un sistema de retroalimentación de respuesta provocada implantado automatizado para el control de estímulos. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para el control de retroalimentación de un estímulo neural, comprendiendo el método una unidad de control implantada que obtiene una medición de CAP de acuerdo con el método del primer aspecto, y la unidad de control implantada usando la medición de CAP para controlar la administración de estímulos neurales posteriores por el implante.

En algunas realizaciones de la invención, se puede obtener una medición de CAP promediada (i) administrando un primer estímulo bifásico que comienza con un pulso de una primera polaridad y luego entrega un pulso de una segunda polaridad opuesta a la primera polaridad, y obteniendo una primera medición de un CAP provocado por el primer estímulo; (ii) administrando un segundo estímulo bifásico que comienza con un pulso de la segunda polaridad y luego entrega un pulso de la primera polaridad, y obteniendo una segunda medición de un CAP provocado por el segundo estímulo; y (iii) tomando un promedio de la primera medición y la segunda medición para obtener una medición promediada. Dichas realizaciones aprovechan la observación de que la polaridad de los artefactos usualmente refleja la polaridad del estímulo, mientras que la polaridad de CAP es independiente de la polaridad del estímulo y, en cambio, está determinada por la anatomía y la fisiología de la membrana de la médula espinal, por lo que la promediación de la primera y la segunda medidas tenderá a cancelar selectivamente el artefacto. Apreciando además que para algunas configuraciones de polaridad de electrodo, tales como monopolar, un estímulo bifásico "anódico inicial" usualmente tiene un umbral de estímulo inferior para el reclutamiento neural que un estímulo bifásico "catódico inicial", la medida promedio puede tener una morfología de cualquiera de (i) un CAP típico de media amplitud si solo el estímulo anódico inicial supera el umbral del estímulo; (ii) el promedio de dos CAP de diferente amplitud si ambos estímulos exceden el umbral del estímulo pero el estímulo catódico inicial no causa el reclutamiento de saturación; o (iii) un CAP típico si ambos estímulos exceden el reclutamiento de saturación. Por lo tanto, algunas realizaciones pueden obtener una curva de la medición promediada frente a la amplitud del estímulo para obtener información sobre el reclutamiento efectuado por cada estímulo, y dicha información puede usarse para el control de retroalimentación por parte del implante.

En algunas realizaciones, el método puede aplicarse simultáneamente con la administración de un fármaco, con el fin de evaluar la eficacia de la administración del fármaco. Por ejemplo, el implante puede comprender o estar conectado operativamente a un depósito de fármaco y una bomba de administración de fármacos, siendo la bomba controlada por retroalimentación basándose en las mediciones de CAP.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un producto de programa informático como se define en la reivindicación 12. La presente invención reconoce que al considerar la estimulación de la médula espinal, obtener información sobre la actividad dentro del segmento espinal donde se produce la estimulación es altamente deseable. También es altamente deseable observar la actividad y el grado de propagación tanto por encima (rostralmente) como por debajo (caudalmente) del nivel de estimulación. La presente invención reconoce que para registrar la actividad provocada dentro del mismo segmento espinal que el estímulo requiere un sistema de registro de potencial provocado que sea capaz de registrar un SCP dentro de aproximadamente 3 cm de su fuente, es decir, dentro de aproximadamente 0,3 ms del estímulo, y reconoce además que para registrar la actividad provocada utilizando la misma matriz de electrodos aplicada, el estímulo requiere un sistema de registro de potencial provocado que sea capaz de registrar un SCP a aproximadamente 7 cm de su fuente, es decir, a aproximadamente 0,7 ms del estímulo.

En realizaciones preferidas, el estímulo comprende un pulso bifásico, y los electrodos de estímulo no tienen condensadores. En contraste con una disposición de pulso monofásico y condensador, dichas realizaciones permiten que la corriente del electrodo de estímulo se interrumpa, o se fuerce a cero, en aquellos momentos en los que podría interferir con la medición. También es deseable omitir los condensadores para minimizar el tamaño del dispositivo implantado.

Breve descripción de los dibujos

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

- 5 La Figura 1 ilustra las corrientes y tensiones que pueden contribuir a las mediciones de SCP;  
 la Figura 2 ilustra la circuitería de una forma de realización de la presente invención, a lo largo de cinco  
 fases de un ciclo de medición;  
 la Figura 3 ilustra formas de onda idealizadas que surgen en el circuito de la Figura 2 durante cada fase del  
 ciclo de medición;  
 la Figura 4 ilustra las mediciones de SCP realizadas utilizando la forma de realización de la Figura 2;  
 la Figura 5 ilustra la circuitería de una alternativa de la invención que implementa mediciones de CAP  
 10 diferenciales;  
 la Figura 6 ilustra la activación retardada de un amplificador de medición para evitar el recorte;  
 la Figura 7 ilustra una forma de realización en la que se utilizan estímulos en fase alterna para obtener una  
 medición de CAP promediada;  
 la Figura 8a ilustra las respuestas de CAP "anódica inicial" y "catódica inicial" inducidas por el método de la  
 15 Figura 7, mientras que la Figura 8b ilustra la medición promediada obtenida de del mismo;  
 la Figura 9 ilustra la respuesta de CAP a los estímulos anódicos iniciales y catódicos iniciales,  
 respectivamente, con el aumento de la amplitud del estímulo;  
 la Figura 10 ilustra la naturaleza de las mediciones diferenciales de CAP en la médula espinal;  
 la Figura 11 ilustra un modelo de un electrodo de metal en una solución conductora;  
 20 la Figura 12 ilustra electrodos segmentados que pueden usarse para reducir artefactos sin sacrificar el  
 ruido, la impedancia o la capacidad portadora de corriente;  
 las Figuras 13a y 13b ilustran el efecto de la administración epidural de Lignocaina en la supresión de las  
 respuestas provocadas espinales; y  
 la Figura 14a es una gráfica que muestra el artefacto que surge cuando se realiza un cortocircuito en el  
 25 electrodo, y la Figura 14b es una gráfica que muestra el artefacto que surge cuando el electrodo de  
 detección se desconecta de la circuitería de medición y de los electrodos de estímulo después del estímulo.

Descripción de las realizaciones preferidas

- 30 La Figura 1 muestra las corrientes y tensiones que contribuyen a las mediciones de SCP. Estas señales incluyen la  
 corriente de estímulo 102 aplicada por dos electrodos de estímulo, que es un pulso bifásico con equilibrio de carga  
 para proporcionar un bajo artefacto. En su lugar, las realizaciones alternativas pueden usar tres electrodos para  
 aplicar un estímulo equilibrado de carga tripolar. En el caso de la estimulación de la médula espinal, las corrientes de  
 35 estímulo 102 utilizadas para proporcionar parestesia y alivio del dolor consisten típicamente en pulsos en el intervalo  
 de amplitud de 3-30 mA, con un ancho de pulso típicamente en el intervalo de 100-400  $\mu$ s, o como alternativa,  
 pueden estar libres de parestesia tal como los neuroestímulos o estímulos de estilo escalera mecánica. Los  
 estímulos pueden comprender pulsos monofásicos o bifásicos.

El estímulo 102 induce una tensión en los electrodos adyacentes, denominada interferencia de estímulo 104.

- 40 Cuando los estímulos 102 son estímulos de SCP, típicamente inducen una tensión 104 en el intervalo de  
 aproximadamente 1-5 V en un electrodo de detección de SCP.

- El estímulo 102 también induce un artefacto del electrodo, que es una tensión residual en un electrodo que es  
 resultado de una distribución de carga desigual en su superficie. El artefacto del electrodo se indica en la forma de  
 45 onda de tensión 104 después del cese de la interferencia de estímulo. El estímulo 102 perturba la interfaz galvánica  
 entre el electrodo de detección y el tejido, de modo que, después de que concluye la interferencia de estímulo en la  
 tensión 104, una tensión conocida como el artefacto del electrodo continúa en el electrodo, como se indica en la  
 forma de onda 104 en la Figura 1. El artefacto del electrodo es muy difícil de medir, y depende de factores tales  
 como el pulso de estimulación, la geometría de los electrodos y la naturaleza bioeléctrica del tejido que rodea los  
 50 electrodos. El artefacto del electrodo puede tener un valor típico de 500  $\mu$ V en un tiempo de 50  $\mu$ s después de que  
 cese la estimulación. El artefacto del electrodo es difícil de medir porque no se puede distinguir del artefacto  
 eléctrico, siendo este último causado por la exposición del amplificador a las altas tensiones de estimulación.  
 Además, las causas del artefacto eléctrico pueden ser sutiles y, por lo tanto, difíciles de identificar y eliminar.

- 55 Un estímulo apropiado 102 también inducirá a los nervios a activarse y, por lo tanto, produce una respuesta neuronal  
 provocada 106. En la médula espinal, la respuesta neural 106 tiene dos componentes principales: una respuesta  
 rápida que dura ~2 ms y una respuesta lenta que dura ~15 ms. La respuesta lenta solo aparece en amplitudes de  
 estimulación que son más grandes que el estímulo mínimo requerido para provocar una respuesta rápida. La  
 amplitud de la respuesta provocada observada por los electrodos epidurales típicamente no es de más de cientos de

microvoltios, pero en algunas situaciones clínicas solo puede haber decenas de microvoltios.

En la implementación práctica, un amplificador de medición utilizado para medir la respuesta provocada no tiene un ancho de banda infinito, y normalmente tendrá polos de filtro de respuesta de pulsos infinitos, por lo que la 5 interferencia de estímulo 104 producirá una salida 108 durante la respuesta provocada 106, denominándose esta salida como artefacto eléctrico.

El artefacto eléctrico puede estar en cientos de milivoltios en comparación con un SCP de interés en las decenas de microvoltios. Sin embargo, los artefactos eléctricos pueden reducirse mediante la elección adecuada de una 10 frecuencia de polo de filtro de paso alto.

La salida del amplificador de medición 110 contendrá, por lo tanto, la suma de estas diversas contribuciones 102-108. Separar la respuesta de interés provocada (106) de los artefactos 104 y 108 es un desafío técnico importante. Por ejemplo, para resolver un SCP de 10  $\mu\text{V}$  con una resolución de 1  $\mu\text{V}$ , y tener en la entrada un estímulo de 5 V, 15 se requiere un amplificador con un rango dinámico de 134 dB. Como la respuesta puede superponerse al estímulo, esto representa un desafío difícil para el diseño del amplificador.

Las Figuras 2a - 2e son diagramas esquemáticos de las cinco fases de operación de un amplificador de medición de muestra y retención (S/H) de acuerdo con una forma de realización de la presente invención. La circuitería de 20 estímulo y medición 200 comprende un amplificador de búfer 206 que siempre está conectado al electrodo de detección 202 de manera que no hay un conmutador entre el electrodo de detección 202 y el amplificador de búfer 206. La salida del amplificador de búfer 206 impulsa un circuito de muestra y retención 208, seguido de un amplificador de alta ganancia 210 con ganancia unitaria en DC. El preamplificador 206 tiene un ancho de banda suficientemente amplio para que pueda seguir la tensión inducida en los electrodos de detección 202 por el pulso del 25 estímulo, y se establezca antes de que comience el SCP. Una fuente de corriente 212 se puede conectar selectivamente a los electrodos de estímulo 204 para entregar un estímulo. Los electrodos de estímulo 204 y el electrodo de detección 202 están en la misma matriz de electrodos de un solo dispositivo implantado.

La circuitería de estímulo y medición 200 funciona para obtener una medición de SC usando cinco fases. La primera 30 fase que se muestra en la Figura 2a está en circuito abierto con los electrodos de estímulo 204 y conecta el electrodo de detección 202 al amplificador de medición 210 mediante el ajuste del circuito de muestra y retención con respecto a la "muestra". La primera fase que se muestra en la Figura 2a permite que la cadena de amplificador 206, 210 se establezca, sin perturbaciones de los electrodos de estimulación 204.

35 En la segunda fase que se muestra en la Figura 2b, los electrodos de estímulo 204 están cortocircuitados entre sí. Esto permite que los electrodos de estimulación 204 recuperen la carga, para evitar la inyección de DC en el tejido, como se requiere para los implantes eléctricos. Durante esta fase, la muestra y retención 208 se configura para "retener" de modo que la transferencia de carga en los electrodos de estímulo 204 no interrumpa el amplificador de medición 210.

40 En la tercera fase mostrada en la Figura 2c, se aplica la estimulación. Los electrodos de estímulo 204 se cambian a la fuente de corriente 212, y la muestra y retención 208 se ajusta para "retener" de modo que la gran interferencia de estímulo observada en el electrodo 202 no se presente al amplificador de medición 210.

45 La cuarta fase que se muestra en la Figura 2d proporciona un retardo posterior al estímulo. En esta fase, los electrodos de estímulo 204 están en circuito abierto, y la muestra y retención permanecen en la posición de "retener", para permitir que los electrodos 202, 204 se establezcan hacia el equilibrio, como se define en las condiciones bioeléctricas.

50 Finalmente, en la quinta fase que se muestra en la Figura 2e, el SCP presente en el electrodo de detección 202 se mide cambiando la muestra-retención 208 a "muestra".

55 Cuando se realizan ciclos de medición repetidos de esta manera, se observa que las posiciones de conmutación son las mismas en los estados de la fase 1 "establecimiento" y de la fase 5 "medición". Por lo tanto, el estado de la fase 5 se mantiene, en virtud de una fase 1 posterior, hasta que los electrodos y la circuitería están en equilibrio, incluso después del momento en que los datos de SCP útiles ya no están presentes o no están siendo capturados. Por lo tanto, dichas realizaciones proporcionan una mayor longitud del estado de "establecimiento".

La Figura 3 muestra formas de onda idealizadas que surgen durante el proceso de medición de SCP de la Figura 2.

La Figura 3 ilustra la corriente 302 de los electrodos de estímulo 204, y la tensión de salida 304 del amplificador 210, durante cada una de las cinco fases del ciclo de medición. Es importante destacar que se puede observar que la fase 1 permite que el punto de polarización del amplificador se establezca en un estado estable según lo definen las condiciones bioeléctricas en el electrodo de detección, mientras que las fases 2-4 no interrumpen el punto de polarización del amplificador 210.

Una ventaja de este circuito es que, en el equilibrio de la fase 2, la circuitería en torno al amplificador 210 es un filtro de paso bajo y, por lo tanto, es relativamente inmune al ruido y a los transitorios de entrada. Esto también permite que el amplificador 210 acumule su punto de polarización a lo largo de ciclos de medición sucesivos, ya que no necesita reiniciarse para cada ciclo. Además, debido al búfer 206 antes de la muestra/retención 208, el efecto referido a la entrada (es decir, el efecto sobre el electrodo de detección 202) de la inyección de carga en la muestra/retención 208 es menor.

En la forma de realización de la Figura 2, el electrodo de detección 202 nunca se acorta a los electrodos de estímulo 204, reconociendo que esto crea desequilibrio en los electrodos sensorios y añade un artefacto, en lugar de tener el efecto de crear equilibrio como se pensó anteriormente. En algunas realizaciones, puede ser posible superponer la fase de "establecimiento" (equilibrado) de la Figura 2a, y la fase de "recuperación de carga" de la Figura 2b, aunque se esperaría que el artefacto fuera mayor, y el tiempo necesario alcance el equilibrio durante más tiempo.

La Figura 4 es un gráfico de 22 mediciones separadas del SCP ovino realizadas utilizando la forma de realización de la Figura 2. Las mediciones se obtuvieron secuencialmente para diferentes estímulos, comprendiendo los estímulos pulsos de corriente bifásicos de 40  $\mu$ s de ancho de pulso y una amplitud de corriente que variaba de 0-10 mA. Después, las mediciones se representaron en un solo gráfico para producir la Figura 4. Las señales registradas consisten en la respuesta neural y un pequeño artefacto de electrodo. La respuesta neural es trifásica, que consiste en un pico PI positivo seguido de un pico N1 negativo y después un pico P2 positivo secundario. La morfología de la respuesta neural en la Figura 4 es característica de los registros extracelulares de los potenciales de acción de compuestos axonales. La primera fase PI está dominada por la corriente capacitiva debida a la despolarización de la membrana inicial. La fase 2 está dominada por la corriente de iones  $\text{Na}^+$  y es negativa debido al influjo de iones  $\text{Na}^+$  durante el potencial de acción de la membrana neuronal. La tercera fase es positiva debido a la conducción de iones  $\text{K}^+$  durante la repolarización.

Las formas de onda de la Figura 4 tienen un rango dinámico inferior y una morfología más sencilla que las mediciones producidas por los enfoques anteriores, debido a la ausencia de interferencia de estímulo y artefactos reducidos. Cuando se desea proporcionar un sistema construido sobre un circuito integrado implantado, los amplificadores de amplio rango dinámico son difíciles de diseñar, al igual que los sistemas de procesamiento de señales para la extracción de características. De manera beneficiosa, la naturaleza de las formas de onda medidas mostradas en la Figura 4 permite, por ejemplo, un circuito para extraer la amplitud de SCP de pico a pico que tenga menos componentes de los que se requeriría para operar en la forma de onda producida por los enfoques anteriores. Por lo tanto, las técnicas de la presente invención para la reducción de artefactos ayudan en gran medida a construir un sistema de retroalimentación de respuesta provocada, implantado y práctico.

Además, es notable que en este caso de un ancho de pulso de 40  $\mu$ s, el sistema de medición esté establecido y listo para registrar antes del inicio del CAP provocado. El electrodo de detección estaba a menos de 50 mm del electrodo de estímulo, y se observó un retardo posterior al estímulo de 50  $\mu$ s antes de que se encendiera el cambiara el amplificador de medición para obtener los registros que se muestran en la Figura 4. Como se puede ver en la Figura 4, la respuesta de pico a pico más grande fue de aproximadamente 2,4 mV, significativamente menor que la tensión presente cuando se aplica un estímulo de 10 mA. Además, el espacio epidural es mucho más pequeño en las ovejas que en los seres humanos, por lo que se espera que el electrodo esté más cerca del tejido neuronal ovino y la magnitud de los potenciales trifásicos detectados sea correspondientemente más alta en las ovejas de lo que se espera para los seres humanos, destacando la dificultad de realizar tales registros.

La Figura 5 ilustra la circuitería de una forma de realización alternativa de la invención en la que se usa un amplificador de medición diferencial, y la recuperación de carga es a través de un carril de tensión  $V_{dd}$ . Como puede verse, de acuerdo con la presente invención, las fases de medición se realizan de una manera correspondiente a pesar del uso de hardware diferente.

En las realizaciones de la Figura 2 o la Figura 5, el artefacto puede hacer que el amplificador de medición de alta ganancia 210 se recorte, y el amplificador posteriormente puede recuperarse lentamente. Sin embargo, en realizaciones preferidas, el punto de muestra, que es la transición de las fases de "estimulación" a "medición", se

retrasa, lo que permite evitar el recorte. La Figura 6 ilustra la manera de determinar un retardo adecuado 602, que a menudo está en el intervalo de 50-200  $\mu$ s, observando que la respuesta rápida típicamente concluye en aproximadamente 2 ms. Dichas realizaciones pueden permitir el uso de una ganancia de amplificador más alta de lo que sería el caso. En particular, un retardo variable y un aumento en la ganancia del amplificador pueden ser particularmente adecuados en circunstancias donde se desea una alta ganancia, y partes del SCP de interés no siguen inmediatamente a la estimulación. Por lo tanto, retardar el inicio de la medición evitará los efectos secundarios del recorte.

En otra forma de realización de la invención mostrada en la Figura 7, un método para eliminar un artefacto de una medición de SCP es alternar la fase de las formas de onda de estímulo y tomar un promedio de las mediciones obtenidas. Este método es eficaz cuando los electrodos de estímulo tienen un área diferente. Por ejemplo, en la estimulación tripolar, un electrodo central se acciona anódicamente en la primera fase y consiste en un solo electrodo de la matriz, mientras que el electrodo accionado catódicamente en la primera fase consiste en dos electrodos de la matriz conectados en paralelo. Los electrodos en paralelo normalmente estarían a ambos lados del otro electrodo de estimulación. De manera similar, si la estimulación estaba entre un electrodo en el espacio epidural y un electrodo en otro lugar, tal como si estuviera unido a un cuerpo de implante, se obtiene entonces un modo de estimulación denominado estimulación "monopolar".

La Figura 7 muestra la corriente de estímulo para un estímulo "anódico inicial" positivo 702, y la corriente de estímulo para un estímulo "catódico inicial" negativo 704. En esta forma de realización, estos se aplican en sucesión con las respectivas mediciones de CAP obtenidas después de cada estímulo. También se muestran las respectivas tensiones de medición del electrodo 706 y 708 que surgen de cada uno de dichos estímulos. Se observará donde se indique en las formas de onda 706, 708 que los artefactos de cada uno de los dos estímulos son de magnitud sustancialmente idéntica, pero de signo opuesto. En la mayoría de las situaciones se encontrará que la polaridad del artefacto depende de la polaridad del estímulo. Un ejemplo de esto sería un artefacto eléctrico causado por los polos de paso alto del preamplificador 206. Claramente, podría usarse cualquiera de las fases para estimular el tejido nervioso, aunque sus efectos serán diferentes.

En contraste, los estímulos de fase positivos y negativos 702, 704 producen SCP de diferentes amplitudes, pero de forma aproximadamente similar y, de manera importante, de polaridad similar, ya que esto se determina por la anatomía y fisiología de las membranas de las fibras nerviosas de la médula espinal. Por lo tanto, cuando se registran y se promedian las tensiones 706, 708 resultantes de los estímulos de fase positivos y negativos 702, 704, los artefactos de estimulación de fase opuesta se cancelan sustancialmente, dejando el SCP o una combinación de los dos SCP 710. Se ha de tener en cuenta que, en situaciones prácticas, el artefacto puede tener una amplitud mucho mayor que el SCP, lo que hace que sea mucho más difícil detectar el SCP de lo que se desprende de la Figura 7.

La respuesta de la médula espinal a estas dos polaridades de estimulación se conoce como respuestas de SCP "anódico" y "catódico", como se refiere al electrodo considerado como el más cercano al electrodo de registro. Es decir, la estimulación tripolar anódica hace que el electrodo de estimulación central sea anódico en la primera fase del estímulo. Normalmente, la estimulación catódica tiene un umbral más bajo para la activación neural que en el caso de la estimulación anódica. Sin embargo, la polaridad de SCP es independiente de si el estímulo es anódico 702 o catódico 704.

La Figura 8a ilustra las mediciones de la médula espinal obtenidas en respuesta a estimulaciones monofásicas anódicas y catódicas, respectivamente, siendo los estímulos de igual amplitud. Se ha de tener en cuenta que la medición obtenida en respuesta a la estimulación anódica carece de la forma característica P1-N1-P2, lo que indica que la estimulación anódica no provocó una respuesta neural en este caso. En contraste, la medición obtenida en respuesta al estímulo catódico muestra una respuesta neural provocada significativa.

La Figura 8b muestra un promedio de las dos respuestas en la Figura 10a. Como puede verse, mientras que la forma característica del SCP se ha alterado, el artefacto se elimina esencialmente, ya que los estímulos de polaridad opuesta y amplitud equivalente producen un artefacto de polaridad opuesta e igual amplitud, que se cancelan cuando se promedian.

Esta forma de realización de la invención reconoce además que la forma de onda promediada de la Figura 8b se puede usar para obtener un rango de información a pesar de la forma de SCP atípica. En este sentido, la Figura 9 ilustra las curvas de crecimiento de SCP frente a la amplitud del estímulo, tanto para estímulos monofásicos anódicos como catódicos. La Figura 9 también muestra el comportamiento de crecimiento del SCP promedio contra

la amplitud del estímulo. En la Figura 9 se puede ver que el umbral de la respuesta promedio es idéntico al umbral de la respuesta más sensible para la estimulación catódica.

Cuando la amplitud del estímulo está en el rango 902 de modo que solo el estímulo catódico produce un SCP, entonces la forma de onda de SCP promediada tendrá una morfología de SCP normal, pero será la mitad de la amplitud en comparación con un SCP catódico real debido a la promediación. En la región 904, cuando tanto la respuesta anódica como catódica contribuyen al SCP promediado, la forma de onda de SCP promediada resultante tendrá una morfología entre las dos mediciones. No representará directamente un SCP, sino el promedio de dos SCP diferentes. Sin embargo, esta forma de onda aún podría ser valiosa, por ejemplo, en la implementación de un bucle de control automático para el ajuste de estimulación, ya que proporciona un valor proporcional al reclutamiento neuronal.

Además, debe apreciarse que el principio representado por la Figura 9 se aplica de manera similar a otras polaridades de estímulo. Por ejemplo, algunas realizaciones pueden estimular con una disposición tripolar que tiene un electrodo central que funciona como un cátodo y que tiene dos electrodos de borde, que son los que están inmediatamente a cada lado del electrodo central, que funcionan como ánodos. Esta disposición tripolar significa que la carga de recuperación se comparte entre los dos electrodos de borde. Para un estímulo tripolar bifásico, la carga catódica en la segunda fase se comparte entre dos electrodos y, por lo tanto, es la mitad que en la primera fase. Por lo tanto, el principio mostrado en la Figura 9 es cierto para la estimulación tripolar, al menos hasta el punto donde la corriente es el doble de la corriente umbral en el punto en que las corrientes de los electrodos de borde están cada uno en el umbral y, por lo tanto, comenzarán a generar potenciales de acción.

Algunas realizaciones de la invención, tales como la forma de realización de la Figura 5, pueden usar amplificadores diferenciales para detectar la diferencia de tensión entre dos electrodos de detección. Los amplificadores diferenciales simplifican la tarea de separar el artefacto del electrodo. Si se conectan a electrodos con un área similar, y separados de los electrodos de estimulación de manera similar, recibirán niveles similares de artefacto del electrodo y éste se eliminará cuando se obtenga su diferencia de tensión. Sin embargo, en un sistema de este tipo, la tensión registrada por el amplificador es la diferencia entre las tensiones en dos puntos a lo largo de un haz de neuronas, y por lo tanto, puede ser difícil de interpretar. Al realizar mediciones de SCP, es preferible usar amplificadores de un solo extremo, ya que miden con mayor precisión el SCP, y son más sensibles en la medición del SCP.

Los amplificadores diferenciales se usan a menudo porque proporcionan un medio para reducir el artefacto del electrodo, cuando otros medios han sido insuficientes. Sin embargo, la Figura 10 ilustra un problema de medición de SCP con amplificadores diferenciales. Muestra un potencial de médula espinal. A medida que este potencial viaja a lo largo de la columna vertebral a una velocidad, que puede ser tan alta como  $80 \text{ m.s}^{-1}$ , también se puede considerar como una onda espacial. Dado que un ciclo pico a pico de la respuesta rápida de un SCP típicamente dura 1 ms, la onda viajará 8 cm en este tiempo. Utilizando esta escala de  $1 \text{ ms} = 8 \text{ cm}$ , se dibuja una matriz de electrodos de 5 cm junto con el SCP en la Figura 10. Conectados a esta matriz de electrodos hay dos amplificadores configurados para realizar mediciones de SCP diferenciales a partir de pares de electrodos de detección. Como se puede ver en la Figura 10, la diferencia entre las tensiones en los electrodos adyacentes será bastante pequeña y significativamente más pequeña que la amplitud pico a pico del SCP, y por lo tanto, será más susceptible al ruido eléctrico generado por el amplificador. La salida del amplificador se aproximará a la diferencial del SCP, y por lo tanto, será más difícil de interpretar que una simple medida del propio SCP. Si la medición de los SCP provocados con un diseño de estimulador de micro-paquetes, por ejemplo, en un sistema que utiliza un bus de dos cables, no es posible realizar mediciones diferenciales entre electrodos no adyacentes. Además, si se desea medir la respuesta lenta del SCP, que tiene un periodo de aproximadamente 6 ms y gradientes de señal reducidos correspondientemente, las mediciones diferenciales son aún más difíciles de realizar. Por lo tanto, se apreciará que las mediciones de extremo único son preferibles, siempre que el artefacto pueda mantenerse a un nivel suficientemente bajo.

Con la secuencia de medición de la presente invención, el artefacto se reduce de modo que algunas realizaciones pueden usar un amplificador de un solo extremo, incluso en situaciones en las que previamente hubieran sufrido demasiado artefacto de electrodo. Además, las pruebas hasta la fecha muestran que el registro puede iniciarse con un intervalo de tiempo extremadamente corto desde el cese del estímulo, lo que permite utilizar la misma matriz de electrodos para el registro y la estimulación, e incluso permite que se realicen registros en el electrodo inmediatamente adyacente al electrodo de estímulo en una matriz de electrodos con separaciones de electrodos de menos de 10 mm.

Los amplificadores de un solo extremo tienen la ventaja adicional de que consisten en menos condensadores y

componentes del amplificador que los amplificadores diferenciales, por lo que ocuparán menos espacio en un chip de silicio, lo que es un beneficio significativo cuando se pretenden para su uso en un sistema implantado con muchos electrodos y donde el área de silicio para cada amplificador es limitada.

5 Las realizaciones preferidas de la invención pueden comprender una cadena de amplificador separada (por ejemplo, 206, 208, 210, véase la Figura 2) para cada electrodo, organizada de manera paralela, permitiendo el registro simultáneo de un solo CAP de múltiples electrodos de detección en paralelo, y eliminando también el ruido de conmutación que surge en los sistemas que conmutan el electrodo de detección a un amplificador de medición compartido.

10

Otras realizaciones de la invención pueden emplear electrodos divisibles, como se analiza a continuación con referencia a las Figuras 11 y 12. Cuando se considera en particular el artefacto del electrodo, las fuentes del artefacto del electrodo son relativamente poco conocidas. La superficie de un electrodo de metal puede modelarse como una red RC. Para un modelo preciso, se requiere un elemento de fase infinita, pero para la explicación del artefacto, un modelo RC simple será suficiente, como se muestra en la Figura 11a. Una solución conductora puede modelarse como una malla de resistencias. Cuando una solución conductora se encuentra con una pieza de metal de dimensiones finitas, el metal proporciona una ruta de conducción alternativa a la solución. Esto carga las capacitancias de electrodo a tejido en los "extremos" de los electrodos, con polaridades opuestas. El electrodo no adquiere carga neta, pero deja de estar en equilibrio. Una vez que la corriente externa cesa, el electrodo pasará la corriente a través de la solución a medida que se vuelva a equilibrar por un corto tiempo después del estímulo. Esta corriente afectará el potencial de otro electrodo en la solución, y en el caso de matrices de múltiples electrodos, surgirá una corriente única de este tipo en cada electrodo en respuesta a las condiciones locales experimentadas en ese electrodo. El impacto acumulativo de dichas corrientes de reequilibrio es visto por un electrodo de detección como artefacto de electrodo.

25

Un efecto similar ocurre cuando la corriente fluye entre dos electrodos, como se muestra en la Figura 11b. Durante la aplicación de un estímulo, la corriente fluye preferiblemente entre las partes de los electrodos donde están más cerca. Cuando se interrumpe la corriente, la carga en la superficie de los electrodos debe reequilibrarse; esto también conduce a una corriente residual y contribuye al artefacto del electrodo visto por un electrodo de detección.

30

El modelo de la Figura 11 predice que el uso de electrodos más pequeños reducirá el artefacto. Sin embargo, los electrodos más pequeños tendrán un ruido más alto cuando se usan como electrodos de medición, y una mayor resistencia y menor capacidad portadora de corriente cuando se usan como electrodos de estímulo. En las Figuras 12a y 12b se muestran dos medios para reducir el artefacto sin sacrificar el ruido, la impedancia o la capacidad portadora de corriente. La configuración del electrodo de la Figura 12a reduce el artefacto inducido en un solo electrodo metálico; el electrodo está compuesto por dos o más electrodos más pequeños que pueden desconectarse durante una fase de estimulación y reconectarse durante una fase de medición. En la configuración de la Figura 12b, un electrodo está segmentado y se proporcionan fuentes de corriente individuales para cada segmento. Esto fuerza la corriente en los segmentos para que coincida, y así reduce el artefacto.

40

La telemetría de respuesta provocada de la presente invención se puede usar en algunas realizaciones para monitorizar el efecto de un compuesto administrado. La administración de compuestos (fármacos u otros productos terapéuticos químicos) para realizar un cambio en el sistema nervioso es común para el tratamiento de un gran número de enfermedades y trastornos. Se administran anestésicos de diversos tipos a la médula espinal para aliviar el dolor. Quizás la forma más común es la administración de anestésicos en el espacio epidural para aliviar el dolor durante el parto.

45

En tales realizaciones, un catéter que comprende un tubo de administración de fármaco puede equiparse con elementos de electrodo y configurarse para obtener mediciones de respuesta neural de acuerdo con la presente invención con el fin de monitorizar los efectos inducidos por el fármaco sobre la respuesta neural. Como alternativa, una matriz de electrodos puede implantarse temporal o permanentemente y usarse para aplicar estímulos neurales y monitorizar la respuesta neural. Las mediciones de la respuesta neural se pueden obtener repetidamente durante la administración del fármaco para medir directamente el efecto del fármaco administrado y controlar la dosis administrada.

55

Las Figuras 15a y 15b ilustran el efecto de la administración de anestésico a la médula espinal, estando presente una respuesta neural antes de la administración y en gran parte ausente después de la administración. Como puede verse, existe una correlación directa entre la respuesta provocada medida y la dosis del anestésico. Un "bloqueo parcial" puede efectuarse al cesar la administración del anestésico una vez que la amplitud de la respuesta neural se

reduce al nivel deseado. La tecnología descrita en el presente documento es adecuada para la implantación completa dentro del cuerpo de un sujeto y, como resultado, la monitorización del potencial provocado se podría usar en la administración de un compuesto activo para producir un beneficio terapéutico. El sistema podría integrarse dentro de una bomba implantable para controlar la administración del compuesto.

5

La Figura 14 muestra dos gráficos que comparan el artefacto que surge cuando se realiza el cortocircuito del electrodo, al artefacto que surge cuando el electrodo de detección se desconecta de la circuitería de medición y de los electrodos de estímulo después del estímulo.

10 Los gráficos de la Figura 14 se obtuvieron de una matriz colocada en un baño de solución salina, y se tomaron en las siguientes condiciones. Se aplicó una estimulación que comprendía un pulso bifásico de amplitud 10 mA y una duración de 400  $\mu$ s utilizando una configuración tripolar, con electrodos E1 y E3 conectados a tierra y electrodo E2 estimulando, a una tasa de estímulo de 40 Hz. La medición del artefacto de interés (1502, 1512) se obtuvo en el electrodo 4 para cada gráfico. También se obtuvieron mediciones en los electrodos 5 a 7 utilizando el método de la

15 presente invención en ambas gráficas, estas mediciones se indicaron colectivamente en 1504, 1512. Los parámetros de medición para cada gráfica incluían la recuperación de carga en los electrodos de estímulo cortocircuitando los electrodos de estímulo entre sí durante 100  $\mu$ s antes de la estimulación. Como se muestra en la Figura 14a, cuando los electrodos de detección estaban en cortocircuito, como se enseña por los métodos de la técnica anterior, el artefacto en la medición 1502 era considerablemente más grande que el presente en las mediciones 1504. En

20 contraste, cuando el electrodo de detección E4 se desconectó de la circuitería de medición y de los electrodos de estímulo después del estímulo, como se enseña en la presente invención, el artefacto en la medición 1512 del electrodo E4 se redujo considerablemente. El efecto de este beneficio en las realizaciones preferidas es que una respuesta provocada se puede registrar en una sola medición con una relación señal/ruido suficiente para permitir el análisis de la medición de respuesta provocada individual. Además, dichas mediciones de "disparo único" se pueden

25 obtener en algunas realizaciones en respuesta a estímulos terapéuticos normales. Esto evita el desperdicio de energía de la batería para administrar un tren de estímulos de alta potencia que tienen parámetros que están bien fuera de los ajustes terapéuticos normales y, por lo tanto, no tienen un beneficio terapéutico, para permitir que se extraiga una respuesta promediada sobre un gran número de mediciones, como se requiere en los sistemas que tienen mal rendimiento del artefacto.

30

Los expertos en la técnica apreciarán que pueden realizarse numerosas variaciones y/o modificaciones a la invención como se muestra en las realizaciones específicas sin apartarse del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, en las fases de medición de recuperación de carga (Figura 2b), estimulación (Figura 2c) y retardo (Figura 2d), los electrodos de detección se describen como desconectados de la

35 circuitería de detección. En la forma de realización de la Figura 2, esto se realiza ajustando la muestra y la retención 208 para "retener", y se observa que, en realizaciones alternativas, la muestra y la retención 208 pueden colocarse en otro lugar de la cadena de medición. Dichas realizaciones deben entenderse todas dentro del alcance de la frase "desconectar el electrodo de detección de la circuitería de medición" o similares, como se usa en el presente documento. Las presentes realizaciones, por lo tanto, deben considerarse en todos los aspectos como ilustrativas y

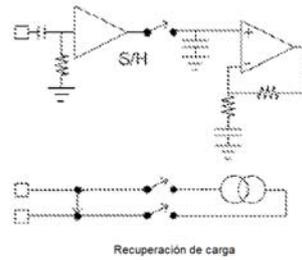
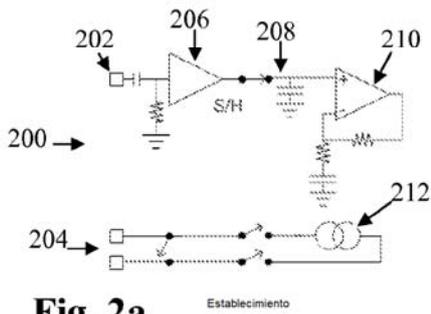
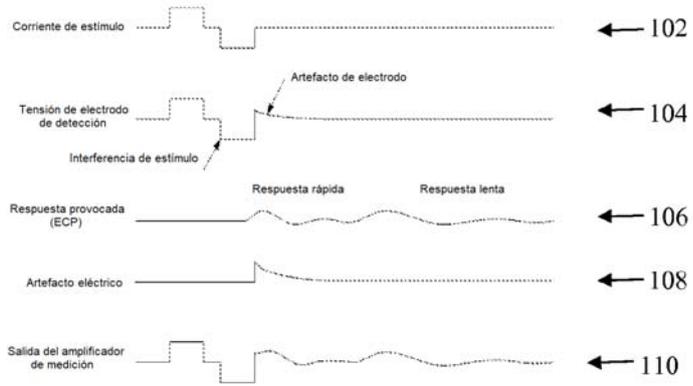
40 no restrictivas.

REIVINDICACIONES

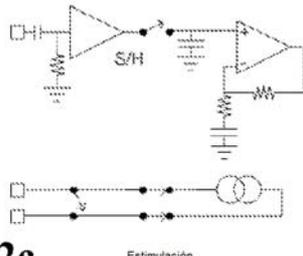
1. Un dispositivo implantable para medir una respuesta neural a un estímulo, comprendiendo el dispositivo:
- 5 una pluralidad de electrodos que incluyen uno o más electrodos de estímulo nominal y uno o más electrodos de sentido nominal;  
una fuente de estímulo para proporcionar un estímulo a administrar desde uno o más electrodos de estímulo al tejido neural;
- 10 circuitería de medición para amplificar una señal neural detectada en uno o más electrodos de detección; y una unidad de control configurada para controlar la aplicación de un estímulo al tejido neural y la medición de una respuesta neural provocada, estando la unidad de control configurada además para recuperar la carga en los electrodos de estímulo cortocircuitando los electrodos de estímulo entre sí, estando la unidad de control configurada adicionalmente para hacer que la fuente de estímulo aplique un estímulo eléctrico desde los electrodos de estímulo al tejido neural mientras se mantiene el o cada electrodo de detección desconectado de la circuitería de medición, estando la unidad de control además configurada para imponer un retardo durante el cual los electrodos de estímulo están en circuito abierto y el electrodo de detección está desconectado de la circuitería de medición y de los electrodos de estímulo, y estando la unidad de control configurada además para medir una señal de respuesta neural presente en el electrodo de detección conectando el o cada electrodo de detección a la circuitería de medición después del retardo;
- 15 **caracterizado por que** la unidad de control está configurada además para ajustar la circuitería de medición antes de un estímulo conectando el o cada electrodo de detección a la circuitería de medición para permitir que la circuitería de medición se ajuste en un estado estable definido bioeléctricamente.
- 25 2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la pluralidad de electrodos forma una matriz de electrodos implantable.
3. El dispositivo de la reivindicación 2, en el que la matriz de electrodos comprende una matriz lineal de electrodos dispuestos en una única columna a lo largo de la matriz, o comprende una matriz bidimensional que tiene
- 30 dos o más columnas de electrodos dispuestos a lo largo de la matriz.
4. El dispositivo de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que los electrodos de detección están configurados para estar en circuito abierto durante el retardo posterior al estímulo para desconectarse de todos los demás electrodos de la matriz, para evitar la transferencia de carga al electrodo de detección de otros electrodos sin
- 35 estímulo.
5. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, adaptado para realizar ciclos de medición repetidos, y que comprende un amplificador de medición adaptado para permitir la acumulación de un punto de polarización de estado estable bioeléctricamente definido en múltiples ciclos sin reajustar el punto de
- 40 polarización cada ciclo.
6. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que se implementa un bucle de retroalimentación para determinar un retardo mínimo adecuado que evite la saturación del amplificador para un estímulo dado.
- 45 7. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, en el que se proporciona un amplificador de búfer o seguidor entre el electrodo de detección y el amplificador de medición, de modo que la alta impedancia inversa del búfer impida eficazmente que los transitorios de conmutación se transfieran al electrodo de detección, evitando de este modo los artefactos que pueden surgir sobre el electrodo de detección si se someten a dichos
- 50 transitorios.
8. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que comprende un amplificador de búfer configurado para proporcionar ganancia de corriente para impulsar un condensador de almacenamiento de un circuito de muestra y retención en la entrada del amplificador de medición.
- 55 9. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que cada electrodo está dotado de un amplificador de medición asociado, configurado para evitar la necesidad de cambiar el electrodo o electrodos de detección a un amplificador de medición compartido.

10. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el implante comprende o está configurado para conectarse operativamente a un depósito de fármaco y una bomba de administración de fármaco, siendo la bomba controlable mediante retroalimentación basada en mediciones de CAP.
- 5 11. El dispositivo implantable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la unidad de control está configurada para obtener una medición de CAP y para usar la medición de CAP obtenida para controlar la administración de estímulos neurales posteriores mediante el dispositivo implantable.
12. Un producto de programa informático que comprende un código de programa informático configurado  
10 para hacer que el dispositivo implantable de la reivindicación 1 ejecute un procedimiento para medir un estímulo de respuesta neural, en el que el procedimiento comprende:
- 15       ajustar la circuitería de medición antes de un estímulo, conectando un electrodo de detección a la circuitería de medición para permitir que la circuitería de medición se ajuste hacia un estado estable bioeléctricamente definido; recuperar la carga en los electrodos de estímulo cortocircuitando los electrodos de estímulo entre sí;
- 20       aplicar un estímulo eléctrico desde los electrodos de estímulo al tejido neural, mientras se mantiene el electrodo de detección desconectado de la circuitería de medición; imponer un retardo durante el cual los electrodos de estímulo están en circuito abierto y el electrodo de detección está desconectado de la circuitería de medición y de los electrodos de estímulo; y
- después del retardo, medir una señal de respuesta neural presente en el electrodo de detección conectando el electrodo de detección a la circuitería de medición.
13. El producto de programa informático de la reivindicación 12, en el que el procedimiento comprende  
25 además obtener una medición de CAP promediada (i) administrando un primer estímulo de una primera polaridad, y obteniendo una primera medición de un CAP provocado por el primer estímulo; (ii) administrando un segundo estímulo de una segunda polaridad opuesta a la primera polaridad, y obteniendo una segunda medición de CAP provocada por el segundo estímulo; y (iii) tomando un promedio de la primera medición y la segunda medición para obtener una medición promediada.
- 30 14. El producto de programa informático de la reivindicación 13, en el que el procedimiento comprende además obtener una curva de la medición promediada frente a la amplitud de estímulo con el fin de obtener información con respecto al reclutamiento afectado por cada estímulo.
- 35 15. El producto de programa informático de la reivindicación 14, en el que la información de reclutamiento se usa para el control de retroalimentación mediante el dispositivo implantable.

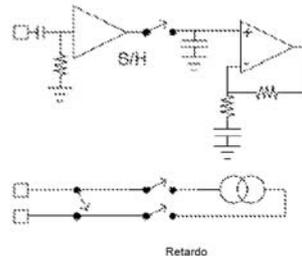
**Figura 1**



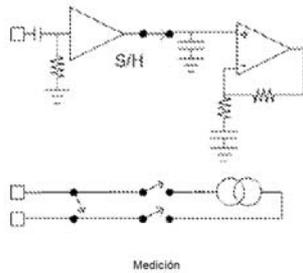
**Fig. 2b**



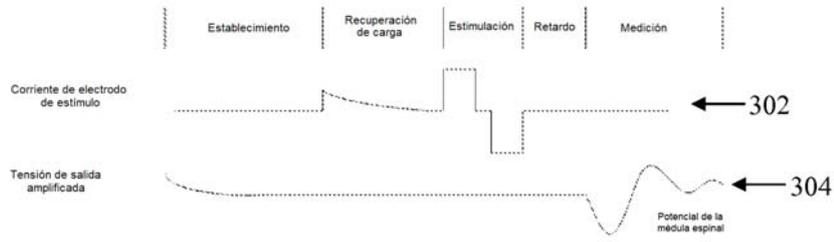
**Fig. 2c**



**Fig. 2d**

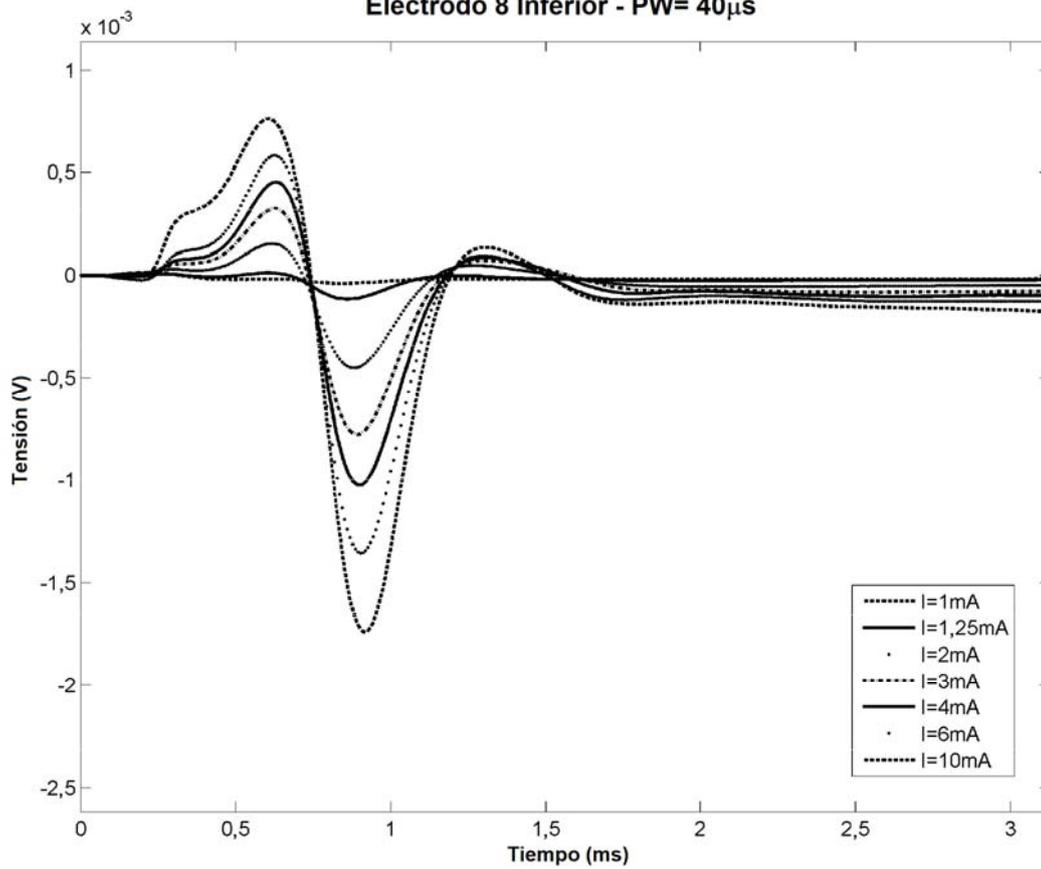


**Fig. 2e**

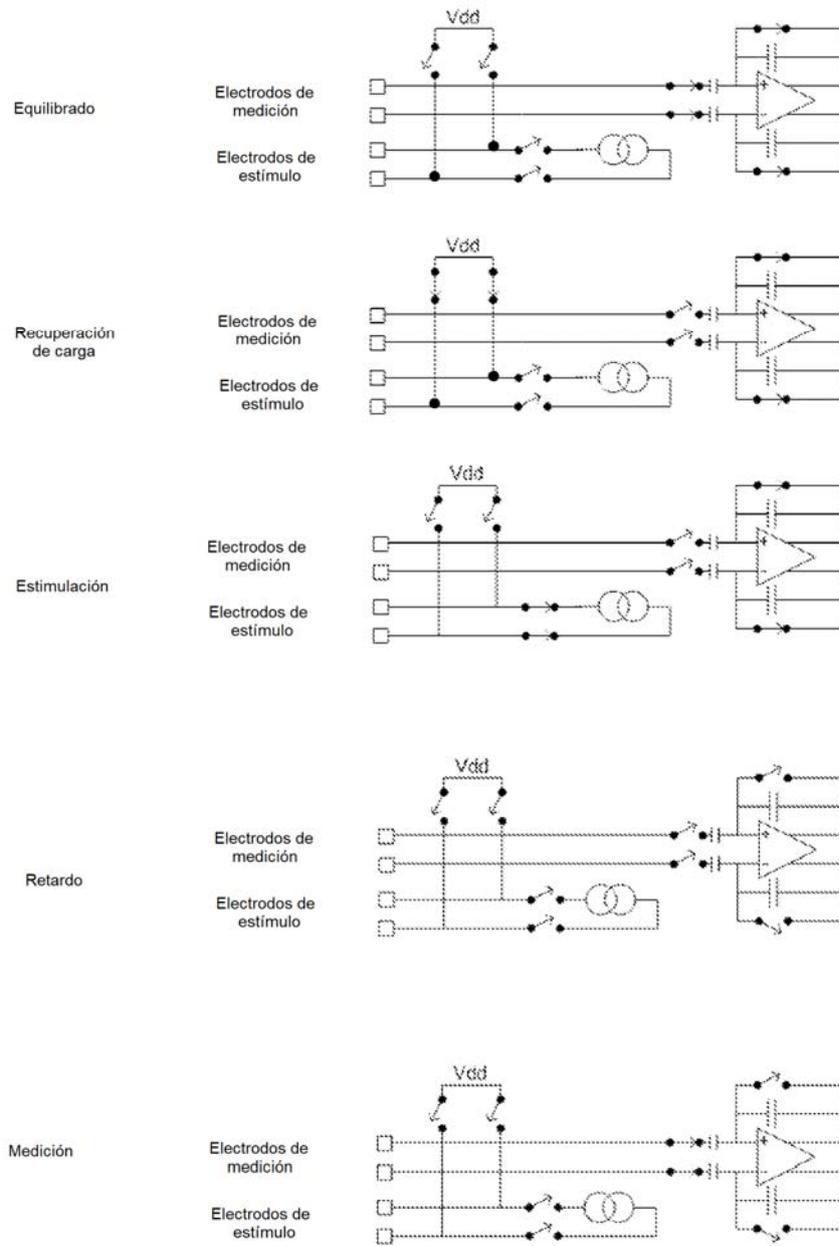


**Figura 3**

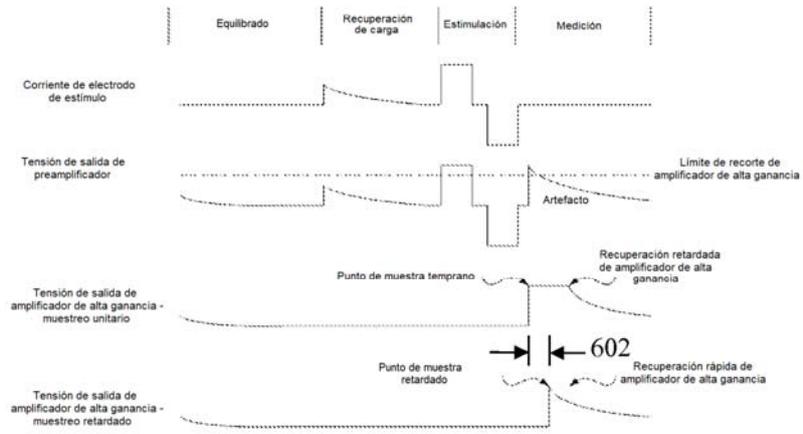
**EXP4-1 - Estimulación monofásica - Registro de SCP de oveja**  
**Electrodo 8 Inferior - PW= 40 $\mu$ s**



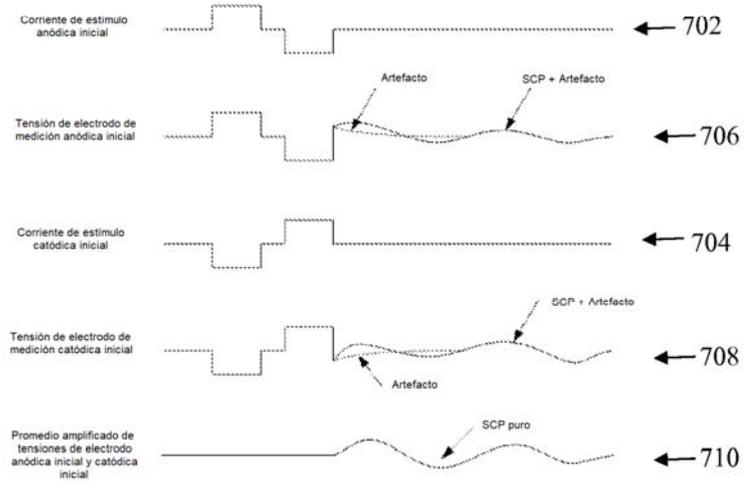
**Figura 4**



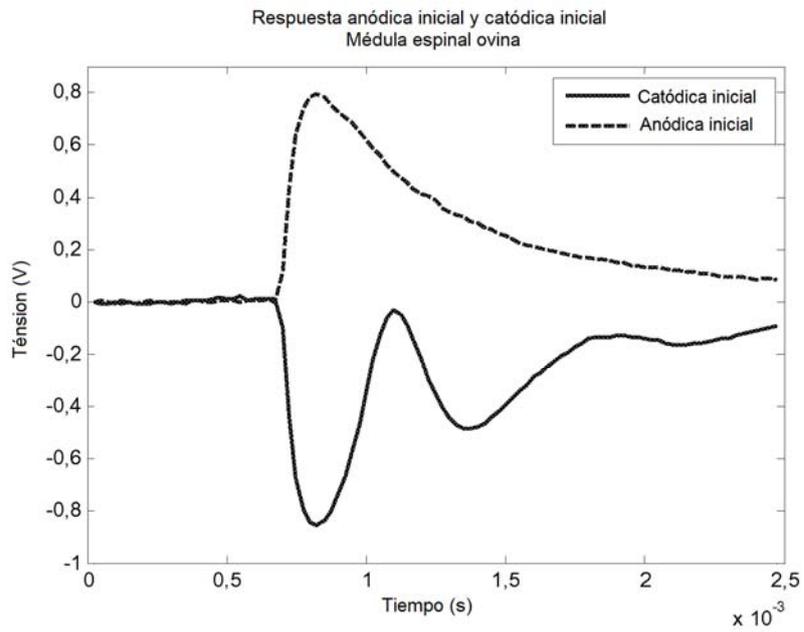
**Figura 5**



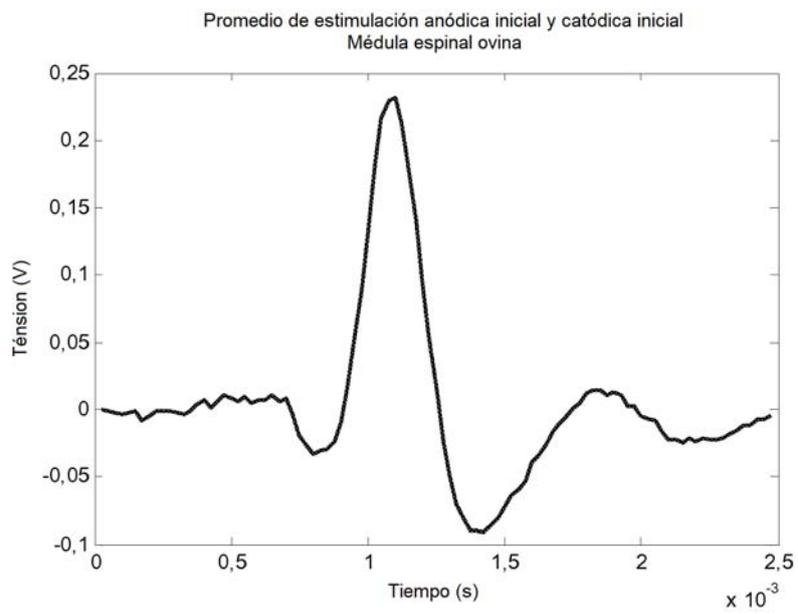
**Figura 6**



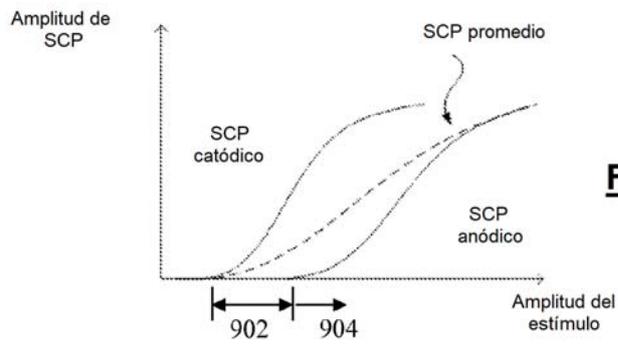
**Figura 7**



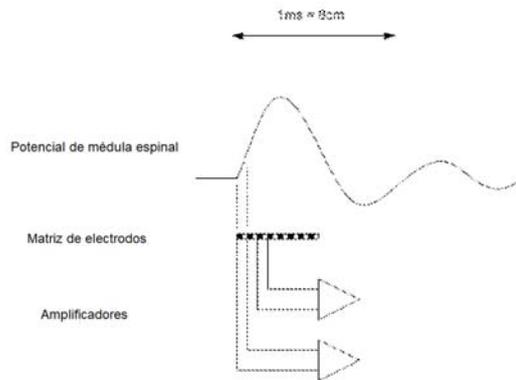
**Figura 8a**



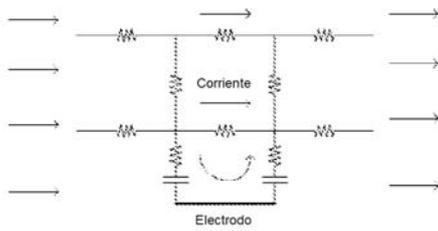
**Figura 8b**



**Figura 9**

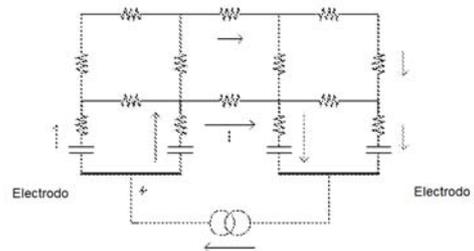


**Figura 10**



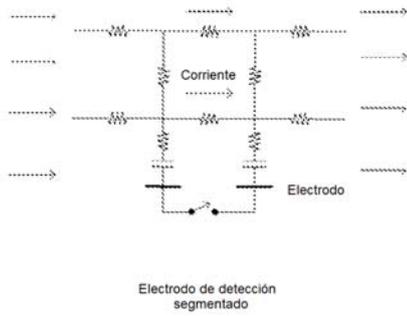
**Electrodo de metal en campo uniforme**

**Figura 11a**

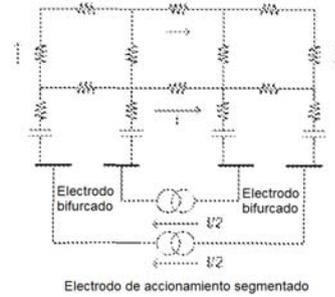


**Flujo entre electrodos de metal en solución iónica**

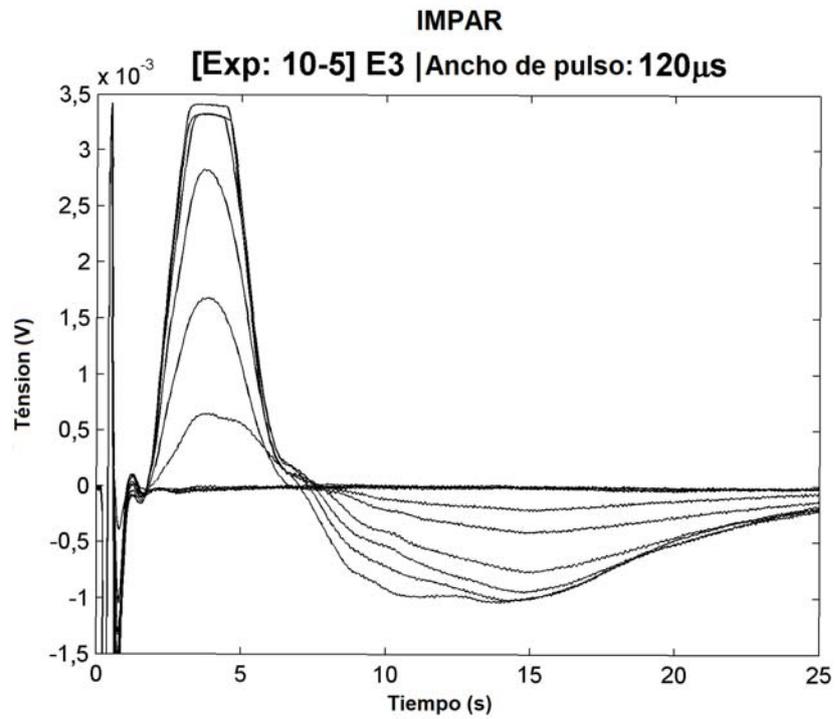
**Figura 11b**



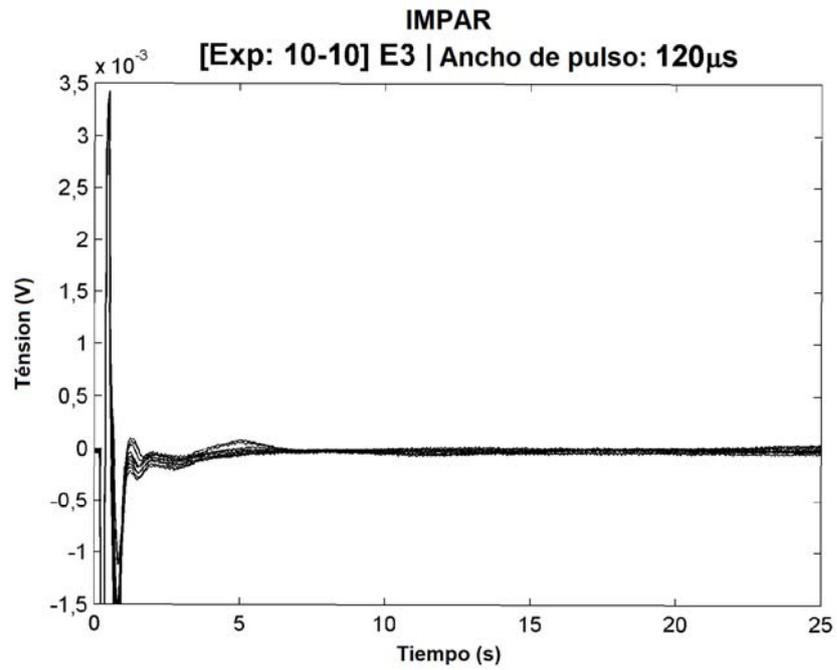
**Figura 12a**



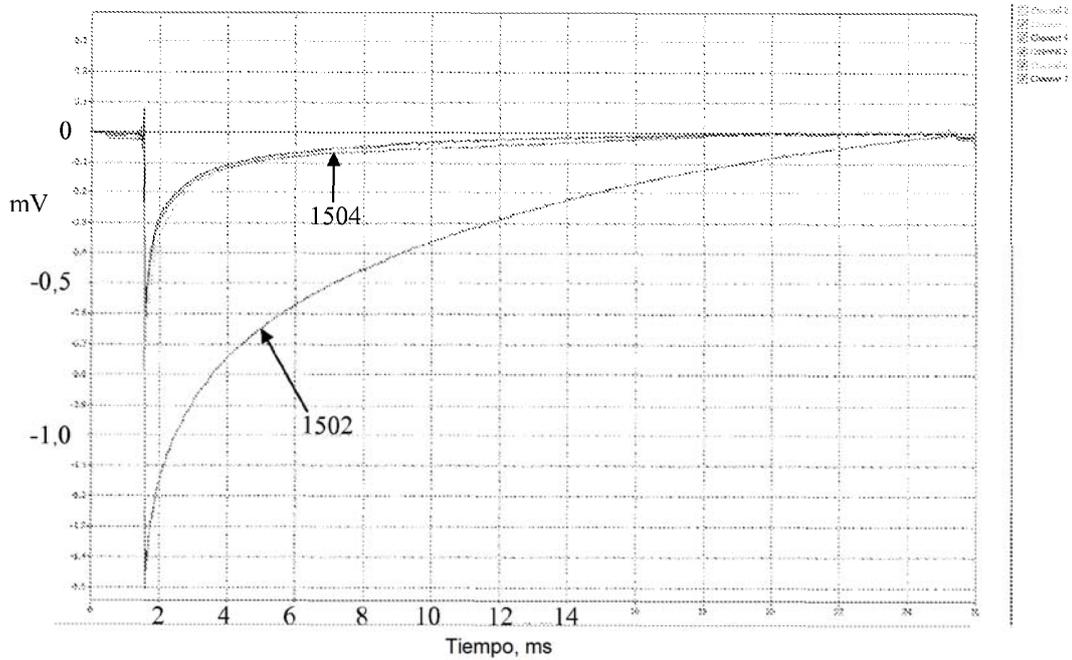
**Figura 12b**



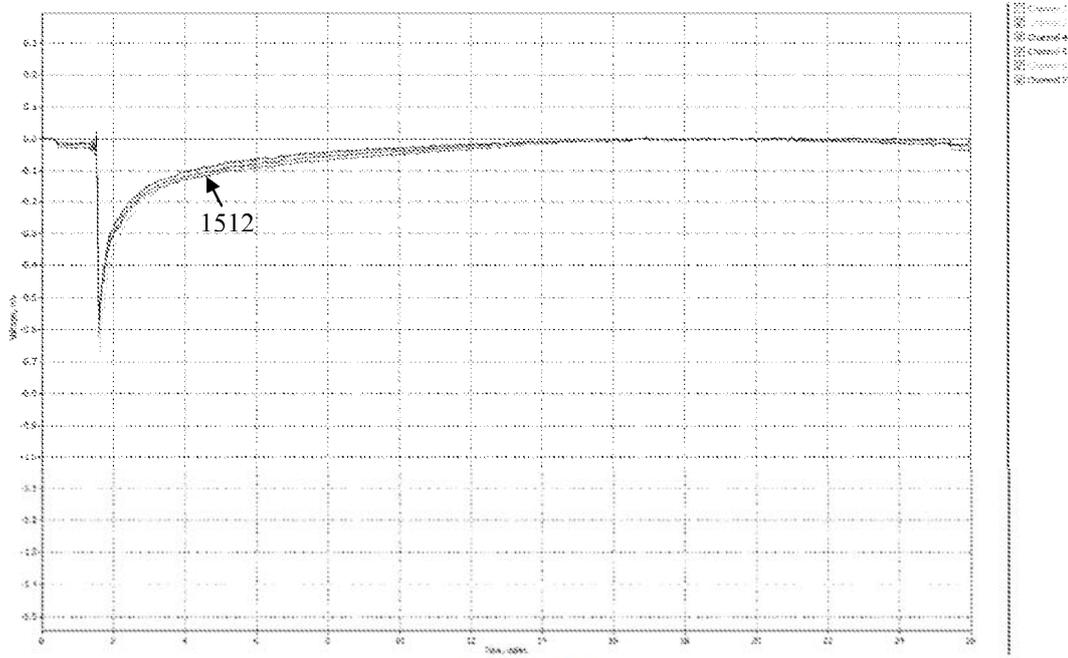
**Figura 13a**



**Figura 13b**



**Figura 14a**



**Figura 14b**