

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 902**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/05 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.05.2012 PCT/AU2012/000515**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO12155187**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2012 E 12785619 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 2707095**

54 Título: **Aparato para aplicación de un estímulo neuronal**

30 Prioridad:

13.05.2011 AU 2011901828

13.05.2011 AU 2011901829

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

06.02.2019

73 Titular/es:

SALUDA MEDICAL PTY LIMITED (100.0%)

Level 1 407 Pacific Highway

Artarmon, NSW 2064, AU

72 Inventor/es:

PARKER, JOHN LOUIS y

LAIRD, JAMES HAMILTON

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 698 902 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 aplicación de un estímulo neuronal

Descripción

Campo técnico

- 5 La presente invención hace referencia a la aplicación de un estímulo neuronal y, en particular, hace referencia a la aplicación de un estímulo neuronal de una forma controlada mediante el uso de electrodos implantados cerca de la vía neuronal.

Antecedentes de la invención

- 10 Existe una variedad de situaciones en las que es deseable aplicar estímulos neuronales para generar un potencial de acción compuesto (CAP). Por ejemplo, se emplea neuromodulación para tratar una variedad de trastornos que incluyen dolor crónico, enfermedad de Párkinson y migraña. Un sistema de neuromodulación aplica un impulso eléctrico al tejido para generar un efecto terapéutico. Cuando se utiliza para aliviar dolor crónico, el impulso eléctrico se aplica a la columna dorsal (DC) de la médula espinal. Dicho sistema suele comprender un generador de impulsos eléctricos implantado y una fuente de energía tal como una batería que se puede recargar mediante transferencia inductiva transcutánea. Se conecta un arreglo de electrodos al generador de impulsos y se ubica en el espacio epidural dorsal sobre la columna dorsal. Un impulso eléctrico aplicado en la columna dorsal mediante un electrodo causa la despolarización de neuronas y la generación de potenciales de acción propagados. Las fibras que se estimulan de esta forma inhiben la transmisión de dolor de dicho segmento en la médula espinal al cerebro. Para mantener los efectos de alivio del dolor, se aplican estímulos de forma sustancialmente continua, por ejemplo, a 15 100 Hz.

- Aunque se ha establecido el efecto clínico del estímulo de la médula espinal (SCS), no se comprenden cabalmente los mecanismos precisos involucrados. La DC es la diana del estímulo eléctrico, dado que contiene las fibras A β aferentes de interés. Las fibras A β median las sensaciones de contacto, vibración y presión de la piel, y son mecanorreceptores con una capa gruesa de mielina que responden a estímulos no nocivos. La vista dominante es 25 que el SCS estimula únicamente una pequeña cantidad de fibras A β en la DC. Se cree que los mecanismos de alivio del dolor del SCS incluyen actividad antidrómica evocada de fibras A β con un efecto inhibitorio, y la actividad ortodrómica evocada de fibras A β cumplen una función en la supresión del dolor. También se cree que el SCS recluta fibras nerviosas A β principalmente en la DC con propagación antidrómica de la respuesta evocada de la DC en el asta dorsal a través de sinapsis de neuronas de rango dinámico amplio de una forma inhibitoria.

- 30 Además, es posible emplear neuromodulación para estimular fibras eferentes, por ejemplo, para inducir funciones motrices. En general, el estímulo eléctrico generado en un sistema de neuromodulación desencadena un potencial de acción neuronal que tiene un efecto de inhibición o de excitación. Los efectos de inhibición se pueden utilizar para modular un proceso no deseado, tal como la transmisión de dolor, o para causar un efecto deseado, tal como la contracción de un músculo.

- 35 Los potenciales de acción generados entre una gran cantidad de fibras se suman para formar un potencial de acción compuesto (CAP). El CAP es la suma de respuestas de una gran cantidad de potenciales de acción de fibras individuales. El CAP registrado es el resultado de la despolarización de una gran cantidad de fibras diferentes. El diámetro de la fibra determina en gran medida la velocidad de propagación y en el caso de fibras mielinadas grandes, tal como se encuentran en la zona de entrada de la raíz dorsal (DREZ), y cerca de la espina dorsal, la 40 velocidad puede ser mayor de 60 ms⁻¹. El CAP generado por la activación de un grupo de fibras similares se mide como un potencial de pico positivo P1, luego un pico negativo N1, seguido de un segundo pico positivo P2. El pasaje del electrodo de registro por la región de activación a medida que los potenciales de acción se propagan a lo largo de las fibras individuales provoca esto. Usualmente, una señal de CAP observada tendrá una amplitud máxima en el rango de microvoltios, mientras que un estímulo aplicado para evocar el CAP suele ser de varios voltios.

- 45 Para una operación eficaz y cómoda, es necesario mantener la amplitud de estímulo o carga aplicada por encima de un umbral de reclutamiento, por debajo del cual un estímulo no reclutaría respuesta neuronal alguna. También es necesario aplicar estímulos que se encuentran por debajo de un umbral de comodidad, por encima del cual se generan percepciones de dolor o incomodidad debido al aumento de reclutamiento de fibras de A δ , las cuales son fibras nerviosas sensibles con una capa fina de mielina asociadas con dolor agudo, sensación de presión y frío. En 50 prácticamente todas las aplicaciones de neuromodulación, se desea una única clase de respuesta de fibra, pero las formas de onda de estímulo empleadas pueden reclutar otras clases de fibras que provocan efectos secundarios no deseados, tales como contracción muscular si se reclutan fibras motoras. La migración de electrodos y/o los cambios de postura del receptor del implante, cualquiera de los cuales puede alterar de forma significativa el reclutamiento generado por un estímulo dado conforme a si el estímulo se aplica antes o después del cambio de la posición del electrodo o la postura del usuario, dificultan más la tarea de mantener el reclutamiento neuronal adecuado. Los 55 cambios de postura por sí solos pueden provocar que un régimen de estímulo eficaz y cómodo se torne doloroso o deje de ser eficaz.

EP 2 243 510 describe un dispositivo para modulación de médula espinal de alta frecuencia selectiva para inhibición con efectos secundarios reducidos (parestesia). Al usar una frecuencia mayor que el período refractario de las neuronas diana, se evoca una respuesta asíncrona.

5 MAHNNAN, A ET AL.: «Measurement of the current-distance relationship using a novel refractory interaction technique», *J. NEURAL ENG.*, tomo 6, n.º 3, 20 de mayo de 2009 (2009-05-20), pág. 036005, describe el estímulo secuencial de dos electrodos espacialmente separados y observa la respuesta con el fin de determinar la relación entre la corriente umbral y la distancia de electrodo a fibra.

10 En la presente memoria descriptiva, se entenderá que el término «comprender», o variaciones tales como «comprende» o «que comprende», implica la inclusión de un elemento, entero o etapa mencionados, o un grupo de elementos, enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, entero o etapa, o grupo de elementos, enteros o etapas.

Compendio de la invención

15 La presente invención provee un dispositivo para aplicar un estímulo neuronal según la reivindicación 1. Se definen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes. Los aspectos, realizaciones y ejemplos descritos en la presente, pero no comprendidos por el alcance de la reivindicación 1, no forman parte de la invención. Esto se aplica, en particular, a los métodos descritos en la presente.

Al proveer un segundo estímulo a administrarse en el período refractario neuronal luego del primer estímulo, la presente invención provee respuestas de fibra decorrelacionadas o menos correlacionadas que evocarán dichos estímulos.

20 La secuencia de estímulos neuronales puede comprender más de dos estímulos, cada uno administrado en el período refractario luego de un estímulo previo en la secuencia.

La secuencia de estímulos neuronales puede comprender estímulos de amplitud ascendente.

25 Más de un electrodo aplica de forma secuencial la secuencia de estímulos neuronales. En dichas realizaciones, el segundo estímulo se administra preferentemente en un momento posterior al primer estímulo, lo que permite el cese del primer estímulo y permite la propagación de una primera respuesta neuronal evocada por el primer estímulo del primer electrodo al segundo electrodo, de forma que el segundo estímulo se administra durante un período refractario de neuronas próximas al segundo electrodo luego de la activación de dichas neuronas por la respuesta neuronal evocada del primer estímulo. De manera adicional o alternativa, en algunas realizaciones, electrodos consecutivos ubicados a lo largo de un arreglo de electrodos pueden aplicar la secuencia de estímulos neuronales.

30 Se controla el momento de los respectivos estímulos en la secuencia para causar una alineación espaciotemporal de las respuestas evocadas respectivas que se propagan en una primera dirección a lo largo de la fibra nerviosa para, de esa forma, provocar correlación y suma de respuestas evocadas en la primera dirección y causar una desalineación espaciotemporal de las respuestas evocadas respectivas que se propagan en una segunda dirección opuesta a la primera dirección a lo largo de la fibra nerviosa, de manera de decorrelacionar las respuestas evocadas que se propagan en la segunda dirección. Es beneficioso decorrelacionar potenciales evocados que se propagan hacia el cerebro, donde se desea evitar o minimizar cualquier percepción de los estímulos.

35 En algunas realizaciones de la invención, a la secuencia de estímulos neuronales la puede seguir un estímulo único que no se aplica durante el período refractario de cualquier estímulo previo y al que no lo sigue ningún estímulo posterior en el período refractario del estímulo único. Dichas realizaciones se pueden aplicar para hacer posible que se tome una medida de respuesta evocada luego del estímulo único, para hacer posible el ajuste continuo de los parámetros de estímulo de la secuencia de estímulos neuronales.

Breve descripción de los dibujos

A continuación, se describirá un ejemplo de la invención con referencia a los dibujos adjuntos, en los cuales:

la Figura 1 ilustra un dispositivo implantable adecuado para implementar la presente invención;

45 la Figura 2a muestra las funciones de crecimiento de amplitud de respuesta de A β para el estímulo de la médula espinal de ovejas en 40, 80 y 120 μ s, al tiempo que la Figura 2b muestra el potencial de acción compuesto registrado en cargas equivalentes para los tres anchos de impulso diferentes;

la Figura 3 ilustra la suma de una secuencia de respuestas neuronales superpuestas;

50 la Figura 4 es una ilustración esquemática de una secuencia de impulsos potenciales y la curva de crecimiento de amplitud asociada con la secuencia;

la Figura 5 ilustra las respuestas ERT a ráfagas de estímulo con frecuencias diferentes;

la Figura 6 ilustra un esquema de estímulos para generar estímulos que producen la sincronización de la activación de A β en la dirección antidrómica y una actividad desincronizante en la dirección ortodrómica;

la Figura 7 ilustra resultados experimentales obtenidos mediante la aplicación de una serie de cuatro estímulos de amplitud ascendente en cuatro electrodos adyacentes a una médula espinal de oveja;

- 5 la Figura 8 ilustra resultados experimentales obtenidos en respuesta a ráfagas de estímulos de intervalos entre estímulos diferentes y

la Figura 9 ilustra un controlador de respuesta adecuado para controlar los parámetros de la ráfaga de estímulos en una forma automatizada.

Descripción de las realizaciones preferidas

- 10 La Figura 1 ilustra un dispositivo implantable 100 adecuado para implementar la presente invención. El dispositivo 100 comprende una unidad de control implantada 110 que controla la aplicación de una secuencia de estímulos neuronales según la presente invención. En esta realización, también se configura la unidad 110 para controlar un proceso de medida para obtener una medida de una respuesta neuronal evocada por un estímulo único administrado por uno o más de los electrodos 122. El dispositivo 100 también comprende un arreglo de electrodos
15 120 que consiste en un arreglo de tres por ocho electrodos 122, cada uno de los cuales se puede utilizar de forma selectiva ya sea como electrodo de estímulo o electrodo de detección, o ambos.

- Es muy deseable la activación y la supresión simultánea de áreas diferentes de tejido para el tratamiento de una variedad de trastornos neurológicos. Para el tratamiento de la incontinencia, es muy deseable la activación o reducción de la micción sin contracción del esfínter. El objetivo del estímulo de la médula espinal es bloquear la
20 transmisión de señales de dolor de fibras A δ y C mediante el efecto de inhibición de la activación de fibras A β . Las fibras A β ascendentes producen una respuesta psicofisiológica que resulta en la parestesia (descrita como hormigueo por los receptores). Se ha sugerido una variedad de vías para reducir o eliminar este efecto. Se ha informado que el estímulo en modo de ráfaga o el estímulo continuo a frecuencias elevadas puede producir alivio del dolor sin parestesia añadida, a pesar de que no se conocen con claridad los mecanismos.

- 25 Una explicación posible es que el estímulo a frecuencia elevada produzca un patrón de activación neuronal muy no correlacionado en los tractos A β ascendentes. El estímulo a frecuencia elevada genera la activación continua de las fibras y produce un patrón de activación aleatorizado. El tiempo de recuperación (período refractario) entre cada fibra es ligeramente diferente y si se encuentra presente un potencial de despolarización a medida que la fibra abandona el período refractario, se despolarizará nuevamente, pero no de forma sincronizada con otras fibras que aún se
30 pueden encontrar en sus períodos refractarios. El resultado neto es una aleatorización del patrón de activación y un retorno de la respuesta estocástica en la fibra.

- Las medidas de la respuesta neuronal evocada proveen una medida directa del grado de correlación del patrón de activación. La Figura 2a muestra las funciones de crecimiento de amplitud de respuesta A β con respecto a la
35 amplitud del estímulo para el estímulo de la médula espinal de ovejas a 40, 80 y 120 μ s. El reclutamiento se relaciona con la carga y, por lo tanto, el estímulo a 1 mA durante 120 μ s produce una carga equivalente a estímulo a 3 mA durante 40 μ s, y las líneas verticales destacan dos puntos respectivos de administración de la misma carga para cada barrido. La Figura 2b muestra el potencial de acción compuesto registrado en cargas equivalentes para los tres anchos de impulso diferentes. La altura de pico es menor y el pico de respuesta evocada es más ancho con la carga equivalente para el ancho de impulso más largo que para el ancho de impulso más corto y esto es indicativo
40 de una respuesta evocada menos correlacionada.

La probabilidad de que cualquier fibra individual responda es una función de las propiedades y la historia de la fibra y la amplitud del impulso de corriente. Aunque impulsos cortos y largos para una carga equivalente pueden reclutar la misma cantidad de fibras, el impulso de amplitud de corriente menor más largo reclutará las fibras durante una extensión de tiempo mayor que el ancho de impulso de corriente elevada más corto.

- 45 Los pacientes informan preferencia por estímulos con anchos de impulso más largos y la razón para esta preferencia puede ser que el efecto secundario perceptual es menor debido a que existe menos correlación entre la activación de fibras. Dada dicha observación, respuestas muy poco corregidas pueden generar efectos secundarios psicofísicos mucho menores, tales como sensaciones de hormigueo y parestesia. Las respuestas evocadas medidas para los anchos de impulso más largos son más amplias en la Figura 2b, lo que indica menos correlación en el
50 patrón de activación.

- La medida de la respuesta evocada provee una forma única para evaluar el grado de correlación entre fibras en un grupo debido a que el ancho del pico y la amplitud de la respuesta medida se relacionan directamente con el grado de sincronización temporal de los potenciales de acción de fibras individuales cuya suma forma el potencial de acción compuesto. El objetivo del diseño del estímulo es lograr un nivel elevado de reclutamiento a nivel segmental y un nivel bajo de correlación para los segmentos ascendentes. La medida de respuesta neuronal obtenida en cada electrodo de detección se puede tomar según las técnicas descritas en Daly (US 2007/0225767). De manera adicional o alternativa, la medida de respuesta neuronal se puede llevar a cabo según las técnicas descritas en
55

Nygaard (patente estadounidense n.º 5,758,651). De manera adicional o alternativa, la medida de respuesta neuronal se puede llevar a cabo según las técnicas descritas en la solicitud de patente provisional australiana n.º 2011901817 presentada de forma simultánea con la presente a nombre de National ICT Australia Ltd con el título «*Method and apparatus for measurement of neural response*» y posteriormente publicada como WO 2012/155183.

5 Es posible medir el grado de correlación en una respuesta evocada con dichas técnicas y es posible diseñar secuencias de impulsos para producir respuestas evocadas de un carácter deseado. Se muestra una curva de reclutamiento típica en la Figura 2a. La fortaleza de los potenciales de A β se relaciona directamente con la cantidad de fibras reclutadas y, por consiguiente, el estímulo a amplitudes de impulso cada vez más largas sucesivas reclutará sucesivamente más fibras. Si se marca el tiempo de los impulsos para que se produzcan dentro del período refractario de las neuronas excitadas desde el impulso previo, entonces es posible seleccionar subpoblaciones de neuronas diferentes con cada impulso.

10 Se puede disponer el momento de cada impulso de manera tal que los CAP en tránsito de cada impulso individual se cancelen entre sí cuando se suman a cierta distancia del sitio de estímulo. Esto indica el grado de desincronización entre las fibras y como la entrada de detección se basa en la correlación de los patrones de activación, se reduce la sensación (parestesia). Sin embargo, no se reduce la activación del efecto de inhibición de las fibras A β a nivel segmental, lo que permite ocurra la inhibición con A β de la propagación de A δ y C, según se desee.

15 La Figura 3 ilustra el principio de aplicar una secuencia de estímulos neuronales y permitir que las respuestas evocadas respectivas 302, 304, 306 se propaguen a lo largo de la fibra. En 308 se muestra la suma numérica de cinco de dichos potenciales de acción compuestos superpuestos, de los cuales solo aparecen tres en la Figura 3. La Figura 3 muestra el efecto de la suma de la respuesta evocada de cinco impulsos con los intervalos de tiempo entre impulsos dispuestos como consecuencia de la llegada de la forma de onda de respuesta evocada en un punto designado a lo largo del arreglo de electrodos, de forma tal que se minimiza la señal promedio registrada en dicho punto. La diferencia de tiempo entre cada impulso catódico para los datos ilustrados en la Figura 3 es de 0,3 ms.

20 La Figura 4 es una ilustración esquemática de una secuencia de impulsos potenciales (inferior) y la curva de crecimiento de amplitud asociada con la secuencia (superior). Se representan los niveles de corriente A-C en ambas partes de la Figura 4. Se puede esperar que el impulso inicial de amplitud A reclute únicamente una parte de la población disponible. Entonces, se puede esperar que la aplicación del estímulo posterior de mayor amplitud reclute una parte adicional, pero no la totalidad, de la población neuronal disponible, a pesar de que el estímulo B se aplica durante el período refractario posterior al estímulo A. De manera similar, se puede esperar que el estímulo C reclute una parte adicional de la población neuronal disponible. C se puede aplicar durante el período refractario solo del estímulo B o, posiblemente, dentro del período refractario tanto de los estímulos A como B. Por lo tanto, se puede esperar que la secuencia de estímulos neuronales A-B-C reclute quizá una cantidad similar de la población neuronal disponible que la que reclutaría el estímulo C si se aplicara solo, sin embargo, el reclutamiento progresivo de partes de la población neuronal en momentos progresivos implica una respuesta evocada significativamente decorrelacionada en comparación con la respuesta que resulta de un único estímulo de amplitud C.

25 Es posible extender en gran medida el concepto de selección de secuencias de estímulo con base en los parámetros registrados de ERT. Por ejemplo, el ejemplo de la Figura 4 demuestra el logro de una respuesta grupal no correlacionada en la población de fibras que se estimula.

30 La Figura 5 ilustra las respuestas ERT a ráfagas de estímulo con frecuencias diferentes. Se puede inferir el grado de correlación a partir de la señal de ERT. Se puede utilizar un estímulo normal para evaluar la amplitud de respuesta de estímulo en ausencia de cualesquiera impulsos desincronizantes adicionales. Se ajusta la amplitud del impulso de sonda individual para representar la carga total que se administra con el transcurso del tiempo para el tren de impulsos desincronizantes correspondiente. La amplitud de la respuesta medida del impulso de sonda individual representa una respuesta completamente sincronizada. Entonces, se emite el tren de impulsos desincronizantes y se mide la respuesta. La relación de las dos respuestas es proporcional al nivel de sincronización y, por lo tanto, se puede utilizar como parámetro de control para ajustar las características del dispositivo. Por ejemplo, el paciente puede ajustar el parámetro de control para que sea posible que el paciente ajuste el nivel de parestesia que se percibe. El sistema de detección de un cambio de estado en el tejido neuronal también puede utilizar la variable de control con fines de diagnóstico.

35 El dispositivo puede aplicar un estímulo no decorrelacionante individual al nervio de forma periódica u ocasional para provocar una respuesta evocada que, entonces, se utiliza como la entrada para el bucle de control. Dicho estímulo de sonda se puede ajustar de forma que su carga sea equivalente a la carga presentada por los estímulos desincronizantes. Entonces, se puede ajustar la frecuencia del impulso de sonda para minimizar los efectos secundarios perceptuales. También se puede ajustar la frecuencia de sonda a demanda, lo que, por ejemplo, responde más rápidamente a cambios de movimiento.

La conducción de los potenciales de acción compuestos ocurre tanto de forma ortodrómica (en dirección ascendente en la columna) como antidrómica (en dirección descendente en la columna). Se puede emplear una selección cuidadosa del diseño del estímulo para crear una situación en la que el grado de sincronización puede ser diferente en ambas direcciones y esto se puede controlar. Por ejemplo, se puede desear generar estímulos que producen la

sincronización de la activación de A β en la dirección antidrómica y una actividad desincronizante en la dirección ortodrómica. Se ilustra un esquema posible para hacer esto en la Figura 6. Se descarga un impulso de estímulo, preferentemente, bifásico, en un electrodo (electrodo 0 indicado en el lado izquierdo de la Figura 6). En un intervalo de tiempo posterior, se descarga un impulso de estímulo 2 entre otros dos electrodos. A efectos de conveniencia, esto se ilustra en la Figura 6 como el electrodo (número 1) adyacente al primer electrodo). Se arregla la segunda descarga para que ocurra en un momento y lugar tales que su propagación de CAP resultante a un electrodo (por ejemplo, "+6") en una dirección (la dirección ascendente en la Figura 6) se sume con otro CAP evocado. En contraste, en la otra dirección (la dirección descendente en la Figura 6), los CAP respectivos no se alinean ni se correlacionan, por ejemplo, cuando se observan en el electrodo -3.

5 Una forma posible para lograr esta selectividad de dirección de la correlación de CAP, pero no la única, es disponer una serie de impulsos de estímulo con un intervalo entre impulsos igual a la diferencia de tiempo de propagación necesaria para la desincronización del CAP en la dirección ascendente.

Cabe destacar que no es necesario que el orden en el que se presenten los estímulos sea secuencial. También se pueden variar las amplitudes de los estímulos individuales según el esquema de la Figura 4. El momento de presentación también puede oscilar para ajustar el momento en el tiempo.

15 La Figura 7 ilustra resultados experimentales obtenidos mediante la aplicación de una serie de cuatro estímulos de amplitud ascendente en cuatro electrodos adyacentes a una médula espinal de oveja. Cada estímulo fue un estímulo tripolar para el cual el electrodo central respectivo fue, en orden, el electrodo E7, E8, E9 y E10, los cuales son los cuatro electrodos ubicados en el centro de un arreglo de electrodos lineal de 16 electrodos. Cada estímulo fue bifásico, cada fase tuvo un ancho de impulso de 20 μ s y el espacio interfásico fue de 10 μ s. Los estímulos tuvieron amplitudes ascendentes de 2 mA, 2,5 mA, 3 mA y 3,5 mA, respectivamente. El intervalo entre estímulos entre cada par sucesivo de estímulos en los electrodos respectivos fue de 33 μ s, de forma que el tiempo entre pulsos fue de 83 μ s, para correlacionar de forma óptima la respuesta evocada neta en la dirección antidrómica (es decir, caudal). Tal como se puede observar en la Figura 7, se correlacionó la respuesta antidrómica 704 medida en el electrodo E16 de las cuatro partes sustituyentes y tiene gran amplitud. En contraste, las cuatro respuestas ortodrómicas no se correlacionaron y produjeron una respuesta neta 702 medida en el electrodo E3 que tuvo una amplitud muy reducida en comparación con la respuesta 704 que se desplaza en dirección opuesta, a pesar de que ambas fueron producidas por la misma ráfaga de cuatro estímulos.

20 La Figura 8 muestra las respuestas medidas a intervalos entre estímulos diferentes. Tal como se puede observar, el intervalo entre estímulos afecta en gran medida la eficacia de esta técnica, por lo que las realizaciones preferidas proveen un bucle de respuesta para optimizar este parámetro y todos los demás parámetros del estímulo al establecer la ráfaga de estímulos. La Figura 9 ilustra un controlador de respuesta adecuado para controlar los parámetros de la ráfaga de estímulos de forma automatizada, de manera que se utilicen las respuestas evocadas medidas en cada dirección para determinar los parámetros de estímulo requeridos para lograr un efecto direccional deseado. Dicha respuesta automatizada permite explorar el espacio de parámetros relativamente grande para identificar parámetros de ráfagas de estímulos óptimos.

30 Los expertos en la técnica comprenderán que son posibles múltiples variaciones y/o modificaciones a la invención tal como se ilustra en las realizaciones específicas sin apartarse del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones. Por consiguiente, se deben considerar las reivindicaciones de la presente en todo respecto como ilustrativas y no como restrictivas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (100) para aplicar un estímulo neuronal y dicho dispositivo (100) comprende:
al menos dos electrodos (122) configurados para ubicarse a lo largo de una vía neuronal con una población de fibras y una unidad de control (110) configurada para:
- 5 aplicar una secuencia de estímulos neuronales terapéuticos, la cual comprende un primer estímulo y un segundo estímulo que se administran en un período refractario de la población de fibras posterior al primer estímulo, en donde la secuencia de estímulos neuronales se aplica secuencialmente a más de uno de los al menos dos electrodos (122),
- 10 en donde los parámetros de estímulo del segundo estímulo difieren de los parámetros de estímulo del primer estímulo de manera que el segundo estímulo sea capaz de reclutar una parte adicional de la población de fibras respecto al primer estímulo, y
- controlar el momento de los respectivos estímulos en la secuencia para provocar una alineación espaciotemporal de las respuestas evocadas respectivas que se propagan en una primera dirección a lo largo de la fibra nerviosa para, de esa forma, provocar correlación y suma de respuestas evocadas en la primera dirección
- 15 y causar una desalineación espaciotemporal de las respuestas evocadas respectivas que se propagan en una segunda dirección opuesta a la primera dirección a lo largo de la fibra nerviosa, de manera de decorrelacionar las respuestas evocadas que se propagan en la segunda dirección.
2. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la secuencia de estímulos neuronales comprende más de dos estímulos, cada uno de los cuales se administra en un período refractario posterior a un estímulo previo en la secuencia.
- 20 3. El dispositivo de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la secuencia de estímulos neuronales comprende estímulos de amplitud ascendente.
4. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde se configura la unidad de control (110) para administrar el segundo estímulo en un momento posterior al primer estímulo, lo que permite el cese del primer estímulo y permite la propagación de una primera respuesta neuronal evocada por el primer estímulo de un primer electrodo (122) a un segundo electrodo (122), de forma que el segundo electrodo (122) administra el segundo estímulo durante un período refractario de neuronas próximas al segundo electrodo luego de la activación de dichas neuronas por la respuesta neuronal evocada del primer estímulo.
- 25 5. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde se configura la unidad de control para aplicar la secuencia de estímulos neuronales mediante electrodos consecutivos (122) ubicados a lo largo de un arreglo de electrodos (120).
- 30 6. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la primera dirección es caudal.
7. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde se configura adicionalmente la unidad de control (110) para aplicar un estímulo único fuera del período refractario de cualquier estímulo previo y no lo sigue ningún estímulo posterior en el período refractario del estímulo único, con el fin de hacer posible que se tome una medida de respuesta evocada luego del estímulo único.
- 35 8. El dispositivo de la reivindicación 7, en donde se configura adicionalmente la unidad de control para utilizar la medida de respuesta evocada para el control de respuesta de los parámetros de estímulo de la secuencia de estímulos neuronales.

40

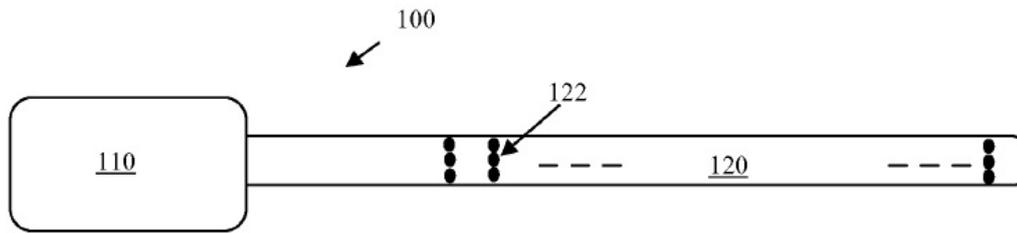


Figura 1

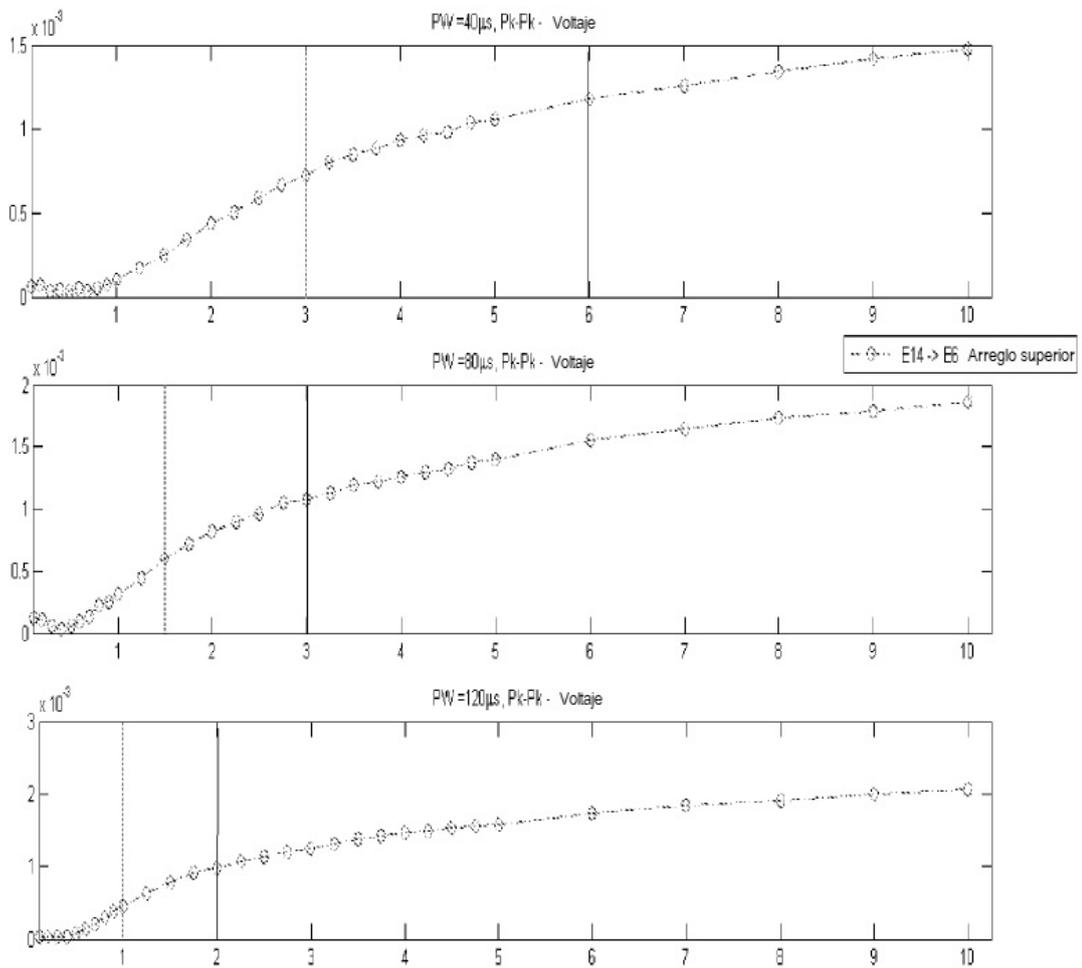


Figura 2a

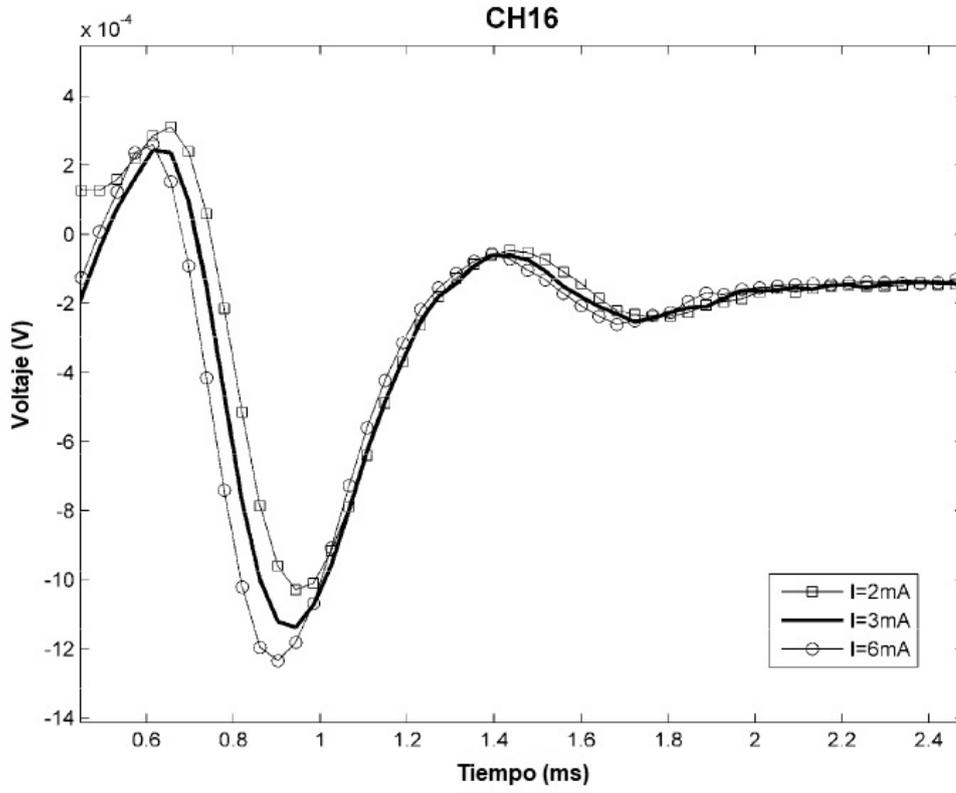


Figura 2b

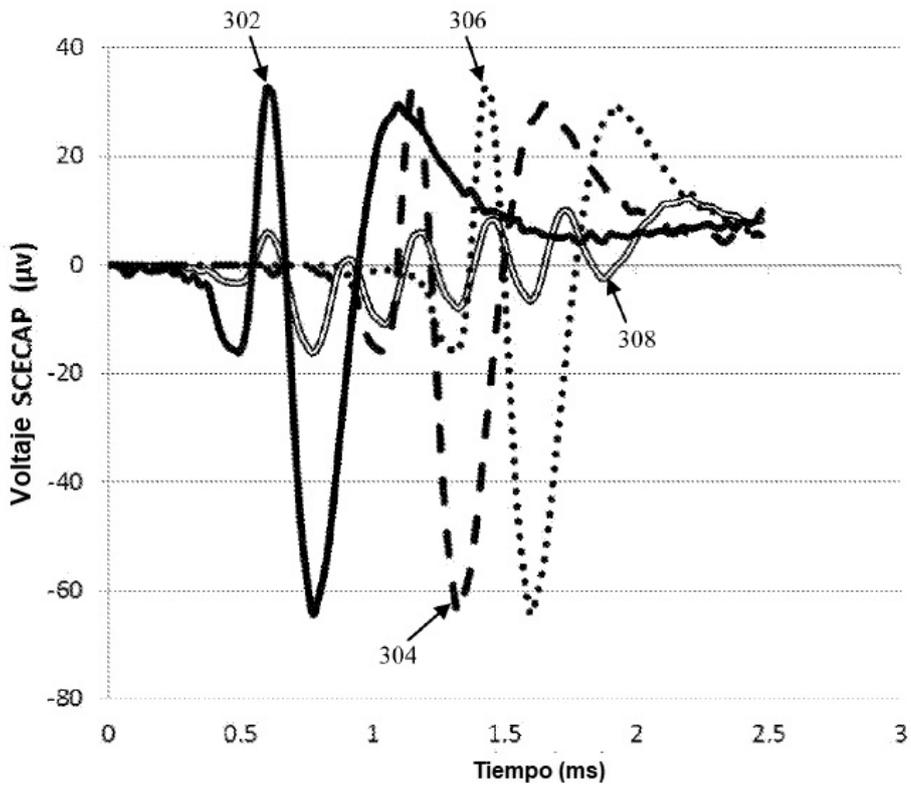


Figura 3

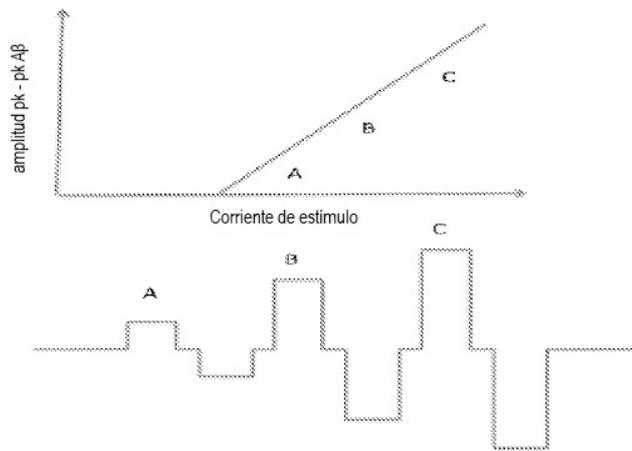


Figura 4

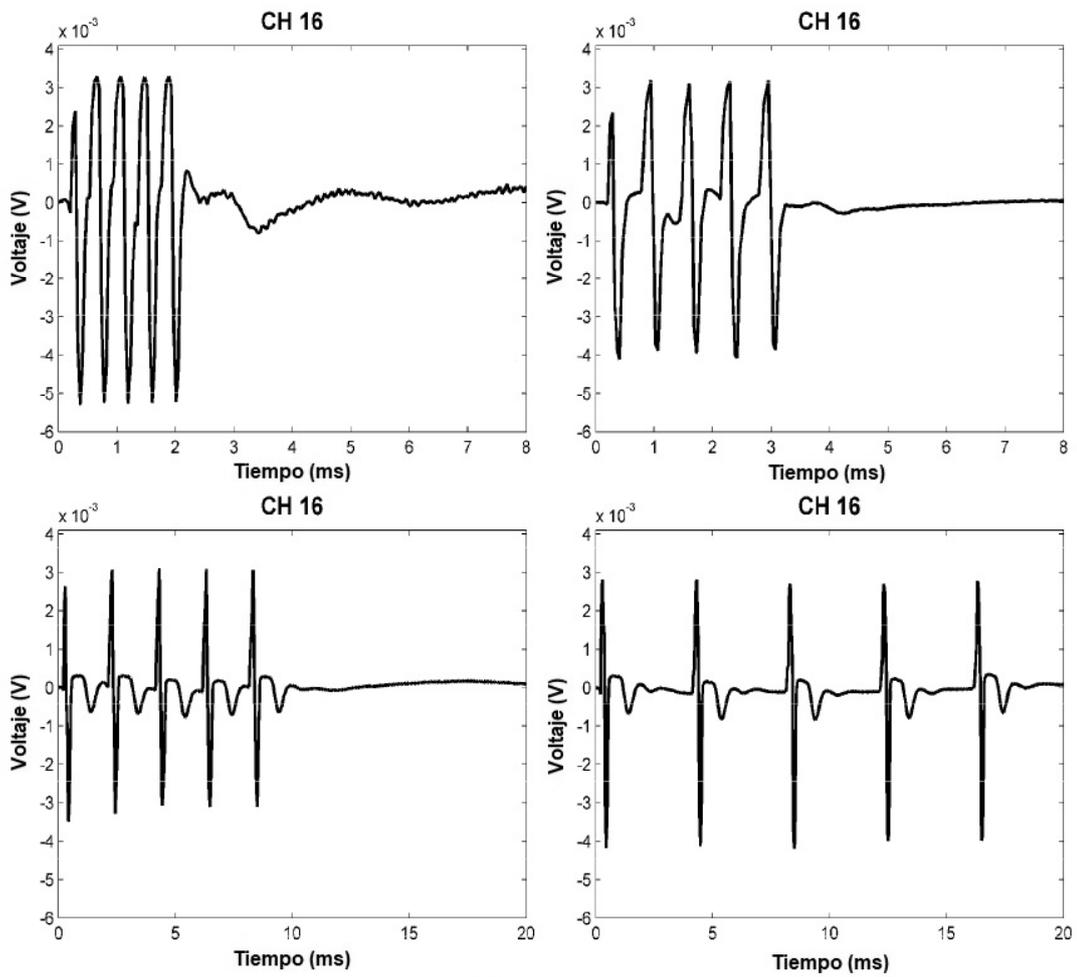


Figura 5

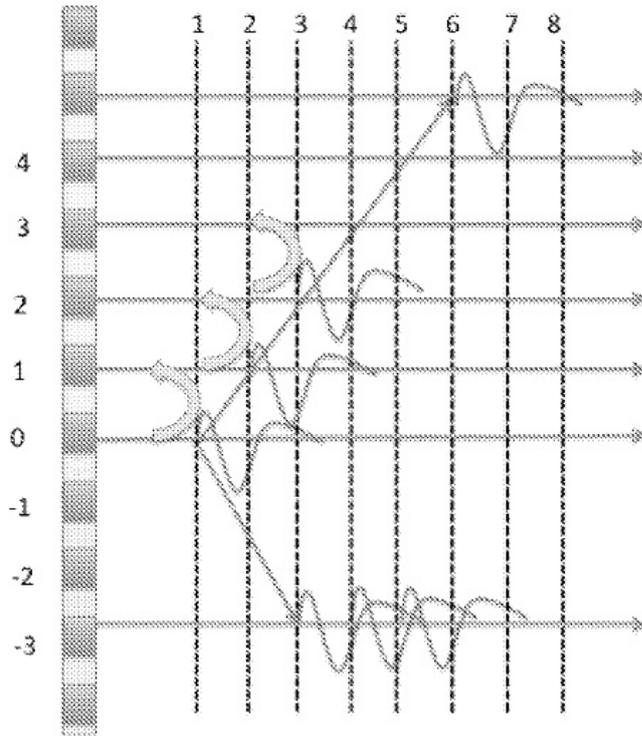


Figura 6

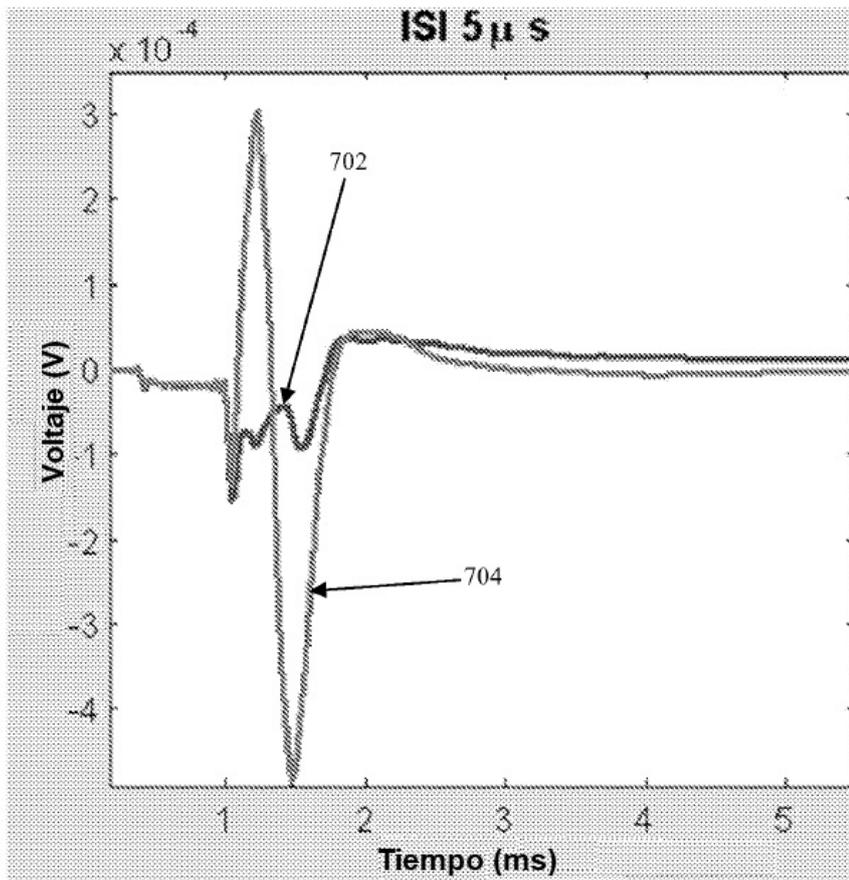


Figura 7

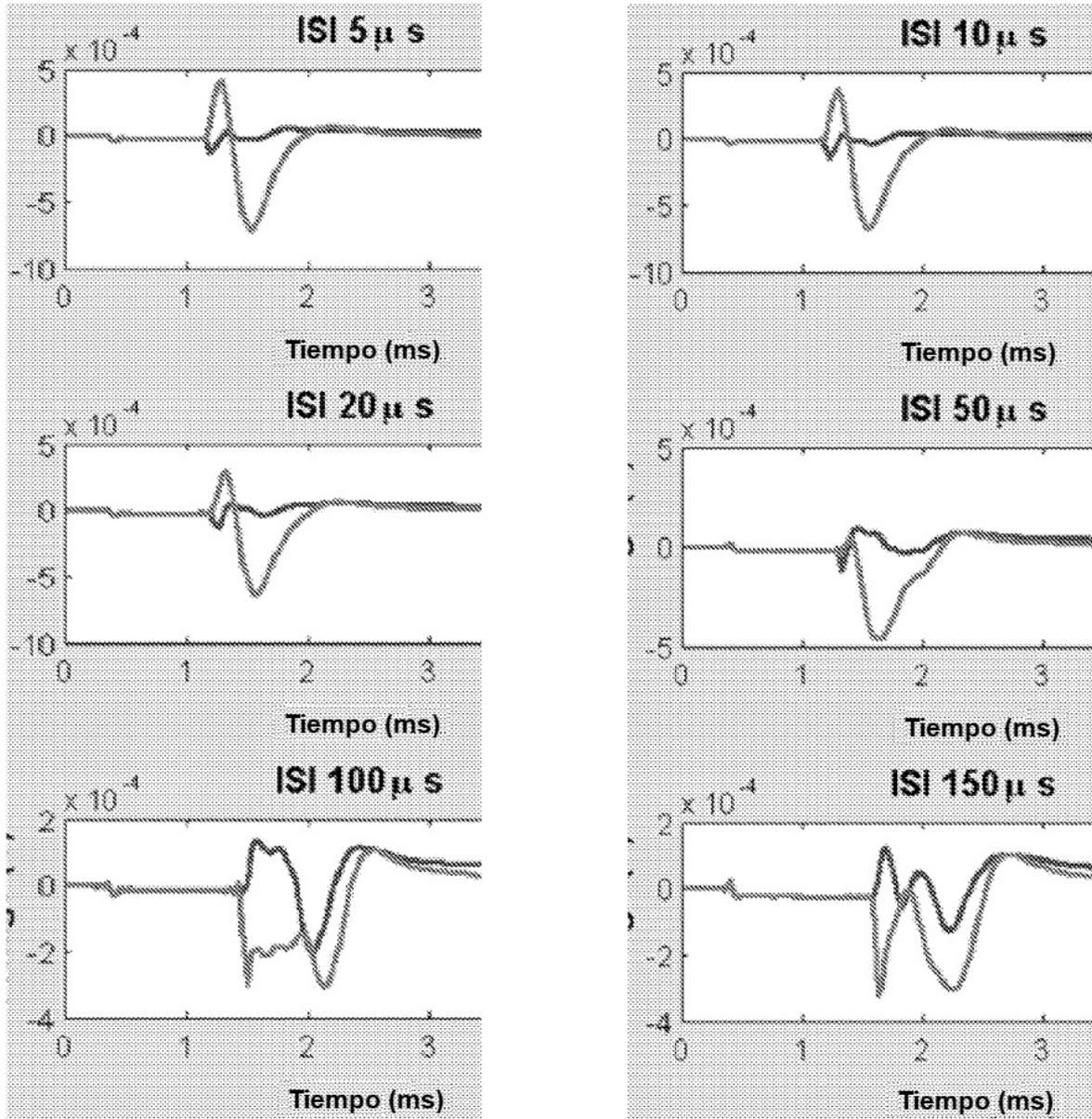


Figura 8

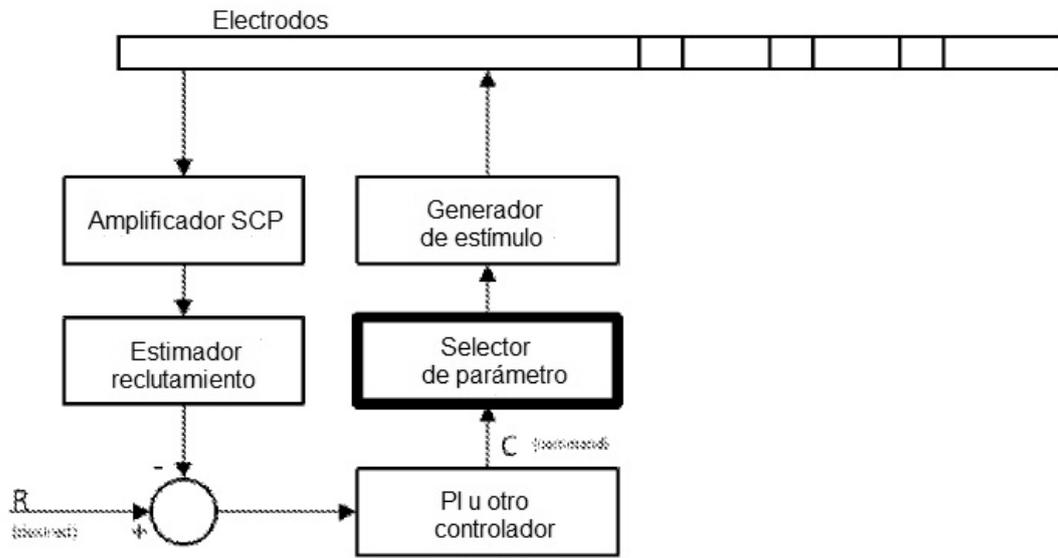


Figura 9