

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 653**

51 Int. Cl.:

**A61N 1/05** (2006.01)

**A61B 5/01** (2006.01)

**A61N 1/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.03.2015 PCT/US2015/019392**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.09.2015 WO15138290**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2015 E 15762093 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019 EP 3116591**

54 Título: **Colocación y estimulación de un electrodo cerebral profundo basándose en la temperatura del tejido adiposo marrón**

30 Prioridad:

**11.03.2014 US 201461951306 P**

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

**08.10.2019**

73 Titular/es:

**OREGON HEALTH & SCIENCE UNIVERSITY,  
OFFICE OF TECHNOLOGY TRANSFER AND,  
BUSINESS DEVELOPMENT (100.0%)  
0690 SW Bancroft Street  
Portland, OR 97239, US**

72 Inventor/es:

**BURCHIEL, KIM;  
MADDEN, CHRISTOPHER J. y  
MORRISON, SHAUN F.**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

ES 2 726 653 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

Colocación y estimulación de un electrodo cerebral profundo basándose en la temperatura del tejido adiposo marrón

### 5 **Campo**

La presente divulgación se relaciona con el campo de la estimulación cerebral profunda y, más específicamente, con sistemas y métodos para la colocación y estimulación de un electrodo cerebral profundo basándose en la temperatura del tejido adiposo marrón.

10

### **Reconocimiento de apoyo del gobierno**

La presente invención se realizó con el apoyo del gobierno con la subvención número 1-13-BS-120 otorgada por la American Diabetes Association. El gobierno tiene ciertos derechos en la tecnología.

15

### **Antecedentes**

La obesidad es un problema de salud global en crecimiento que con frecuencia es intratable con las opciones de tratamiento actuales. Por ejemplo, los cambios en el estilo de vida, tales como el ejercicio y la limitación de la ingesta dietética, pueden no ser satisfactorios para controlar la obesidad, por ejemplo, debido en parte a las respuestas compensatorias que reducen el metabolismo como respuesta a la restricción dietética. Las intervenciones médicas tales como medicamentos supresores del apetito pueden tener un éxito solamente mínimo para ayudar a perder de peso y las intervenciones quirúrgicas invasivas, tales como cirugía de bypass gástrico, tienen mayores riesgos. Por lo tanto, es deseable administrar intervenciones alternativas que puedan controlar de forma satisfactoria el aumento de peso y el apetito con riesgos reducidos.

20

25

La estimulación cerebral profunda (DBS) en regiones seleccionadas del cerebro ha proporcionado beneficios terapéuticos para trastornos del movimiento de otro modo resistentes al tratamiento tales como la enfermedad de Parkinson, temblor esencial y distonía. También se ha intentado el tratamiento con DBS para una diversidad de otras indicaciones clínicas tales como depresión, trastorno obsesivo-compulsivo y epilepsia. Dado el éxito de la DBS en estos esfuerzos clínicos, otras indicaciones para las que actualmente existe una terapia poco eficaz se están evaluando de manera preclínica, para un posible uso clínico. La obesidad puede ser una de esas indicaciones.

30

La DBS consiste en implantar cables delgados con la punta con contactos eléctricos en un lugar específico en una región objetivo del cerebro de un paciente. Los electrodos están diseñados para administrar de forma no destructiva impulsos eléctricos leves en el lugar específico. Los cables están conectados a un generador de impulsos implantado, compacto, de funcionamiento con baterías de manera similar a un marcapasos. Los cables para DBS se colocan en el cerebro de acuerdo con el tipo de síntomas a tratar y, por lo tanto, la colocación correcta del electrodo de estimulación es fundamental para el éxito de estos enfoques.

35

40

### **Sumario**

La presente divulgación se relaciona con sistemas y métodos para colocación de electrodo cerebral profundo y estimulación cerebral profunda (DBS) para tratamiento de obesidad en pacientes. En un enfoque a modo de ejemplo, durante la colocación de un electrodo para estimulación cerebral profunda en una región objetivo del cerebro de un paciente, la temperatura del tejido adiposo marrón (BAT) se puede monitorizar, por ejemplo, mediante un sensor de la temperatura supraclavicular, y se puede usar para identificar un lugar óptimo para la administración de DBS que produce un aumento de la temperatura del BAT.

45

Como se usa en toda la presente divulgación, las expresiones "tejido adiposo marrón" y "BAT" se pueden usar para indicar cualquier tejido adiposo inducible adecuado tal como el tejido adiposo marrón "clásico" y otras clasificaciones de tejido adiposo inducible tal como beige, marrón en blanco (brite), b/b, etc.

50

Los aumentos en la temperatura del BAT son indicativos de una regulación positiva de la termogénesis en el BAT. Por lo tanto, la identificación de un lugar óptimo para la estimulación del electrodo en una región objetivo del cerebro se basa en que un aumento de la temperatura del BAT puede administrar una evaluación funcional en tiempo real para dirigir con precisión los cables de DBS en un lugar asociado con el metabolismo. Dado que proporciona una medida directa de la eficacia de la estimulación para accionar de manera aguda los tejidos efectores que se cree que contribuyen al punto final deseado, un enfoque de ese tipo puede administrar un aumento de la precisión de colocación del electrodo, especialmente en conjunto con enfoques de localización anatómica que se basan en la asistencia para formación de imágenes, tal como formación de imágenes por resonancia magnética (MRI), tomografía computarizada (CT), o métodos de dirección indirecta tales como registro de microelectrodos (MER). Además, los enfoques que se basan en la grabación de microelectrodos (MER) para la colocación de electrodos usan un equipo especializado y experiencia, un tiempo de intraoperación dedicado a la demanda para realizar los registros, y en la mayoría de los casos la orden de realizar los procedimientos en pacientes despiertos bajo anestesia local. De esta manera, la colocación del electrodo basándose en mediciones de temperatura del BAT se

60

65

puede llevar a cabo con un coste reducido en comparación con los procedimientos que se basan solamente en MER, y potencialmente se puede llevar a cabo en pacientes bajo anestesia general.

5 Por último, la monitorización de la temperatura del BAT se puede usar para administrar un control de circuito cerrado regulado para aumentar tanto la eficacia como el control de DBS a la vez que se reduce el consumo de energía del generador de impulsos implantado. En particular, después de asegurar un electrodo DBS para administración de DBS a un lugar óptimo en una región objetivo del cerebro de un paciente, las mediciones de temperatura del BAT se pueden administrar como una retroalimentación al generador de impulsos para controlar cuando se activa la DBS y cuando se desactiva la DBS para mantener una cantidad deseada de metabolismo activo en el BAT. Por ejemplo, la DBS puede administrar a la región objetivo del cerebro a través del electrodo cuando la temperatura del BAT es menor que aun umbral de temperatura del BAT determinado previamente y se puede interrumpir cuando la temperatura del BAT es mayor que o básicamente igual al umbral de temperatura del BAT determinado que.

15 Un enfoque de ese tipo aprovecha una conexión directa entre la activación del BAT y la estimulación del cerebro para regular la administración de DBS a la región objetivo del cerebro en tiempo real y por lo tanto puede conservar la energía almacenada en el generador de impulsos, por ejemplo, puede prolongar el periodo de duración de una batería dentro del generador de impulsos, a la vez que se reducen las apariciones de adaptación del cerebro y resistencia a la terapia. En particular, los enfoques anteriores proporcionan una estimulación continua sin monitorizar respuestas funcionales del sistema de tratamiento con DBS en tiempo real y por lo tanto se puede desperdiciar energía e aumentar las apariciones de resistencia a la terapia con DBS. Por ejemplo, en los enfoques de ese tipo, la DBS constante puede conducir a la acomodación del cerebro al DBS de modo que la eficacia de la DBS se reduce.

25 Adicionalmente, en algunos ejemplos, se pueden obtener mediciones de temperatura del cerebro centrales a partir del electrodo DBS, por ejemplo, a través de un sensor de temperatura integrado con el electrodo, con el fin de monitorizar la temperatura central en el cerebro y regular la DBS en consecuencia. Por ejemplo, como respuesta a la temperatura central medida en el electrodo que aumenta por encima de un umbral de temperatura central, la administración de DBS a través del electrodo se puede interrumpir hasta que la temperatura central disminuya por debajo del umbral de temperatura central. De esta manera, se puede monitorizar la temperatura central dentro del cerebro en el electrodo para administrar un mecanismo protegido contra fallos durante la DBS.

30 Los métodos y sistemas de ese tipo para DBS que se basan en mediciones de temperatura del BAT pueden aumentar la precisión de la colocación del electrodo y administrar una DBS preciso y eficaz para el tratamiento de la obesidad. Los métodos de ese tipo se pueden usar adicionalmente para tratar la hipertensión, una co-morbidez común de la obesidad, y se pueden aplicar a otras indicaciones que se podrían beneficiar del tratamiento de DBS. Por ejemplo, dado que el BAT absorbe glucosa cuando se activa, la activación del BAT a través de DBS como se describe en el presente documento puede conducir a disminuciones de hiperglucemia para solucionar potencialmente la diabetes mellitus,

40 El presente Sumario se proporciona para introducir una selección de conceptos de una forma simplificada que se describe adicionalmente a continuación en la Descripción Detallada. Este Sumario no pretende identificar características fundamentales o características esenciales de la materia objeto que se reivindica, ni pretende ser usado para limitar el alcance de la materia objeto que se reivindica. Además, la materia objeto que se reivindica no se limita a implementaciones que resuelvan cualquiera o todas las desventajas observadas en cualquier parte de la presente divulgación.

45 **Breve descripción de las varias vistas de las figuras**

La FIG. 1 muestra una ilustración de un sistema de estimulación cerebral profunda implantado en un paciente de acuerdo con la divulgación.

50 La FIG. 2 muestra un diagrama esquemático de un sistema de estimulación cerebral profunda a modo de ejemplo de acuerdo con la divulgación.

La FIG. 3 muestra datos a modo de ejemplo que ilustran un método a modo de ejemplo para colocación y estimulación de electrodo cerebral profundo de acuerdo con la divulgación.

La FIG. 4 muestra datos a modo de ejemplo para diferentes parámetros de estimulación cerebral profunda.

55 La FIG. 5 muestra un modelo a modo de ejemplo para la organización neuroanatómica de la red termorreguladora central y otros sitios del sistema nervioso central (SNC) que controlan y modulan la termogénesis del tejido adiposo marrón.

La FIG. 6 muestra un método a modo de ejemplo para colocación y estimulación de electrodo cerebral profundo de acuerdo con la divulgación.

60 La FIG. 7 muestra de forma esquemática un sistema informático a modo de ejemplo de acuerdo con la divulgación.

La FIG. 8 es un gráfico de barras de la eficacia de alimentación en un grupo de ratas tratadas y sin tratar (como se indica) con estimulación cerebral profunda usando los métodos que se desvelan.

65 La FIG 9 es una representación que muestra el aumento de peso en una rata tratada con estimulación cerebral profunda usando los métodos que se desvelan en comparación con una rata tratada de forma simulada.

## Descripción detallada

La siguiente descripción detallada se refiere a sistemas y métodos para colocación de electrodo cerebral profundo y estimulación cerebral profunda (DBS) para tormento de pacientes. En la siguiente descripción detallada, se hace referencia a las figuras adjuntas que forman una parte de la misma, y en las que se muestran, a modo de ilustración, realizaciones que se pueden poner en práctica. Se debe entender que se pueden usar otras realizaciones y que se pueden realizar cambios estructurales son lógicos sin apartarse del alcance. Por lo tanto, la siguiente descripción detallada no se debe tomar en un sentido limitante, y el alcance de las realizaciones se define en las reivindicaciones adjuntas.

Diversas operaciones se pueden describir como múltiples operaciones separadas a su vez, de una manera que pueda ser útil para comprender las realizaciones; sin embargo, no se debería interpretar que el orden de descripción implica que estas operaciones dependen del orden.

Los términos "acoplado" y "conectado," junto con sus derivados, se pueden usar. Se debería entender que estos términos no pretenden ser sinónimos entre sí. En su lugar, en realizaciones en particular, "conectado" se puede usar para indicar que dos o más componentes están en contacto directo físico o eléctrico entre sí. "Acoplado" puede hacer referencia a que dos o más elementos están en contacto directo físico o eléctrico. Sin embargo, "acoplado" también puede hacer referencia a dos o más elementos que no están en contacto directo entre sí, pero que aún colaboran, se comunican, o interactúan entre sí.

La FIG. 1 muestran una ilustración de un sistema de DBS a modo de ejemplo 100 implantado en un paciente 104. El sistema de DBS 100 incluye un neuroestimulador o generador de impulsos implantable 108. El generador de impulsos 108 incluye una unidad de control o controlador 128 y se puede implantar dentro del cuerpo del paciente, por ejemplo, en una región 124 por debajo de la clavícula.

El sistema de DBS 100 incluye un electrodo 106 que se puede implantar en el cerebro 102 de un paciente 104. Una punta 112 del electrodo se puede colocar o cerca de un lugar 116 en una región objetivo 114 del cerebro, en el que la región objetivo se elige basándose en el tipo de síntomas que se van abordar con la DBS. En realizaciones, el electrodo 106 puede comprender un cable o alambre, por ejemplo, un cable enrollado, y puede incluir cualquier número adecuado de contactos de electrodo formado por cualquier material adecuado en o adyacente a la punta 112 del electrodo. Por ejemplo, un electrodo puede comprender dos o cuatro contactos de electrodos de platino e iridio en o cerca de la punta 112 del electrodo.

El electrodo 106 se puede acoplar al generador de impulsos 108 a través de una línea de extensión de electrodo 120. Por ejemplo, la línea de extensión de electrodo 120 puede comprender cables aislados, por ejemplo, aislados con poliuretano, que van desde la cabeza del paciente, por debajo del lado del cuello, por detrás de la oreja del paciente al generador de impulsos 108 que se puede colocar en la región 124 por vía subcutánea por debajo de la clavícula o, en algunos casos, el abdomen. En otras realizaciones, el electrodo se puede acoplar al generador de impulsos a través de una conexión inalámbrica tal como Bluetooth® u otro sistema de comunicación inalámbrico.

En algunas realizaciones, el electrodo 106 puede comprender un termodo configurado para producir un cambio de temperatura en un lugar en una región objetivo del cerebro. En realizaciones de ese tipo, la realización de la DBS con el termodo puede comprender la administración de un estímulo frío a la región objetivo del cerebro, por ejemplo, disminuyendo la temperatura en una cantidad determinada previamente mediante activación del termodo. La disminución de las temperaturas de una región objetivo del cerebro a través de un termodo puede conducir a un aumento de la termogénesis del BAT y por lo tanto se puede usar en lugar de jugar en más de un electrodo que proporciona impulsos eléctricos a una región objetivo del cerebro en el tratamiento de diversas afecciones tales como obesidad. Por ejemplo, un termodo se puede usar para administrar la DBS a la región preóptica del hipotálamo a las células sensibles a la temperatura objetivo.

El generador de impulsos 108 puede comprender un neuroestimulador que funciona con baterías incluido en una carcasa formada por un material implantable adecuado tal como titanio. El generador de impulsos 108 se configura para enviar impulsos eléctricos al cerebro a través del electrodo 106 para alterar la actividad neuronal en el sitio objetivo 114 en el cerebro. En algunos ejemplos, el generador de impulsos puede ser calibrado por un neurólogo, enfermera, profesional médico, o técnico entrenado para optimizar la supresión de síntomas y controlar los efectos secundarios, por ejemplo, mediante la regulación de diversos parámetros de la DBS. Además, como se describe con más detalle a continuación, en algunos ejemplos los parámetros de la DBS se pueden regular basándose en diversas evaluaciones funcionales medidas durante la administración de la DBS a la región objetivo del cerebro. En algunas realizaciones, el neuroestimulador puede funcionar mediante transferencia de potencia inalámbrica (WPT). La transferencia de potencia inalámbrica incluye cualquier método de activación de un dispositivo a una distancia sin el uso de cables sólidos. Los métodos de este tipo incluyen acoplamiento inductivo, acoplamiento inductivo resonante, o acoplamiento capacitivo. En realizaciones de ese tipo, las baterías para el neuroestimulador se proporcionan en una carcasa en la parte externa del cuerpo.

Como se ha remarcado anteriormente, la DBS en regiones cerebrales seleccionadas se puede usar en el tratamiento

de diversas afecciones incluyendo la obesidad, por ejemplo, para una reducción del peso corporal. En el presente documento los inventores han reconocido que los aumentos en la temperatura del BAT son indicativos de una regulación positiva de la termogénesis en el BAT. Por lo tanto, los cambios de temperatura del BAT se pueden usar para ayudar en la colocación y funcionamiento del electrodo de la DBS para administrar una DBS a un lugar óptimo en una región objetivo del cerebro y para administrar un control de cuplé cerrado regulado para aumentar la eficacia de la DBS a la vez que se reduce el consumo de energía del generador de impulsos. Para el tratamiento de la obesidad, la región del cerebro que se tiene como objetivo puede comprender cualquier región adecuada que se pueda usar para tratar una reducción de peso. Por ejemplo, la región objetivo del cerebro puede comprender una estructura del sistema nervioso central asociada con el metabolismo tal como el núcleo paraventricular del hipotálamo, la corteza piriforme anterior, u otras regiones cerebrales maquiladoras (cuyos ejemplos se describen a continuación con respecto a la FIG. 5).

Con el fin de monitorizar la temperatura del BAT para la identificación de un lugar óptimo en una región objetivo del cerebro para la DBS durante la colocación del electrodo y para administrar un control de cuplé cerrado regulado durante etapa en que con DBS, el sistema de DBS 100 puede incluir adicionalmente un sensor de temperatura del BAT 110 acoplado al generador de impulsos 108 a través de una línea de extensión 122. La línea de extensión 122 puede comprender un cable aislado que va por debajo de la piel del paciente al generador de impulsos implantado 108. El sensor de temperatura del BAT 110 se puede colocar en cualquier lugar adecuado dentro del paciente que está en o cerca de un depósito de BAT. Por ejemplo, el sensor de temperatura del BAT 110 se puede colocar dentro de una región del pecho superior o cuello del paciente, por ejemplo, en o cerca de un área supraclavicular 126 del paciente.

Durante la colocación del electrodo en la región objetivo 114 del cerebro 102 del paciente, las mediciones de temperatura del BAT se pueden usar para identificar un lugar óptimo para estimulación del electrodo en la región objetivo 114. Por ejemplo, un aumento en la temperatura del BAT tal como se mide con el sensor de temperatura del BAT 110 puede administrar una evaluación funcional para dirigir de forma precisa la DBS a un lugar en el cerebro asociado con el metabolismo. Un enfoque de ese tipo puede administrar una medición directa de la eficacia de la estimulación para dirigir de forma precisa los tejidos espectadores que se cree que contribuyen al punto final deseado y por lo tanto puede aumentar la precisión de la colocación del electrodo en comparación con enfoques de localización puramente anatómicos que dependen de la ayuda con formación de imágenes, tal como MRI o CT. Además, los enfoques que dependen de MER para la colocación del electrodo usan equipo especializado y experiencia, necesitan tiempo intraoperativo dedicado para realizar los registros, y en la mayoría de los casos elegir los procedimientos que se realizan en pacientes despiertos con anestesia local. Por lo tanto, la colocación del electrodo basándose en mediciones de temperatura del BAT se puede realizar con un coste reducido en comparación con los enfoques que dependen de MER, y se puede realizar potencialmente en pacientes con anestesia general.

En algunos ejemplos, las mediciones de temperatura del BAT, por ejemplo, tal como se mide con un sensor de temperatura del BAT 110, se pueden usar solas para guiar la colocación del electrodo a un lugar óptimo para la administración de DBS dentro de una región objetivo del cerebro. Sin embargo, en otros ejemplos, las mediciones con el sensor de temperatura del BAT se pueden usar en conjunto con otros enfoques de guiado tales como MRI y/o CT para ayudar en la colocación del electrodo. Por ejemplo, después de la creación de un orificio trabajado con una fresa en el cráneo del paciente, un enfoque asistido por formación de imágenes se puede usar en conjunto con un dispositivo de anclaje de cable para introducir una cánula en el orificio trabajado con una fresa dirigido a una región objetivo del cerebro. A continuación el electrodo se puede introducir en la cánula y la administración de la DBS a través del electrodo se puede iniciar a la vez que se monitoriza la temperatura del BAT para determinar la colocación y/o condiciones de funcionamiento apropiadas del electrodo. La colocación y/o condiciones de funcionamiento apropiadas del electrodo se pueden identificar mediante un aumento de la condición de temperatura del BAT. Por ejemplo, si un aumento de la condición de temperatura del BAT no se produce cuando el electrodo proporciona una DBS a un primer lugar en una región objetivo del cerebro, entonces la posición y/o condiciones de funcionamiento del electrodo se pueden regular hasta que se produce un aumento de la condición de temperatura del BAT durante la administración de la DBS un lugar regulado en la región objetivo. Una vez que el electrodo se regula para administrar la DBS a un lugar óptimo identificado mediante un aumento de la condición de temperatura del BAT, entonces el electrodo se puede fijar o asegurar en el sitio, por ejemplo, a través de un anclaje de electrodo 118. Por ejemplo, el anclaje de electrodo puede comprender un anillo o protección del orificio trabajado con fresa para asegurar el anclaje del electrodo.

Las mediciones de temperatura del BAT, por ejemplo, tal como se reciben por el controlador 128 desde el sensor de temperatura 110, se pueden usar adicionalmente para administrar un control de bucle cerrado regulado para aumentar la eficacia de la DBS a la vez que se reduce el consumo de energía del generador de impulsos implantado. En particular, después de asegurar el electrodo de la DBS 106 a través del anclaje de electrodo 118 para administrar la DBS a un lugar óptimo en una región objetivo del cerebro, durante el tratamiento con DBS se pueden administrar mediciones de temperatura del BAT como una retroalimentación hacia el generador de impulsos para controlar la activación y desactivación de la administración de DBS a la región objetivo con el fin de mantener una cantidad deseada de metabolismo activo en el BAT. Por ejemplo, la DBS se puede administrar a la región objetivo del cerebro a través del electrodo cuando la temperatura del BAT es menor que un umbral de temperatura

del BAT determinado previamente y se puede interrumpir cuando la temperatura del BAT es mayor que o básicamente igual que el umbral de temperatura del BAT determinado previamente.

5 Un enfoque de ese tipo aprovecha una conexión directa entre la activación del BAT y la estimulación cerebral para regular la administración de la DBS a la región objetivo del cerebro en tiempo real y de ese modo se puede conservar la energía almacenada en el generador de impulsos, por ejemplo, puede prolongar el periodo de duración de una batería dentro del generador de impulsos, a la vez que se reducen las apariciones de resistencia cerebral a la terapia. En particular, los enfoques previos proporcionan una estimulación continua sin monitorizar las respuestas funcionales del tratamiento de DBS en tiempo real y por lo tanto puede consumir energía y aumentar las apariciones de resistencia a la terapia. Por ejemplo, en los enfoques previos de ese tipo, una DBS constante puede conducir a la acomodación cerebral a la DBS de modo que se reduce la eficacia de la DBS.

15 Además, en algunas realizaciones, las mediciones de temperatura cerebrales centrales se pueden obtener a partir del electrodo de DBS 106, por ejemplo, a través de un sensor de temperatura 130 integrado dentro del electrodo 106, con el fin de monitorizar la temperatura central en el cerebro. Las mediciones de temperatura centrales en el cerebro se pueden usar para regular la administración de DBS. Por ejemplo, como respuesta a la temperatura central medida en el electrodo que aumenta por encima de un umbral de temperatura central, la administración de DBS a través del electrodo se puede interrumpir hasta que la temperatura central disminuya por debajo del umbral de temperatura central. De este modo, la temperatura central se puede monitorizar dentro del cerebro en el electrodo para administrar un mecanismo de seguridad protegido durante la DBS.

25 La FIG. 2 muestra un diagrama esquemático de un sistema de DBS a modo de ejemplo 100. Los elementos numerados que se muestran en la FIG. 2 corresponden a los elementos numerados del mismo modo que se muestran en la FIG. 1 que se ha descrito anteriormente. El sistema de DBS 100 se puede usar para el tratamiento de la obesidad, por ejemplo, para la reducción del peso corporal, hipertensión, u otras indicaciones que se podrían beneficiar del tratamiento con DBS tales como diabetes.

30 El sistema de DBS 100 comprende un generador de impulsos implantable 108, un electrodo 106 acoplado al generador de impulsos 108, y un sensor de temperatura del BAT 110 acoplado al generador de impulsos 108. El generador de impulsos implantable 108 comprende una carcasa implantable 218 que puede incluir diversos componentes tales como un controlador 128. El controlador 128 puede comprender un circuito microelectrónico programado para administrar impulsos eléctricos controlados a través del electrodo a un área dirigida de forma precisa del cerebro. La carcasa implantable puede estar formada por cualquier material adecuado para implante en un paciente, por ejemplo, titanio.

35 El electrodo comprende un estilete de electrodo extraíble con forma cilíndrica 202 dentro de una punta roma, blanda 112 y puede estar formado por cualquier material adecuado, por ejemplo, tungsteno, y puede tener cualquier longitud 281 y diámetro 251, adecuados, por ejemplo, el diámetro del electrodo puede ser de aproximadamente 1,2 mm. El electrodo 106 se puede acoplar al generador de impulsos 108 a través de una línea de extensión 120. La línea de extensión 120 puede comprender cables enrollados o aislados, por ejemplo, cables bobinados, incluyendo alambres de electrodo 208 que se acoplan a los contactos de electrodo 206, por ejemplo, contactos de electrodos de platino e iridio, en un extremo distal del electrodo adyacente a la punta 112 del electrodo. Aunque la FIG. 2 muestra dos contactos eléctricos 206, se debería entender que cualquier número adecuado de contactos se puede incluir en el electrodo 106, por ejemplo, 4 o 6 contactos. En algunas realizaciones como se describe con más detalle a continuación, una configuración de activación de los contactos eléctricos en el electrodo 106 se puede regular con el fin de cambiar un lugar de administración de DBS en una región objetivo del cerebro sin mover físicamente el electrodo.

50 En algunas realizaciones, el electrodo 204 puede incluir un componente de detección de temperatura, por ejemplo, el sensor de temperatura 130. El sensor de temperatura 130 puede ser cualquier sensor de temperatura adecuado acoplado a, montado en, o integrado dentro del electrodo 106. En realizaciones, el sensor de temperatura 130 puede comprender un termistor acoplado a una superficie exterior o colocado dentro del electrodo en cualquier lugar adecuado. Por ejemplo, el termistor puede comprender un contacto formado por un material de termistor adecuado en el electrodo de modo que cuando un pequeño voltaje se aplica a través del contacto, la corriente que fluye a través del contacto se puede medir. Para un voltaje dado aplicado a través del contacto, el flujo de corriente cambiará con la temperatura del material de termistor que forma el contacto y por lo tanto la salida de corriente se puede calibrar y usar para administrar una lectura de temperatura. Otros sensores de temperatura a modo de ejemplo que se pueden integrar dentro o que se pueden acoplar al electrodo incluyen termopares, detectores de temperatura por resistencia (RTDs), y componentes de detección de temperatura sin contacto y tecnologías tales como sensores de temperatura por infrarrojos (IR) y radiometría por microondas. En algunas realizaciones, el sensor de temperatura 130 se puede colocar adyacente a un extremo del electrodo que se opone a la punta 112. Como otro ejemplo, el sensor de temperatura 130 puede comprender una lámina flexible o película fina integrada con o adherida a una superficie exterior del electrodo 106. En algunas realizaciones, el componente de detección de temperatura puede comprender los contactos de electrodo 206. Por ejemplo, las mediciones recibidas por el controlador 128 desde los contactos 206 se pueden procesar de cualquier manera adecuada para extraer datos de temperatura.

Mediante la inclusión de un componente de detección de temperatura en el electrodo 106, cuando el electrodo se implanta en el cerebro del paciente, el componente de temperatura se puede usar para medir la temperatura central dentro del cerebro durante la colocación del electrodo y/o durante el tratamiento de DBS. La línea de extensión 120 puede incluir adicionalmente una entrada de temperatura y una línea de retroalimentación 210 que está en comunicación con el controlador 128 para enviar y recibir señales para monitorizar la temperatura central en el cerebro a través del electrodo.

El sensor de temperatura del BAT 110 en el sistema de DBS 100 se puede implantar en una región del BAT en un paciente, tal como, en o cerca de un área supraclavicular 126 del paciente. En algunas realizaciones, el sensor de temperatura del BAT 110 se puede acoplar al generador de impulsos 108 a través de una línea de extensión 122. La línea de extensión 122 puede estar formada por cualquier material adecuado que se pueda implantar por vía subcutánea en un paciente y puede comprender cables enrollados aislados que incluyen líneas de entrada de temperatura y retroalimentación. El sensor de temperatura del BAT 110 puede comprender cualquier componente de detección de temperatura adecuado, por ejemplo, un termistor, termopar, RTD, sensor de temperatura sin contacto, etc. En algunas realizaciones, el sensor de temperatura del BAT 110 se puede acoplar a, incluir en, o integrar con el generador de impulsos 108. Por ejemplo, el sensor de temperatura 110 se puede acoplar sobre o dentro de la carcasa 218 del generador de impulsos 108 y el generador de impulsos se puede implantar en o cerca de una región del BAT en el paciente de modo que la temperatura del BAT se puede monitorizar con el sensor de temperatura en el generador de impulsos.

El generador de impulsos 108 puede incluir cualquier fuente de energía adecuada 253 dentro de la carcasa 218. Por ejemplo, el generador de impulsos puede incluir una batería 212. La batería 212 puede comprender cualquier batería recargable o no recargable. En algunos ejemplos, generador de impulsos 108 puede incluir un regulador de voltaje 214 acoplado a la batería 212 y el controlador 128 para regular el voltaje suministrado por la batería al controlador. El generador de impulsos 108 puede incluir adicionalmente a interruptor de lengüeta 220 y otros componentes que no se muestran en la FIG. 2, por ejemplo, circuito protegido contra fallos, componentes de protección configurados para proteger el generador de impulsos de las fluctuaciones electromagnéticas, etc. El interruptor de lengüeta 220 se puede acoplar al controlador 128 y se puede activar mediante un campo magnético para controlar las condiciones de funcionamiento del generador de impulsos, por ejemplo, para desactivar el generador de impulsos o para regular diversos parámetros de funcionamiento del generador de impulsos.

El controlador 128 puede comprender cualquier componente informático adecuado, tal como el dispositivo informático 700 que se describe a continuación con respecto a la FIG. 7. El controlador 128 puede incluir un subsistema lógico y un subsistema de almacenamiento de datos, en el que el subsistema lógico puede incluir uno o más dispositivos físicos con circuito programado para ejecutar una o más instrucciones de lectura con máquina para realizar diversas rutinas de procesamiento, cuyos ejemplos se describen a continuación. Por ejemplo, el controlador 128 se puede configurar para enviar, recibir, y procesar señales desde el electrodo 106, recibir y procesar señales desde los sensores de temperatura 110 y 130, y para enviar, recibir, y procesar señales desde diversos dispositivos o sistemas externos 222.

El generador de impulsos 108 también puede incluir un subsistema de comunicación 216 configurado para enviar y recibir datos sobre una red 228 a dispositivos o sistemas externos tales como el sistema externo 226 y/o reconfigurar para enviar y recibir datos a través de una conexión 230 a sistemas externos tales como el sistema externo 224. Los sistemas externos 222 pueden comprender diversos dispositivos y/o sistemas tales como dispositivos informáticos, dispositivos de visualización, dispositivos de recarga de batería, dispositivos móviles, sistemas de monitorización, sensores, etc. La red 228 puede incluir cualquier red adecuada, por ejemplo, una red telefónica inalámbrica, una red de área local inalámbrica, una red de área local en línea, una red de área amplia inalámbrica, una red de área amplia en línea, Internet, etc. La conexión 230 puede comprender cualquier canal de comunicación adecuado, por ejemplo, una conexión inalámbrica tal como un canal de comunicación de campo cercano (NFC), un canal de radiofrecuencia (RF), Bluetooth, etc., o una conexión cable a la que acopla uno o más dispositivos o sistemas externos al generador de impulsos 108.

En realizaciones, los sistemas externos 222 pueden incluir sistemas de monitorización de la actividad que rastrean y procesan diversas actividades y/o parámetros fisiológicos dentro de un paciente en el cual se implanta el generador de impulsos 108. Los sistemas de monitorización de actividad de ese tipo pueden incluir una diversidad de sensores y componentes, tales como sensores de temperatura, sensores de presión sanguínea, sensores del ritmo cardiaco, acelerómetros, sensores de actividad metabólica, componentes de sistema de posicionamiento global (GPS), componentes de memoria, y procesadores que comprenden circuitos que se programan para recoger, procesar, almacenar, y dar salida a datos al generador de impulsos 108. Por ejemplo, un sistema de monitorización de actividad se cree configurar para rastrear y cuantificar movimientos del paciente, por ejemplo, número de etapas tomadas y distanciada recorrida, y para rastrear y cuantificar patrones de sueño del paciente. Los datos de ese tipo se pueden enviar al controlador 128 en el generador de impulsos 108 de modo que la DBS se puede regular en consecuencia como se describe a continuación. En algunas realizaciones, uno o más sistemas de monitorización de la actividad se pueden incluir dentro del generador de impulsos 108 para rastrear los niveles de actividad del paciente para regulación de la DBS en tiempo real.

Como otro ejemplo, los sistemas externos 222 pueden incluir un sistema de monitorización de glucosa o un sistema de medida de glucosa en sangre que se configura para monitorizar los cambios glucémicos, y/o niveles de glucosa, lípidos e insulina en sangre, por ejemplo. Un sistema de monitorización de glucosa de ese tipo puede incluir una diversidad de sensores y componentes, tal como un sensor de glucosa que se puede insertar por debajo de la piel del paciente para monitorizar los niveles de glucosa en fluido tisular. Como otro ejemplo, un sistema de monitorización de glucosa se puede configurar para recibir entradas a partir de una función digital realizada en el paciente para rastrear y calibrar lecturas de glucosa. El sistema de monitorización de glucosa se puede configurar para procesar mediciones y/o entradas para identificar patrones de glucosa y para dar salida a datos al generador de impulsos 108. En algunas realizaciones, un sistema de monitorización de glucosa se puede incluir dentro del generador de impulsos 108 para monitorizar los cambios glucémicos y niveles de glucosa, lípidos y/o insulina en sangre para regulación de la DBS.

A través de su sistema de comunicación 216, el generador de impulsos 108 se puede configurar para producir datos, por ejemplo, las mediciones de temperatura desde los sensores de temperatura 110 y/o 130, para presentarlos sobre un dispositivo de visualización o para su almacenamiento en un componente de memoria de un dispositivo informático externo. El generador de impulsos 108 se puede configurar para dar salida a diversas indicaciones y/o notificaciones a uno o más dispositivos externos de condiciones de funcionamiento del generador de impulsos. Además, el generador de impulsos 108 se puede configurar para recibir señales de entrada y/o datos desde uno o más dispositivos o sistemas externos para regular los parámetros de funcionamiento, recargar la batería, inicio/desactivación de diversos modos de funcionamiento, programación, etc.

Las FIGS. 3 muestran datos a modo de ejemplo que ilustran un método a modo de ejemplo, tal como el método 600 que se describe a continuación, para colocación y estimulación de electrodo cerebral profundo. La FIG. 4 muestra datos a modo de ejemplo para diferentes parámetros de DBS que se pueden usar para seleccionar parámetros de estimulación con DBS. Los datos que se muestran en las FIGS. 3 y 4 se obtuvieron a partir de experimentos con DBS realizados mediante estimulación eléctrica del núcleo paraventricular del hipotálamo de la rata. Los métodos usados en estos experimentos se describen en lo sucesivo en el presente documento.

Las ratas Wistar macho (Charles River, Indianapolis, IN) que pesaban 680 g y 429 g se mantuvieron en un ciclo de luz y oscuridad de 12:12 horas y se les proporcionó acceso a voluntad a pienso para hasta estándar y agua en una habitación para la colonia mantenida a 22-23 °C. Las ratas se anestesiaron con isoflurano (2-3 % en oxígeno), se les pusieron los instrumentos con catéteres en la arteria femoral y se les administró una transición de anestesia con uretano y cloralosa (750 mg/kg y 60 mg/kg iv, respectivamente) durante un periodo de diez minutos. Todas las variables fisiológicas se digitalizaron (Micro 1401 MKII; Cambridge Electronic Design (CED), Cambridge, Reino Unido) y se registraron en un disco duro informático para su análisis posterior (Spike 2, CED). La presión sanguínea arterial se registró desde el catéter arterial unido a un transductor de presión y el ritmo cardíaco (HR) se obtuvo a partir de la señal de la presión arterial. Se puso una cánula en la tráquea, y el animal puso en ventilación (volumen tidal: ~1 ml por 100 g de peso corporal, ~60 ciclos por minuto) con un 100 % de oxígeno (FIG. 4) o se permitió que respirara libremente el aire de la habitación enriquecido con oxígeno (FIG. 3). Un capnómetro (modelo 2200; Dynatech Electro-optics, Saline, MI, USA) se usó para medir el CO<sub>2</sub> espiratorio final a través de una sonda con aguja insertada en el tubo traqueal. La idoneidad de la anestesia se verificó mediante la ausencia de un reflejo de retirada o respuesta presora a un pinchazo en la pata así como por la ausencia de un reflejo corneal. La temperatura colónica (central) (T<sub>central</sub>) se monitorizó usando un termopar de cobre-constantán insertado 6 cm en el recto y se mantuvo entre 35-38 °C con una manta de calentamiento/enfriamiento perfundida con agua y una lámpara de calor. La piel del tronco se rasuró y los termopares de cobre-constantán se pegaron con cinta adhesiva en la y el del cuarto trasero para monitorizar la temperatura de la piel (T<sub>piel</sub>) por debajo de la manta de calentamiento/enfriamiento y en la pata delantera para monitorizar la temperatura de la piel de la pata (T<sub>pata</sub>). La temperatura del BAT (T<sub>BAT</sub>) se monitorizó usando un medidor de termopar (TC-1000, Sable Systems International, Las Vegas, NV, USA) con un termopar de micro-sonda de estilo aguja de Tipo T (Physitemp, Clifton, NJ, USA) insertado en insertado en la almohadilla de grasa de BAT interescapular izquierda, intacta. La actividad del nervio simpático del BAT postgangliónico (SNA) se registró bajo aceite mineral con un electrodo de gancho bipolar desde el extremo central del corte de un haz de nervios de pequeño diámetro aislado de la superficie ventral de la almohadilla de grasa interescapular derecha después de dividirlo a lo largo de la línea media y reflejar la lateralmente. La actividad nerviosa se filtró (1-300 Hz) y se amplificó (10.000x) con un Cyberamp 380 (Axon Instruments, Union City, CA). El software Spike 2 (CED) se usó para obtener una medición continua (intervalos de 4 s) de amplitud de SNA del BAT calculando la amplitud de la raíz cuadrada media (rms) del SNA del BAT (raíz cuadrada de la potencia total en la banda de 0,1 a 20 Hz) desde los autoespectros de segmentos de 4 s secuenciales de SNA del BAT. Los animales se colocaron en un marco estereotáxico y se colocaron microelectrodos de estimulación en el hipotálamo.

La FIG. 3 muestra representaciones de tiempo de datos recogidos para actividad del nervio simpático del BAT integrada (potencia/4 s), actividad del nervio simpático del BAT real ( $\mu$ V), temperatura del BAT (°C), activación del estímulo de DBS (V), temperatura central (°C), CO<sub>2</sub> espirado (%), temperatura de la pata (°C), temperatura de la piel (°C), ritmo cardíaco (latidos/min), y presión sanguínea arterial (mm de Hg). Los datos que se muestran en la FIG. 3 demuestran la capacidad para activar termogénesis en el BAT de rata a la vez que se producen disminuciones de la presión arterial mediante estimulación eléctrica del núcleo paraventricular del hipotálamo en la rata. La termogénesis es un proceso que consume energía que es la base para el potencial de DBS para producir pérdida de peso.

En el momento  $t_0$  en la FIG. 3, el electrodo se colocó para suministrar una DBS a un primer lugar cerca (justamente por fuera) del núcleo paraventricular del hipotálamo en la rata y la DBS se proporcionó tal como se indica por la representación del estímulo. La administración de la DBS comprendía la administración, a través del electrodo, de impulsos eléctricos a la región objetivo del cerebro. Los impulsos eléctricos tenían una frecuencia, amplitud, y duración del impulso seleccionados previamente y se suministraron de forma sucesiva para un periodo de tiempo activo seleccionado previamente y se interrumpieron para un periodo de tiempo inactivo seleccionado previamente. En este ejemplo, los estímulos de DBS se administraron a una frecuencia de 50 Hz, amplitud de 100  $\mu\text{A}$ , duración del impulso de 100  $\mu\text{s}$ , y el periodo de tiempo activo y el periodo de tiempo inactivo fueron ambos de 5 segundos de modo que, cuando se activaban, los impulsos eléctricos se administraron durante 5 segundos, se interrumpieron durante 5 segundos, de nuevo se suministraron durante 5 segundos, y así sucesivamente.

Como se indica mediante las mediciones de temperatura del BAT que se muestran en la FIG. 3 inmediatamente después del momento  $t_0$ , el primer lugar de estimulación con el electrodo no estaba produciendo un aumento en la temperatura del BAT. En particular, entre los momentos  $t_0$  y el punto temporal indicado con el cursor 302, había una condición de no aumento de temperatura del BAT en la que la temperatura del BAT disminuía y era menor que un umbral de temperatura del BAT determinado previamente 304. En este ejemplo, el umbral de temperatura del BAT determinado previamente 304 era de aproximadamente 34,5 °C. Sin embargo, se puede seleccionar cualquier umbral de temperatura del BAT adecuado basándose en una cantidad de activación de termogénesis deseada en el BAT.

En el momento indicado por el cursor 302 en la FIG. 3, el electrodo se ajustó para administrar una DBS en un lugar regulado. En particular, en este ejemplo, el electrodo se movió aproximadamente 0,5 mm más profundamente en el núcleo paraventricular del hipotálamo en la rata. Después de esta regulación del electrodo para administrar una DBS al lugar regulado en el núcleo paraventricular, se observó un aumento de la condición de temperatura del BAT tal como se muestra en la representación de temperatura del BAT en la FIG. 3. En particular, después de la regulación del electrodo, la temperatura del BAT aumentó hasta el umbral de temperatura del BAT determinado previamente 304. Esta condición de aumento de temperatura del BAT indicaba que se había encontrado un lugar óptimo de estimulación con electrodo en el núcleo paraventricular del hipotálamo y que por lo tanto el electrodo se podía asegurar en su sitio en ese lugar de modo que se podía realizar una DBS de manera eficaz.

Siempre que la temperatura del BAT superaba el umbral de temperatura del BAT 304, la administración de DBS se interrumpía tal como se muestra en la FIG. 3 y solamente se volvía a activar cuando la temperatura del BAT disminuía por debajo del umbral de temperatura del BAT 304 con el fin de administrar un control de bucle cerrado regulado para aumentar la eficacia de la DBS a la vez que se reducía el consumo de energía del generador de impulsos.

Aunque los estímulos de DBS se proporcionaban a una frecuencia de 50 Hz, una amplitud de 100  $\mu\text{A}$ , y una duración del impulso de 100  $\mu\text{s}$  con un periodo de tiempo activo de 5 segundos y un periodo de tiempo inactivo de 5 segundos en este ejemplo, se pueden usar otros diversos parámetros de DBS. Los intervalos a modo de ejemplo para parámetros de estímulo y frecuencias están en el intervalo aproximado de 5 Hz - 200 Hz, amplitudes en el intervalo aproximado de 10  $\mu\text{A}$  - 1 mA, y duraciones del impulso en el intervalo aproximado de 10-250  $\mu\text{s}$ . Se debería entender que estos intervalos a modo de ejemplo se proporcionan a modo de ejemplo y no pretenden ser limitantes. En algunas realizaciones, los parámetros de estimulación en particular usados durante el tratamiento con DBS se pueden seleccionar basándose en datos determinados previamente que identifican parámetros de estimulación que conducen aumentos máximos de la temperatura del BAT.

Por ejemplo, la FIG. 4 muestra datos a modo de ejemplo para diferentes parámetros de DBS que se pueden usar para seleccionar parámetros de estimulación DBS. En particular, la FIG. 4 muestra representaciones de tiempo de datos recogidos para actividad del nervio simpático del BAT integrada (potencia/4 s), actividad del nervio simpático del BAT real ( $\mu\text{V}$ ), temperatura del BAT (°C),  $\text{CO}_2$  espirado (%), presión sanguínea arterial (mm de Hg), ritmo cardíaco (latidos/min), y temperatura central (°C) medido para diferentes parámetros de estímulos de DBS. Por ejemplo, entre los momentos  $t_0$  y  $t_1$  en la FIG. 4, los parámetros de estímulos fueron frecuencia de 10 Hz, duración del impulso de 1 ms, y amplitud de 100  $\mu\text{A}$ ; entre los momentos  $t_2$  y  $t_3$  los parámetros de estímulos fueron frecuencia de 30 Hz, duración del impulso de 0,1 ms, y amplitud de 100  $\mu\text{A}$ ; y entre los momentos  $t_4$  y  $t_5$  los parámetros de estímulos fueron frecuencia de 10 Hz, duración del impulso de 0,1 ms, y amplitud de 100  $\mu\text{A}$ . Esos datos se pueden usar para seleccionar parámetros de estimulación óptimos para aumentos máximos de temperatura del BAT durante la DBS. Por ejemplo, los datos que se muestran en la FIG. 4 indicaban que los estímulos de DBS con los parámetros 30 Hz, 0,1 ms, y 100  $\mu\text{A}$  conducían a la mayor tasa de aumento de la temperatura del BAT.

La FIG. 5 muestra un modelo a modo de ejemplo para la organización neuroanatómica de la red termorreguladora central y otros sitios del sistema nervioso central (SNC) que controlan y que modulan la termogénesis del BAT. El modelo que se muestra en la FIG. 5 y que se describe a continuación proporciona regiones cerebrales moduladoras no limitantes a modo de ejemplo que se pueden seleccionar como regiones objetivo para administración de DBS como se describe en el presente documento. Por ejemplo, como se ilustra en la FIG. 5, las regiones objetivo seleccionadas para DBS poder comprender uno o más de la corteza piriforme anterior (APC), el núcleo arqueado (ARC), locus cerúleo (LC), la sustancia gris periacueductal (PAG), el hipotálamo paraventricular (PVH), los campos

retorrubrales (RRF), la sub zona incierta (subZI), y el hipotálamo ventromedial (VMH). Como se ilustra en la FIG. 5, los receptores sensoriales térmicos cutáneos, fríos y calientes transmiten señales a las respectivas neuronas sensoriales primarias en los ganglios de la raíz dorsal que transmiten esta información térmica a las neuronas sensoriales térmicas de segundo orden en el asta dorsal (DH). Las neuronas DH sensoriales frías activan de forma glutamatérgica las neuronas sensoriales de tercer orden en el subnúcleo lateral externo del núcleo parabraquial lateral (LPBel), mientras que las neuronas DH sensoriales calientes se proyectan a las neuronas sensoriales de tercer orden en el subnúcleo dorsal del núcleo parabraquial lateral (LPBd). Las señales termosensoriales para las respuestas termorreguladoras se transmiten desde el LPB al área preóptica (POA), en la que las interneuronas GABAérgicas en el subnúcleo mediano preóptico (MnPO) se activan mediante entradas glutamatérgicas de neuronas activadas por frío en LPBel e inhiben una población regulada por el BAT de neuronas sensibles al calor (W-S) en el área preóptica medial (MPA). Por el contrario, las interneuronas glutamatérgicas en el MnPO, de las que se postula que se estimulan mediante entradas glutamatérgicas de neuronas activadas por calor en LPBd, excitan las neuronas W-S en MPA. Las neuronas W-S preópticas que proporcionan control termorregulador de la termogénesis del BAT inhiben las neuronas simpatoexcitatorias del BAT en el hipotálamo dorsomedial y el área hipotálamica dorsal (DMH/DA) que, cuando se desinhiben durante el enfriamiento de la piel, estimulan las neuronas premotoras simpáticas del BAT en la médula ventromedial y rostral, incluyendo la zona pálida del rafe rostral (rRPa) y parapiramidal (PaPy), que se proyectan a neuronas preganglionares simpáticas del BAT (SPN) en el núcleo intermediolateral espinal (IML). Algunas neuronas premotoras del BAT pueden liberar glutamato para excitar las neuronas preganglionares simpáticas del BAT y aumentar la actividad del nervio simpático del BAT, mientras que otras pueden liberar serotonina para interactuar con los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, potencialmente en las interneuronas inhibitorias en el IML, para aumentar el flujo simpático del BAT. Las regiones moduladoras representan áreas del SNC que no están dentro de la vía termorreguladora central, pero a partir de las cuales la manipulación química o eléctrica de la actividad de las neuronas locales produjo efectos en la actividad del BAT. Las líneas de puntos a los signos de interrogación indican que la ruta que media el efecto en la actividad del BAT se desconoce en la actualidad. Las neuronas orexinérgicas en el hipotálamo lateral del área periforniana (PeF-LH) se proyectan a la rRPa para aumentar la excitabilidad de las neuronas simpáticas del BAT. Las neuronas histaminérgicas en el núcleo tuberomamilar (TMN) se proyectan al POA para aumentar la actividad del BAT influyendo en la descarga de neuronas en la vía termorreguladora central. La activación de las neuronas en la médula ventrolateral (VLM) produce una inhibición de la termogénesis del BAT, al menos en parte por la activación noradrenérgica (NE) de los receptores  $\alpha_2$  en las neuronas rRPa. Las neuronas en el núcleo del tracto solitario (NTS) median los efectos de los aferentes en el seno vago y carotídeo (SNC) y los nervios depresores aórticos.

La FIG. 6 muestra un método a modo de ejemplo 600 para colocación y estimulación de electrodo cerebral profundo basándose en mediciones de temperatura del BAT. El método 600 se puede llevar a cabo con el sistema de DBS 100 para identificar la colocación óptima de la estimulación con electrodos para regular la DBS para tratamiento de diversas afecciones tales como obesidad y diabetes. En particular, el controlador 128 en el generador de impulsos 108 se puede configurar para realizar de forma automática una o más etapas del método 600. Se debería entender que las diversas acciones ilustradas en el método 600 se puede llevar a cabo en la secuencia ilustrada, en otras secuencias, en paralelo, o en algunos casos, se pueden omitir.

En 602, el método 600 incluye determinar si se satisfacen las condiciones de entrada de colocación del electrodo. Los ejemplos de condiciones de entrada de colocación del electrodo pueden incluir una cantidad de energía almacenada en la batería 212 mayor que un umbral, conexión y acoplamiento de los diversos componentes del sistema de DBS, un suceso de activación de energía en el sistema de DBS, entrada de parámetros de estimulación de DBS, etc. Las condiciones de entrada de colocación del electrodo pueden seguir diversas rutinas quirúrgicas llevadas a cabo antes de la colocación del electrodo en el cerebro de un paciente de modo que la creación de un orificio trabajado con fresa en el cráneo del paciente y una introducción de una cánula en el orificio trabajado con fresa dirigido a una región objetivo del cerebro. Si las condiciones de entrada de colocación del electrodo no se satisfacen en 602, entonces el método 600 puede evolucionar a la 620 para determinar si se satisfacen las condiciones de entrada de DBS como se describe a continuación. Sin embargo, si las condiciones de entrada de colocación del electrodo se satisfacen en 602, entonces el método 600 evoluciona la 604.

En 604, el método 600 incluye la inserción de un electrodo de DBS en la región objetivo del cerebro del paciente para administrar una DBS a un primer lugar en la región objetivo. La región objetivo del cerebro puede comprender una estructura del sistema nervioso central asociada con el metabolismo. Por ejemplo, la región objetivo del cerebro puede comprender el núcleo paraventricular del hipotálamo, la corteza piriforme anterior, u otras regiones cerebrales moratorias (cuyos ejemplos se han descrito anteriormente con respecto a la FIG. 5).

En 606, el método 600 incluye el inicio del estímulo de DBS. Por ejemplo, después de la inserción inicial del electrodo a la región objetivo para administrar una DBS en un primer lugar en la región objetivo de un cerebro, la administración de DBS a la región objetivo se puede comenzar de cualquier modo adecuado. Como un ejemplo, un profesional médico puede administrar entrada al generador de impulsos a través de un dispositivo externo o a través de una entrada en o sobre el generador de impulsos para actividad la administración de DBS a la región objetivo del cerebro a través del electrodo. Como un ejemplo, la administración de DBS puede comprender la administración, a través del electrodo, de impulsos eléctricos a la región objetivo del cerebro. Los impulsos eléctricos pueden tener una frecuencia determinada previamente, amplitud determinada previamente, y duración del impulso determinada

previamente y se pueden administrar de forma sucesiva durante un periodo de tiempo activo y se pueden interrumpir durante un periodo de tiempo inactivo. Como otro ejemplo, si el electrodo es un termodo, entonces la administración de la DBS puede comprender el enfriamiento de la región objetivo a través del termodo, por ejemplo, disminuyendo la temperatura de la región objetivo del cerebro a través del termodo.

5 En 608, el método 600 incluye la monitorización de la temperatura del BAT en el paciente. Por ejemplo, el sensor de temperatura del BAT 110 se puede usar para monitorizar una temperatura del BAT en o cerca de un área supraclavicular del paciente o en cualquier otro lugar del BAT en el paciente. El controlador 128 en el generador de impulsos 108 se puede configurar para recibir y procesar las mediciones de temperatura del BAT desde el sensor de temperatura del BAT 110. En algunas realizaciones, la monitorización de la temperatura del BAT puede incluir adicionalmente la regulación de la temperatura del BAT basándose en una temperatura ambiental. En particular, sistema de DBS 100 puede incluir un sensor de temperatura ambiental y el controlador 128 se puede configurar para recibirlo mediciones de temperatura ambiental desde el sensor de temperatura ambiental y para regular las mediciones de temperatura del BAT basándose en las mediciones de temperatura ambiental. Por ejemplo, como respuesta a un aumento de la temperatura ambiental, las mediciones de temperatura del BAT se pueden disminuir proporcionalmente. Además, el controlador 128 se puede configurar para dar salida a las mediciones de temperatura del BAT un dispositivo externo para su almacenamiento en el mismo o ha un dispositivo de visualización para ayudar había un profesional médico en la colocación del electrodo para administrar una DBS ha un lugar óptimo en la región objetivo del cerebro.

20 En 610, el método 600 incluye determinar si se satisface una condición de aumento de temperatura del BAT. Por ejemplo, la condición de aumento de la temperatura del BAT puede comprender un aumento en la temperatura del BAT durante un periodo de tiempo determinado previamente. Como otro ejemplo, la condición de aumento de temperatura del BAT puede comprender un aumento en la temperatura del BAT hasta un umbral de temperatura del BAT determinado previamente. En algunos ejemplos, el controlador 128 en el generador de impulsos 108 se puede configurar para identificar una condición de aumento de la temperatura del BAT basándose en mediciones recibidas desde el sensor de temperatura 110. Como respuesta a una identificación de una condición de aumento de temperatura del BAT, el controlador puede generar una indicación, por ejemplo, a un dispositivo de visualización y/o un dispositivo de audio, para notificar a un profesional médico si se produce o no una condición de aumento de temperatura del BAT.

25 Si en 610 no se satisface una condición de aumento de temperatura del BAT, entonces se puede haber producido una condición de no aumento de temperatura del BAT. Por ejemplo, una condición de no aumento de temperatura del BAT puede comprender una disminución de la temperatura del BAT durante un periodo de duración determinado previamente. El método 600 a continuación puede evolucionar a 612. En 612, el método 600 puede incluir la producción de la indicación de la condición de no aumento de temperatura del BAT. Por ejemplo, el controlador 128 se puede configurar para generar una indicación a un dispositivo de visualización o un dispositivo de audio para notificar al profesional médico que regulación el electrodo hasta que se produzca una condición de aumento de temperatura del BAT. Cualquier indicación adecuada de la condición de no aumento de temperatura del BAT se puede producir con el sistema de DBS. Por ejemplo, las mediciones con el sensor de temperatura del BAT pueden salir de forma continua a un dispositivo de visualización de modo que el profesional médico puede identificar una condición de no aumento de temperatura del BAT basándose en las mediciones de temperatura del BAT presentadas y regular el electrodo en consecuencia. Como otro ejemplo, se pueden proporcionar indicaciones visuales y/o de audio al profesional médico a través de un dispositivo de visualización o a través de uno o más altavoces para indicar la condición de no aumento de temperatura del BAT con el fin de dar instrucciones al profesional médico para que regulación el electrodo para administrar una DBS a un lugar regulado en la región objetivo del cerebro.

35 En 614, el método 600 puede incluir la regulación del electrodo para la administración de DBS un lugar regulado en la región objetivo del cerebro. Como un ejemplo, una posición física del electrodo se puede regular de modo que la DBS se administre a un lugar regulado en la región objetivo del cerebro. Como otro ejemplo, los parámetros de funcionamiento del electrodo se pueden regular como respuesta a la condición de no aumento de temperatura del tejido adiposo marrón de modo que la estimulación se administra a un lugar regulado dentro de la región objetivo sin mover físicamente el electrodo. Cualquier parámetro de funcionamiento adecuado del electrodo se puede regular para mover en lugar de administración de la DBS dentro de la región objetivo. Por ejemplo, una configuración de activación de contactos de electrodo del electrodo se puede regular para mover el lugar de la administración de DBS en la región objetivo el propio electrodo. Como un ejemplo, si un electrodo tiene más de dos contactos de electrodo, por ejemplo, 4 o 6 contactos, entonces una profundidad de estimulación se puede regular cambiando los contactos del electrodo que se usan de forma activa para administrar la DBS. Por ejemplo, si en el electrodo se colocan cuatro contactos separados a las mismas distancias en 0,5 mm con un primer contacto adyacente a la punta del electrodo, un segundo contacto separado desde el primer contacto en 0,5 mm en una dirección alejada desde la punta, un tercer contacto separado desde el segundo contacto en 0,5 mm en una dirección alejada desde la punta, y un cuarto contacto separado desde el tercer contacto en 0,5 mm en una dirección alejada desde la punta, entonces la regulación del electrodo para usar el primer contacto como el polo negativo y el segundo contacto como el polo positivo podría conseguir una profundidad de estimulación de aproximadamente 0,5 mm más profunda que las condiciones de funcionamiento del electrodo en el que el tercer contacto se usa como el polo negativo y el cuarto

contacto se usa como un polo positivo.

Después de regular el electrodo para administrar la DBS a un lugar regulado en la región objetivo, el método 600 puede volver a 610 para determinar si se produce una condición de aumento de temperatura del BAT durante la administración de DBS en el lugar regulado. Por ejemplo, un profesional médico puede regular la posición física del electrodo o puede regular los parámetros de funcionamiento de los contactos del electrodo y a continuación esperar durante un periodo de espera determinado previamente, por ejemplo, aproximadamente 60 segundos, para observar si se produce una condición de aumento de temperatura del BAT mientras que el electrodo administra la DBS al lugar regulado. En algunas realizaciones, el controlador 128 se de configurar para generar una indicación de que ha transcurrido este período de espera determinado previamente, por ejemplo, a través de una salida a un dispositivo de visualización o un dispositivo de audio. Si no se produce una condición de aumento de temperatura del BAT mientras que el electrodo administra la DBS al lugar regulado entonces el electrodo se puede regular de nuevo hasta que se produzca una condición de aumento de temperatura del BAT.

Una vez que se satisface una condición de aumento de temperatura del BAT en 610, el método 600 evoluciona a 616. En 616, el método 600 puede incluir la salida de una indicación de la condición de aumento de temperatura del BAT. Por ejemplo, el controlador 128 se puede configurar para generar una indicación a un dispositivo de visualización o un dispositivo de audio para notificar al profesional médico de que se ha conseguido un lugar óptimo de administración de DBS a través del electrodo y para dar instrucciones al profesional médico como asegurar el electrodo en su lugar. En 618, el método 600 incluye asegurar el electrodo la administración de DBS al lugar óptimo identificado por la condición de aumento de temperatura del BAT. Por ejemplo, un profesional médico puede asegurar el electrodo a través del anclaje de electrodo 118.

En 620, el método 600 incluye determinar si se satisfacen las condiciones de entrada de DBS. Las condiciones de entrada de DBS se pueden producir después de asegurar el electrodo para administrar la DBS al lugar óptimo identificado por la condición de aumento de temperatura del BAT. Las condiciones de entrada de DBS pueden seguir adicionalmente procedimientos quirúrgicos cuando los componentes del sistema de DBS se implantan en el paciente. Por ejemplo, durante la colocación del electrodo, el generador de impulsos puede permanecer externo al paciente aunque después de asegurar el electrodo para la administración de DBS al lugar óptimo, el generador de impulsos y las de las extensiones se pueden implantar por vía quirúrgica en el paciente antes de iniciar el tratamiento de DBS. Sin embargo, en otros ejemplos, el tratamiento de DBS se puede iniciar inmediatamente después de la colocación del electrodo para la administración de DBS al lugar óptimo. Las condiciones de entrada de DBS pueden incluir adicionalmente la recepción de una entrada para iniciar la DBS. Por ejemplo, un profesional médico puede proporcionar la entrada al generador de impulsos para programar el generador de impulsos para administrar impulsos eléctricos con una frecuencia determinada previamente, amplitud determinada previamente, y duración del impulso determinada previamente a intervalos determinados previamente. Además, un umbral de temperatura del BAT determinado previamente se puede dar entrada al generador de impulsos de modo que la DBS se puede administrar de forma sucesiva durante un periodo de tiempo activo y se puede interrumpir durante un periodo de tiempo inactivo basándose en el umbral de temperatura del BAT determinado previamente.

Si en 620 se satisfacen las condiciones de entrada de DBS, el método 600 evoluciona a 622. En 622, el método 600 incluye la monitorización de la temperatura del BAT. Por ejemplo, el sensor de temperatura del BAT 110 se puede usar para monitorizar una temperatura del BAT en los cerca de un área supraclavicular del paciente o en cualquier otro lugar en el paciente con BAT. En algunas realizaciones, la monitorización de la temperatura del BAT puede influir adicionalmente la regulación de la temperatura del BAT basándose en mediciones de temperatura ambiental recibidas desde un sensor de temperatura ambiental. El controlador 128 en el generador de impulsos 108 se prevé configurar para recibir y procesar las mediciones de temperatura del BAT desde el sensor de temperatura del BAT 110. Además, el controlador 128 se puede configurar para almacenar mediciones de temperatura del BAT en un medio de almacenamiento en el generador de impulsos 108. Las mediciones de temperatura del BAT se pueden usar para proporcionar un control de bucle cerrado regulado para aumentar la eficacia de la DBS a la vez que se reduce el consumo de energía del generador de impulsos implantado. Por ejemplo, después de asegurar un electrodo de DBS para administración de DBS a un lugar óptimo en una región objetivo del cerebro de un paciente, las mediciones de temperatura del BAT se pueden proporcionar como retroalimentación al generador de impulsos para controlar cuando se administra la DBS y cuando se interrumpe la DBS con el fin de mantener una cantidad deseada de metabolismo activo en el BAT. Por ejemplo, la DBS se puede administrar a la región objetivo del cerebro a través del electrodo cuando la temperatura del BAT es menor que un umbral de temperatura del BAT determinado previamente y se puede interrumpir cuando la temperatura del BAT es mayor que o básicamente igual al umbral de temperatura del BAT determinado previamente.

En 624, el método 600 puede incluir la monitorización de la temperatura central en el electrodo. Por ejemplo, un componente de detección de temperatura, tal como el sensor de temperatura 130, en el electrodo se puede usar para monitorizar la temperatura central en el cerebro después de un inicio de tratamiento de DBS. El controlador 128 se puede configurar para recibir mediciones de temperatura central desde el componente de detección de temperatura del electrodo y, en algunos ejemplos, almacenar las mediciones de temperatura central en un medio de almacenamiento en el generador de impulsos. Las mediciones de temperatura central se pueden usar para proporcionar un mecanismo protegido contra fallos durante la DBS. Por ejemplo, como respuesta a la temperatura

central medida en el electrodo que aumenta por encima de un umbral de temperatura central, la administración de la DBS a través del electrodo se puede interrumpir hasta que la temperatura central disminuya por debajo del umbral de temperatura central.

5 En 625, el método 600 puede incluir la monitorización de otros diversos parámetros. Por ejemplo, el sistema de DBS 100 puede incluir diversos sensores o se puede acoplar o puede estar en comunicación con diversos sistemas de monitorización, por ejemplo, un sistema de monitorización de la actividad y/o un sistema de monitorización de glucosa, para rastrear diversos parámetros tales como presión sanguínea, ritmo cardiaco, temperatura de la piel, CO<sub>2</sub> espirado, actividad, cambios glucémicos, niveles de glucosa, lípidos, y/o insulina en sangre, etc. Los parámetros  
10 de ese tipo se pueden monitorizar de forma continua en tiempo real y pueden ser recibidos por el controlador 128 de modo que el controlador puede regular la DBS en tiempo real basándose en estos parámetros.

En 626, el método 600 incluye la determinación de si temperatura del BAT es menor que el umbral de temperatura del BAT determinado previamente. Si la temperatura del BAT no es menor que el umbral de temperatura del BAT determinado previamente en 626, por ejemplo, si la temperatura del BAT es mayor que o básicamente igual al umbral, entonces el método 600 evoluciona a 628. En 628, el método 600 incluye la interrupción o desactivación de la administración de la DBS o mantenimiento de la administración de la DBS desactivada o interrumpida. El método 600 a continuación vuelve a 626 para monitorizar la temperatura del BAT.  
15

20 Si la temperatura del BAT es menor que el umbral de temperatura del BAT determinado previamente en 626, entonces el método 600 evoluciona a 630. En 630, el método 600 puede incluir la determinación de si la temperatura central medida en el electrodo que es menor que un umbral de temperatura central. Si la temperatura central no es menor que el umbral central en 630, por ejemplo, si la temperatura central es mayor que o básicamente igual al umbral, entonces el método 600 evoluciona a 628 para interrumpir o desactivar la administración de DBS o mantener  
25 la administración de la DBS desactivada o interrumpida. De este modo, las mediciones de temperatura central pueden proporcionar un mecanismo protegido contra fallos para desactivar la DBS si las temperaturas centrales en el cerebro se hacen demasiado elevadas durante la DBS. El método 600 entonces vuelve a 626 para monitorizar la temperatura del BAT.

30 Si la temperatura central medida en el electrodo es menor que el umbral de temperatura central en 630 entonces el método 600 evoluciona a 632. En 632, el método 600 incluye la administración de la DBS cuando la temperatura del BAT es menor que el umbral de temperatura del BAT y la temperatura central es menor que el umbral de temperatura central. La administración de DBS puede comprender la administración, a través del electrodo, de impulsos eléctricos a la región objetivo del cerebro. Los impulsos eléctricos tienen una frecuencia determinada previamente, amplitud determinada previamente, y duración del impulso determinada previamente y se pueden administrar de forma satisfactoria durante un periodo de tiempo activo y se pueden interrumpir durante un periodo de tiempo inactivo. En algunas realizaciones, el electrodo puede ser un termodo y la administración de la DBS a la región objetivo puede comprender el enfriamiento de la región objetivo a través del termodo.  
35

40 En 634, el método 600 puede incluir la regulación de la DBS. En particular, la DBS se puede regular basándose en uno o más parámetros monitorizado en tiempo real como se describe en las etapas 622, 624, y 625 que se han mencionado anteriormente. Por ejemplo, uno o más de la frecuencia, amplitud, duración del impulso, el periodo de tiempo activo, y el periodo de tiempo inactivo se pueden regular basándose en una respuesta de la temperatura del BAT tal como se mide con el sensor de temperatura del BAT 110. Como un ejemplo, como respuesta a un aumento  
45 de la tasa de temperatura del BAT menor que una tasa de temperatura del BAT de aumento del umbral durante la administración de la DBS, la frecuencia de la DBS se puede aumentar, la duración del impulso se puede disminuir, la amplitud se puede aumentar, y/o el periodo de tiempo activo se puede aumentar. Además, en algunos ejemplos, otros parámetros fisiológicos tales como temperatura de la piel, ritmo cardiaco, presión sanguínea, y CO<sub>2</sub> espirado se puede monitorizar a través de diversos sensores se pueden usar para regular parámetros de estimulación de DBS.  
50

Además, la estimulación de DBS se puede regular como respuesta a señales recibidas desde otros sistemas de monitorización incluidos dentro del sistema de DBS 100 o incomunicación con el sistema de DBS 100. Por ejemplo, los parámetros de estimulación de DBS se pueden regular basándose en señales recibidas desde un sistema de monitorización de actividad, por ejemplo, se pueden regular basándose en la actividad metabólica supuesta de la vida y/o ejercicio diarios tal como se determina mediante el sistema de monitorización de actividad. Con otro ejemplo, los parámetros de estimulación de DBS se pueden regular basándose en señales recibidas desde un sistema de monitorización de glucosa. Por ejemplo, como respuesta a un aumento de los niveles de glucosa en sangre, la DBS se puede aumentar con el fin de elevar la expresión del BAT disminuyendo de ese modo  
55 potencialmente las condiciones de hiperglucemia para el tratamiento de diabetes. Además, durante algunas condiciones, los parámetros de DBS pueden ser acusados por un profesional médico, por ejemplo, basándose en la pérdida de peso, presión sanguínea, u otros parámetros metabólicos del paciente, dentro de intervalos de seguridad establecidos *a priori*.

65 En 636, el método 600 incluye determinar si se satisfacen las condiciones de salida. Las condiciones de salida pueden comprender cualquier condición adecuada para desactivar el tratamiento de DBS. Por ejemplo, las

- condiciones de salida pueden incluir una activación de un mecanismo protegido contra fallos del generador de impulsos, recepción de entrada desde un usuario a través de un dispositivo externo para desactivar el tratamiento de DBS, un período de duración determinado previamente que ha transcurrido, etc. Si no se satisfacen las condiciones de salida en 636, el método 600 evoluciona de nuevo a 626 para continuar el control de bucle cerrado de la DBS basándose en las mediciones del sensor de temperatura del BAT. Sin embargo, si en 636 se satisfacen las condiciones de salida, entonces el método 600 evoluciona a 638 para interrumpir el tratamiento de DBS. Por ejemplo, el tratamiento de DBS se puede terminar y se puede establecer una señal en un componente de memoria en el generador de impulsos.
- En algunas realizaciones, los métodos y procesos que se han descrito anteriormente se pueden relacionar a un sistema informático, que incluye una o más ordenadores. En particular, los métodos y procesos que se describen en el presente documento, por ejemplo, el método 600 que se ha descrito anteriormente, se pueden implementar con una aplicación informática, servicio informático, API informático, biblioteca informática, y/u otro producto de programa informático.
- La FIG. 7 muestra de forma esquemática un dispositivo informático no limitante 700 que puede llevar a cabo uno o más de los métodos y procesos que se han descrito anteriormente. Por ejemplo, la FIG. 7 puede representar el controlador 128 y/o uno o más dispositivos o sistemas externos 222. El dispositivo informático 700 se muestra en forma simplificada. Se debe entender que prácticamente cualquier arquitectura informática se puede usar sin apartarse del alcance de la presente divulgación. En diferentes realizaciones, el dispositivo informático 700 puede tomar la forma de un microordenador, un circuito informático integrado, un microchip, una computadora central, un ordenador servidor, un ordenador de escritorio, un ordenador portátil, una tableta, un ordenador de entretenimiento en el hogar, un dispositivo informático en red, un dispositivo informático móvil, dispositivo de comunicación móvil, dispositivo de juego, etc.
- El dispositivo informático 700 incluye un subsistema lógico 702 y un subsistema de almacenamiento de datos 704. El dispositivo informático 700 puede incluir opcionalmente un subsistema de visualización 706 y un subsistema de comunicación 708, y/u otros componentes que no se muestran en la FIG. 7. El dispositivo informático 700 también puede incluir opcionalmente dispositivos de entrada de usuario tales como botones, interruptores, teclados, ratones, controladores de juegos, cámaras, micrófonos y/o pantallas táctiles activados de forma manual, por ejemplo.
- El subsistema lógico 702 puede incluir uno o más dispositivos físicos configurados para ejecutar una o más instrucciones legibles por máquina. Por ejemplo, el subsistema lógico se puede configurar para ejecutar una o más instrucciones que forman parte de una o más aplicaciones, servicios, programas, rutinas, bibliotecas, objetos, componentes, estructuras de datos u otras construcciones lógicas. Dichas instrucciones se pueden implementar para realizar una tarea, implementar un tipo de datos, transformar el estado de uno o más dispositivos, o de otro modo llegar a un resultado deseado.
- El subsistema lógico puede incluir uno o más procesadores que están configurados para ejecutar instrucciones de software. Además o como alternativa, el subsistema lógico puede incluir una o más máquinas lógicas de hardware o firmware configuradas para ejecutar instrucciones de hardware o firmware. Los procesadores del subsistema lógico pueden ser de un solo núcleo central o de múltiples núcleos, y los programas ejecutados los mismos se pueden configurar para procesamiento en paralelo o distribuido. El subsistema lógico puede incluir opcionalmente componentes individuales que se distribuyen a lo largo de dos o más dispositivos, que se pueden colocar de forma remota y/o se pueden configurar para un procesamiento coordinado. Uno o más aspectos del subsistema lógico se pueden visualizar y ejecutar con dispositivos informáticos en red accesibles de forma remota configurados en una configuración informática en la nube.
- El subsistema de almacenamiento de datos 704 puede incluir uno o más dispositivos físicos, no transitorios, configurados para contener datos y/o instrucciones ejecutables por el subsistema lógico para implementar los métodos y procesos que se describen en el presente documento. Cuando se implementan los métodos y procesos de ese tipo, el estado del subsistema de almacenamiento de datos 704 se puede transformar (por ejemplo, para contener datos diferentes).
- El subsistema de almacenamiento de datos 704 puede incluir medios extraíbles y/o dispositivos integrados. El subsistema de almacenamiento de datos 704 puede incluir dispositivos de memoria óptica (por ejemplo, CD, DVD, HD-DVD, Disco Blu-Ray, etc.), dispositivos de memoria semiconductores (por ejemplo, RAM, EPROM, EEPROM, etc.) y/o dispositivos de memoria magnética (por ejemplo, unidad de disco duro, disquetera, unidad de cinta, MRAM, etc.), entre otros. El subsistema de almacenamiento de datos 704 puede incluir dispositivos con una o más de las siguientes características: volátil, no volátil, dinámico, estático, de lectura/escritura, solo lectura, acceso aleatorio, acceso secuencial, ubicación accesible, archivo accesible y contenido direccionable. En algunos casos, el subsistema lógico 702 y el subsistema de almacenamiento de datos 704 se pueden integrar en uno o más dispositivos comunes, tal como un circuito integrado de aplicación específica o un sistema en un chip.
- La FIG. 7 también muestra un aspecto del subsistema de almacenamiento de datos en forma de medios de almacenamiento extraíbles de lectura en ordenador 710, que se pueden usar para almacenar y/o transferir datos y/o

instrucciones ejecutables para implementar los métodos y procesos que se describen en el presente documento. Los medios de almacenamiento extraíbles de lectura en ordenador 710 pueden tomar la forma de CD, DVD, HD-DVD, Blu-Ray, EEPROM, tarjetas de memoria flash y/o disquetes, entre otros.

5 Cuando se incluye, el subsistema de visualización 706 se puede usar para presentar una representación visual de los datos almacenados por el subsistema de almacenamiento de datos 704. A medida que los métodos y procesos que se describen en el presente documento cambian los datos mantenidos por el subsistema de almacenamiento de datos, y de ese modo transformar el estado del subsistema de almacenamiento de datos, el estado del subsistema de visualización 706 se puede transformar del mismo modo para representar visualmente cambios en los datos subyacentes. El subsistema de visualización 706 puede incluir uno o más dispositivos de visualización que usan prácticamente cualquier tipo de tecnología. Los dispositivos de visualización de ese tipo se pueden combinar con el subsistema lógico 702 y/o el subsistema de almacenamiento de datos 704 en un recinto compartido, o los dispositivos de visualización de ese tipo pueden ser dispositivos de visualización periféricos. En algunas realizaciones, el dispositivo informático 700 puede incluir adicionalmente un subsistema de audio y/o háptico que incluye uno o más altavoces o componentes de vibración que se pueden usar para presentar representaciones de audio y/o hápticas de datos mantenidos por el subsistema de almacenamiento de datos 704.

20 Cuando se incluye, el subsistema de comunicación 708 se puede configurar para acoplarse de forma comunicativa al dispositivo informático 700 con uno o más dispositivos informáticos. El subsistema de comunicación 708 puede incluir dispositivos de comunicación cableados y/o inalámbricos compatibles con uno o más protocolos de comunicación diferentes. Como ejemplos no limitantes, el subsistema de comunicación se puede configurar para la comunicación a través de una red telefónica inalámbrica, una red de área local inalámbrica, una red de área local cableada, una red de área amplia inalámbrica, una red de área extensa cableada, etc. En algunas realizaciones, el subsistema de comunicación puede permitir que el dispositivo informático 700 envíe y/o reciba mensajes hacia y/o desde otros dispositivos a través de una red tal como Internet.

30 La Figura 8 muestra el cambio en el peso corporal durante dos semanas para dos ratas con obesidad inducida por la dieta. En cada rata, se implantó un electrodo en el hipotálamo paraventricular (PVH) usando coordenadas estereotáxicas y aumentos en la temperatura del tejido adiposo marrón (TBAT) para la verificación del sitio. La rata estimulada (Rata 139) recibió estimulación en el PVH durante el periodo de dos semanas. La rata tratada de forma simulada (Rata 140) no recibió ningún estímulo. Los datos demuestran la viabilidad de la estimulación cerebral profunda usando los métodos que se desvelan para provocar la pérdida de peso.

35 La Figura 9 muestra los resultados de la eficacia de la alimentación en ratas. La eficacia de alimentación se define como gramos de peso corporal ganado por gramo de comida consumida. A las ratas se les implantaron electrodos como se describe en la descripción de la Figura 8 que se ha mencionado anteriormente. La eficiencia de la alimentación se determinó durante los periodos en los que se activó el generador de impulsos de estimulación cerebral profunda (durante la estimulación,  $n = 4$ ) y cuando el generador de impulsos se desactivó (antes de la estimulación  $n = 4$ , después de la estimulación  $n = 2$ ). Aunque la estimulación no afectó a la cantidad de comida consumida, la cantidad de peso corporal ganado por gramo de comida consumida se redujo durante la estimulación. Estos datos indican un aumento significativo en el metabolismo energético durante los periodos con estimulación cerebral profunda.

45 Se debe entender que las configuraciones y/o enfoques que se describen en el presente documento son de naturaleza a modo de ejemplo, y que estas realizaciones o ejemplos específicos no se deben considerar en un sentido limitante, porque son posibles numerosas variaciones. Las rutinas o métodos específicos que se describen en el presente documento pueden representar una o más de cualquier número de estrategias de procesamiento. Como tal, diversos actos ilustrados se pueden llevar a cabo en la secuencia ilustrada, en otras secuencias, en paralelo, o en algunos se pueden omitir. Del mismo modo, el orden de los procesos que se han descrito anteriormente se puede cambiar.

50 La invención se define en las reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

**1.** Un sistema de estimulación cerebral profunda, que comprende:

5 un generador de impulsos implantable, el generador de impulsos comprendiendo:

- una carcasa implantable;
- una batería dentro de la carcasa; y
- 10 un controlador dentro de la carcasa;

un electrodo acoplado al generador de impulsos; y  
un sensor de temperatura del tejido adiposo marrón supraclavicular acoplado al generador de impulsos;

15 en el que el controlador se configura para:

administrar una estimulación cerebral profunda a través del electrodo a un primer lugar en una región objetivo de un cerebro como respuesta a una inserción inicial del electrodo en el primer lugar;  
recibir mediciones de temperatura desde el sensor de temperatura del tejido adiposo marrón supraclavicular; como respuesta a una condición de aumento de temperatura del tejido adiposo marrón, generar una indicación para asegurar el electrodo para administrar una estimulación cerebral profunda en el primer lugar; y  
20 como respuesta a una condición de no aumento de temperatura del tejido adiposo marrón, generar una indicación para regular el electrodo hasta que se produzca una condición de aumento de temperatura del tejido adiposo marrón.

25 **2.** El sistema de la reivindicación 1, en el que el controlador se configura adicionalmente para administrar una estimulación cerebral profunda a través del electrodo a la región objetivo del cerebro cuando las mediciones de temperatura desde el sensor de temperatura del tejido adiposo marrón son inferiores a un umbral de temperatura del tejido adiposo marrón determinado previamente e interrumpir la administración de estimulación cerebral profunda a la región objetivo del cerebro a través del electrodo cuando las mediciones de temperatura desde el sensor de temperatura del tejido adiposo marrón son mayores que o básicamente iguales al umbral de temperatura del tejido adiposo marrón determinado previamente.

35 **3.** El sistema de la reivindicación 1, en el que el electrodo incluye un componente de detección de temperatura, y el controlador se configura adicionalmente para recibir mediciones de la temperatura central desde el componente de detección de temperatura del electrodo y, como respuesta a las mediciones de la temperatura central que aumentan por encima de un umbral de temperatura central, interrumpir la administración de estimulación cerebral profunda a la región objetivo del cerebro a través del electrodo hasta que las mediciones de la temperatura central disminuyan por debajo del umbral de temperatura central.

40 **4.** El sistema de la reivindicación 1, en el que el sistema se puede dirigir para conseguir una estimulación cerebral profunda, a través del electrodo administrando impulsos eléctricos a la primera región objetivo del cerebro.

45 **5.** El sistema de la reivindicación 4, en el que el sistema se configura para administrar los impulsos eléctricos con una frecuencia determinada previamente, amplitud determinada previamente, y duración del impulso determinada previamente, y para administrar con éxito los impulsos para un periodo de tiempo activo e interrumpir los impulsos para un periodo de tiempo inactivo.

50 **6.** El sistema de la reivindicación 5, en el que el sistema se configura de modo que uno o más de la frecuencia, amplitud, duración del impulso, la duración del periodo de tiempo activo, y la duración del periodo de tiempo inactivo se puedan regular basándose en una respuesta de la temperatura del tejido adiposo marrón.

55 **7.** El sistema de la reivindicación 5, en el que el sistema se configura de modo que uno o más de la frecuencia, amplitud, duración del impulso, la duración del periodo de tiempo activo, y la duración del periodo de tiempo inactivo se puedan regular basándose en datos recibidos desde un sistema de monitorización de actividad y/o un sistema de monitorización de glucosa.

60 **8.** El sistema de la reivindicación 1, en el que el electrodo comprende un termodo y el sistema se configura de modo que la administración de una estimulación cerebral profunda a la región objetivo comprenda el enfriamiento de la región objetivo a través del termodo.

**9.** El sistema de la reivindicación 1, en el que el sistema se configura de modo que los parámetros de funcionamiento del electrodo se puedan regular, como respuesta a una condición de no aumento de temperatura del tejido adiposo marrón, hasta que se produzca una condición de aumento de temperatura del tejido adiposo marrón durante la administración de la estimulación cerebral profunda a un lugar regulado en la región objetivo.

65

**10.** El sistema de la reivindicación 9, en el que los parámetros de funcionamiento comprenden una configuración de activación de contactos de electrodo.

Figura 1

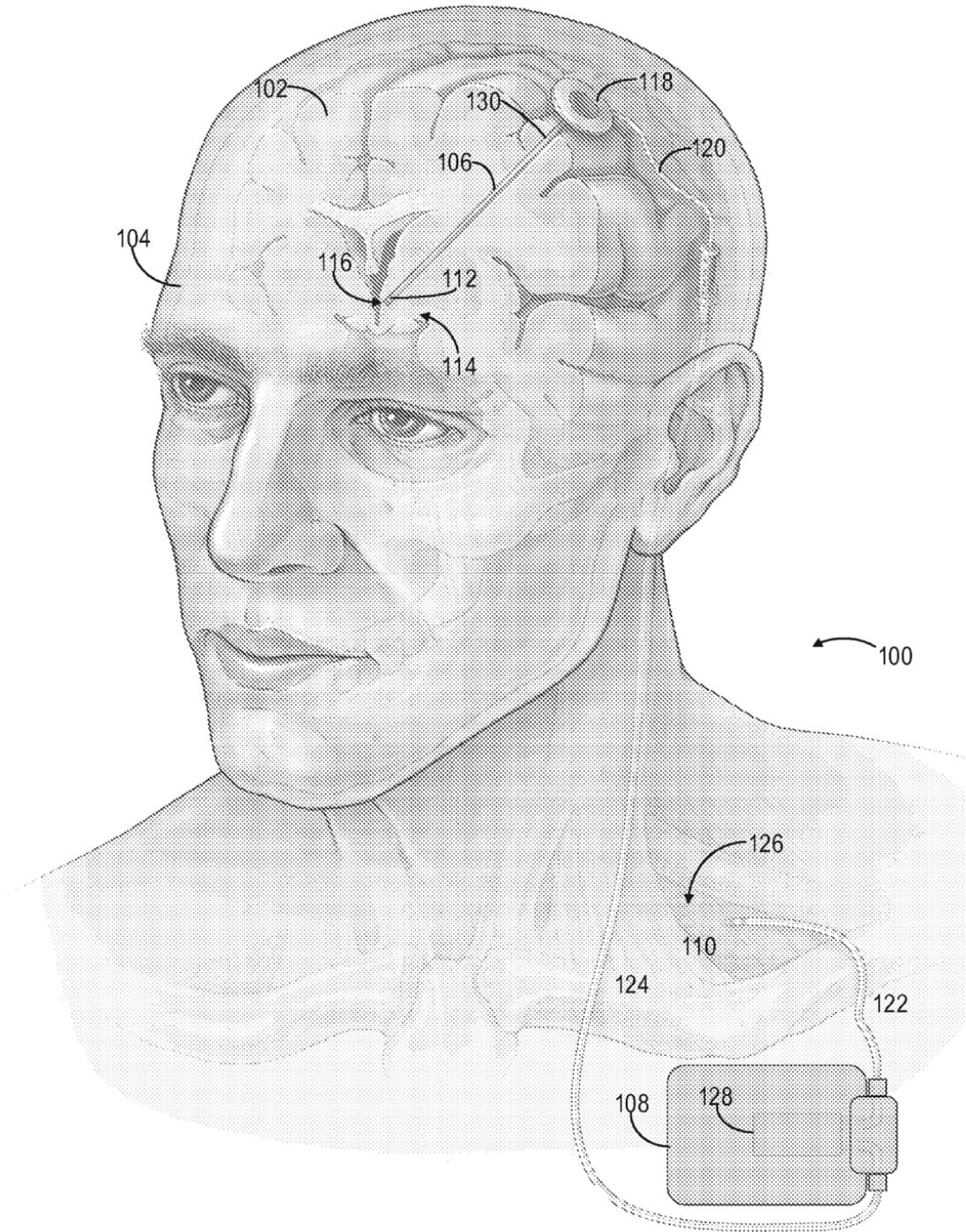


Figura 2

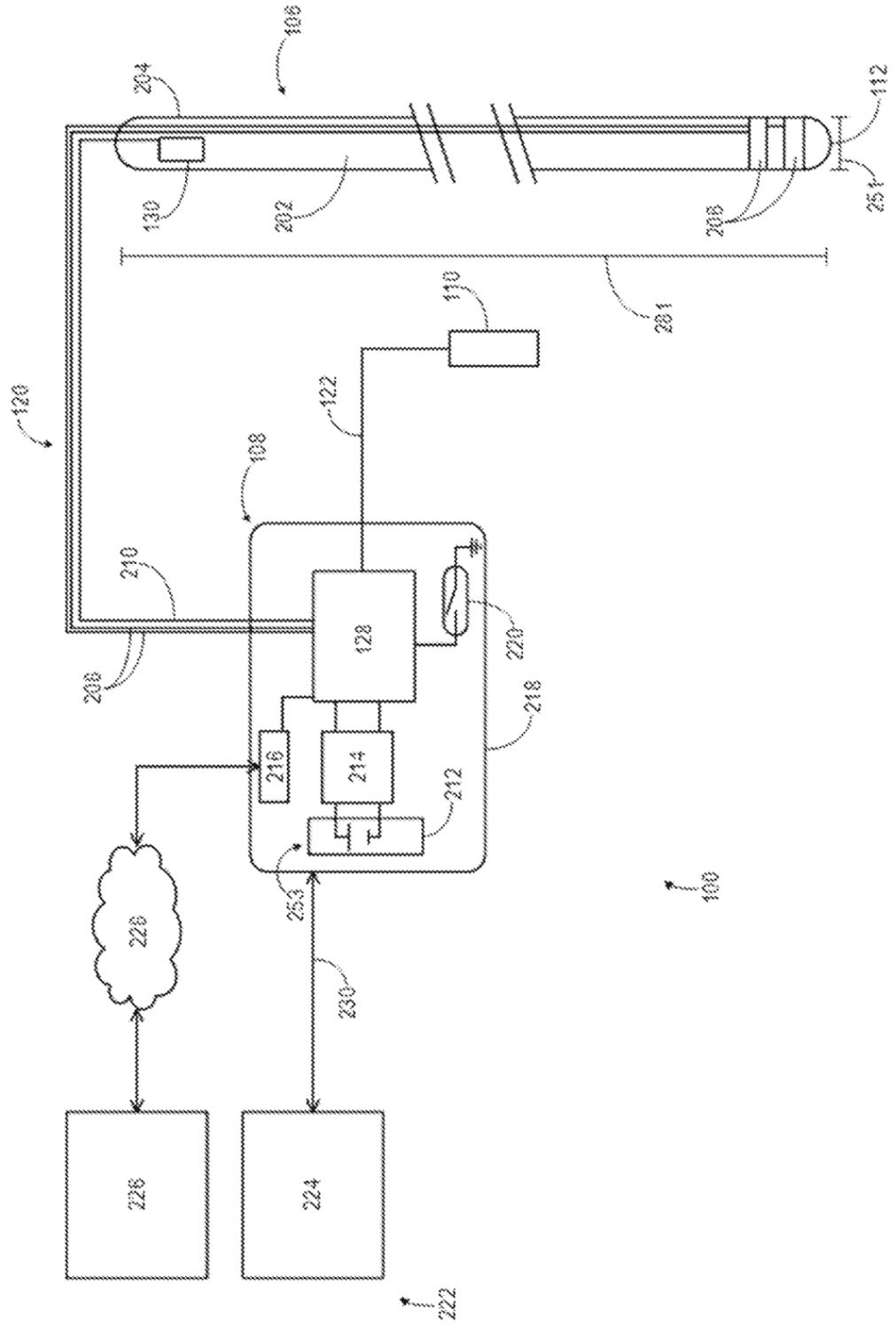


Figura 3

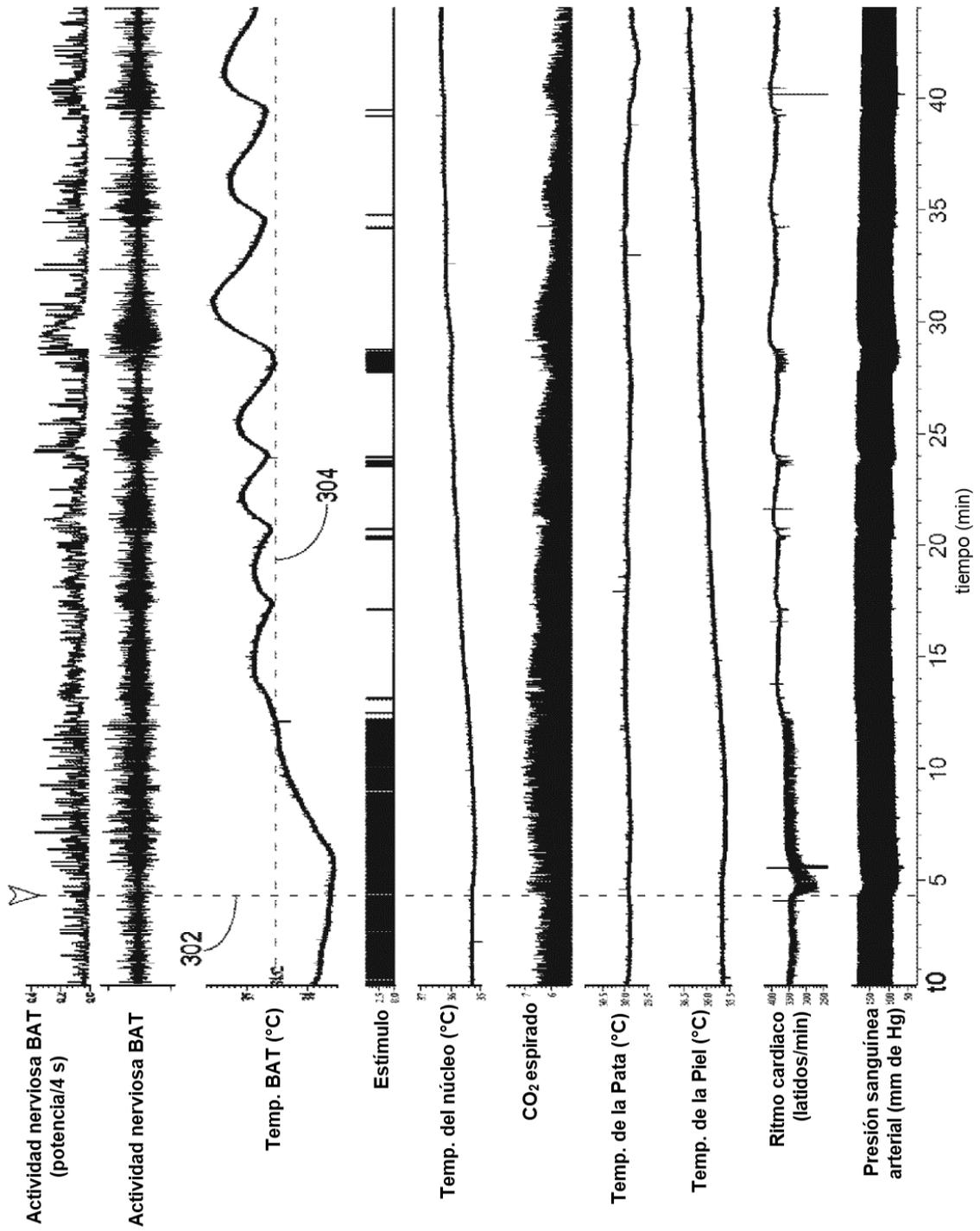


Figura 4

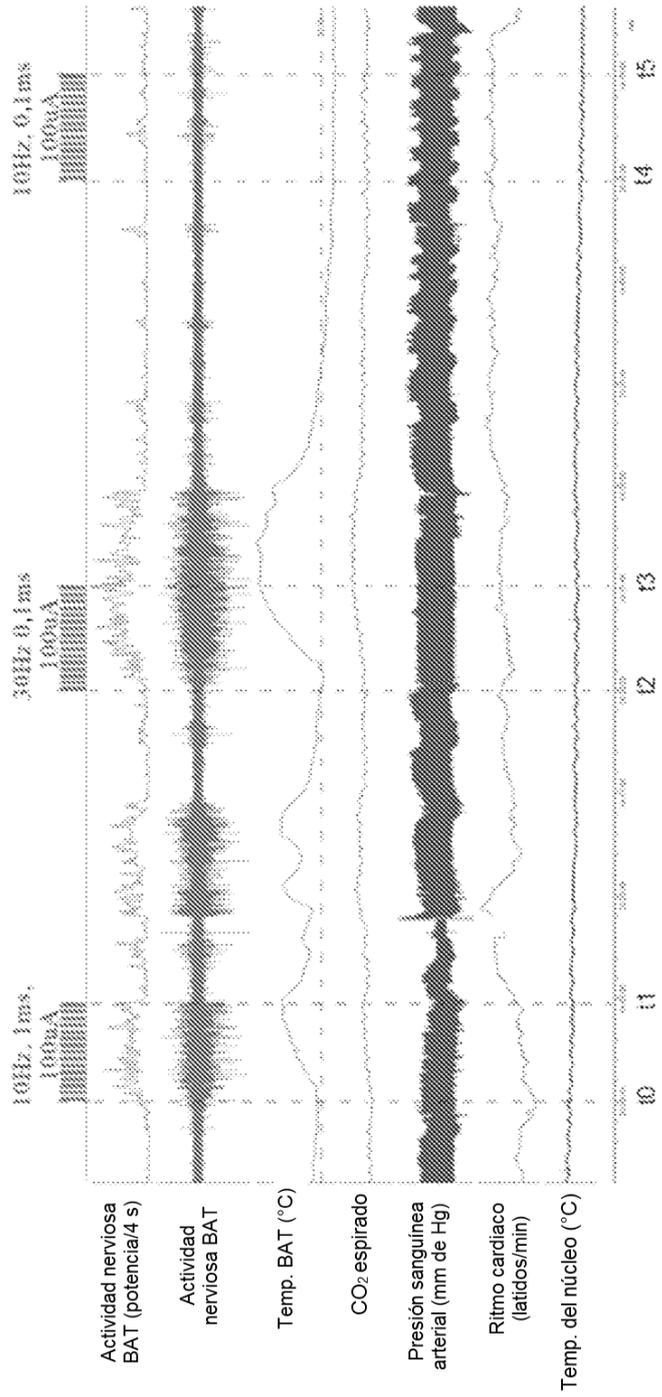


Figura 5

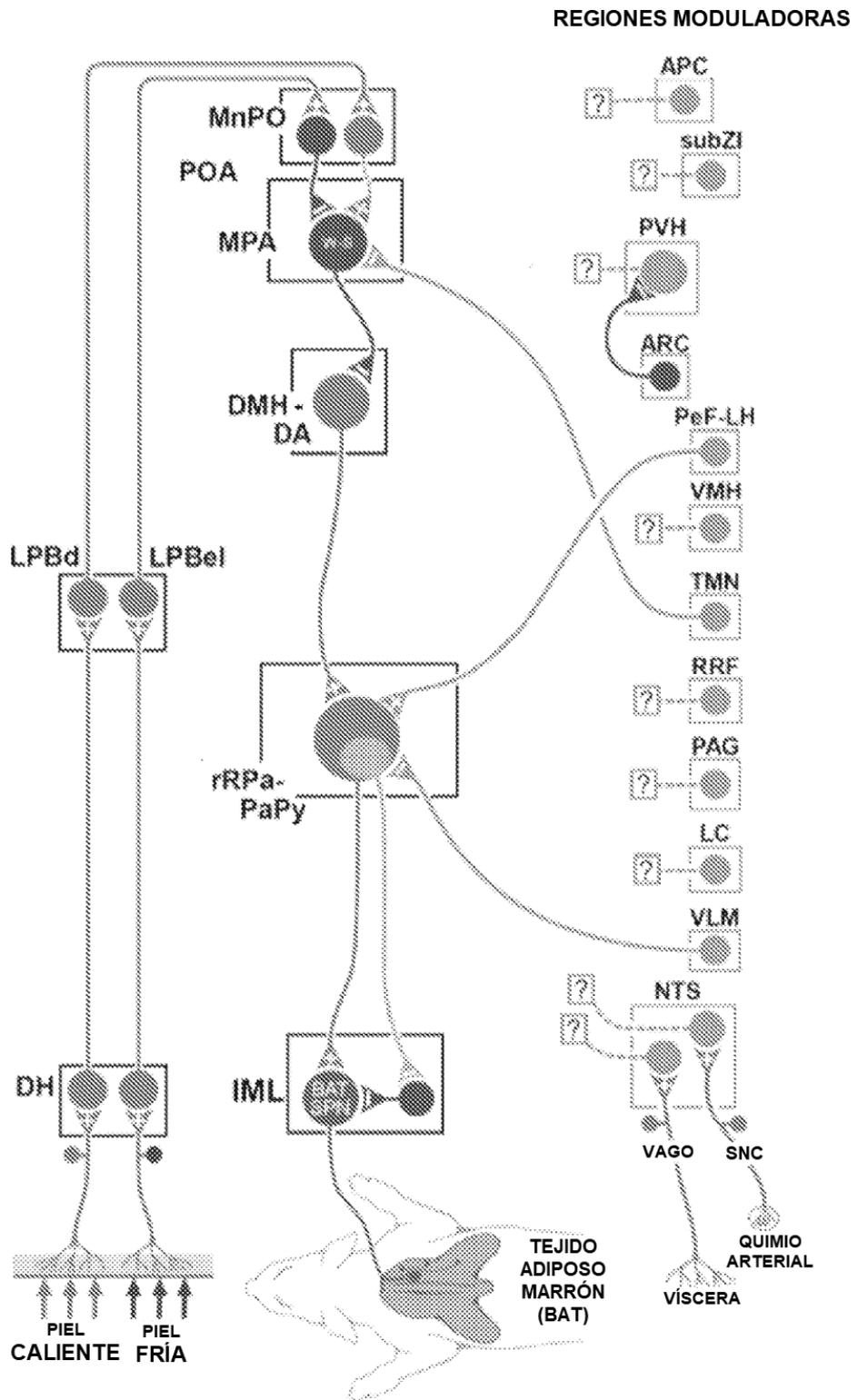


Figura 6

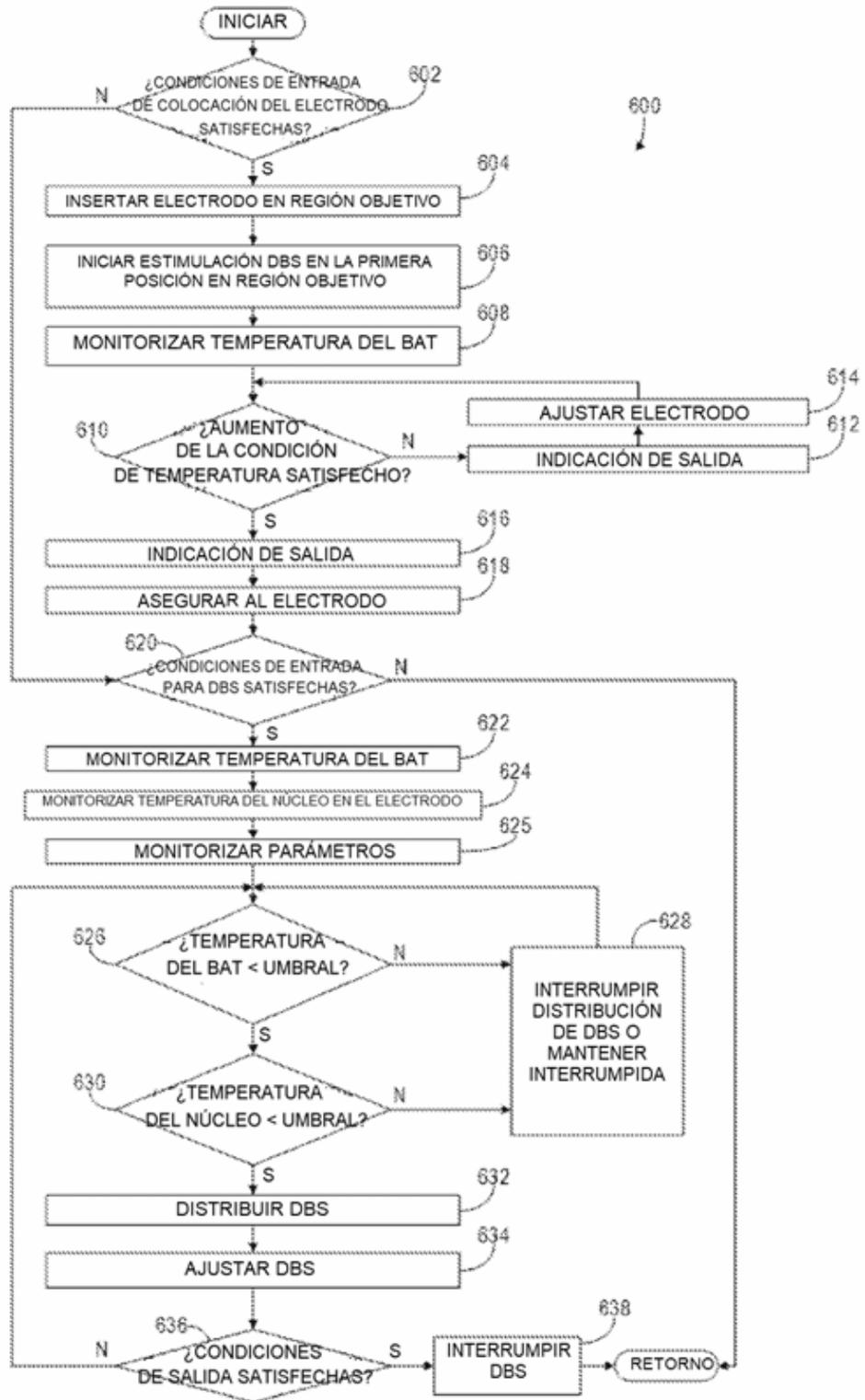


Figura 7

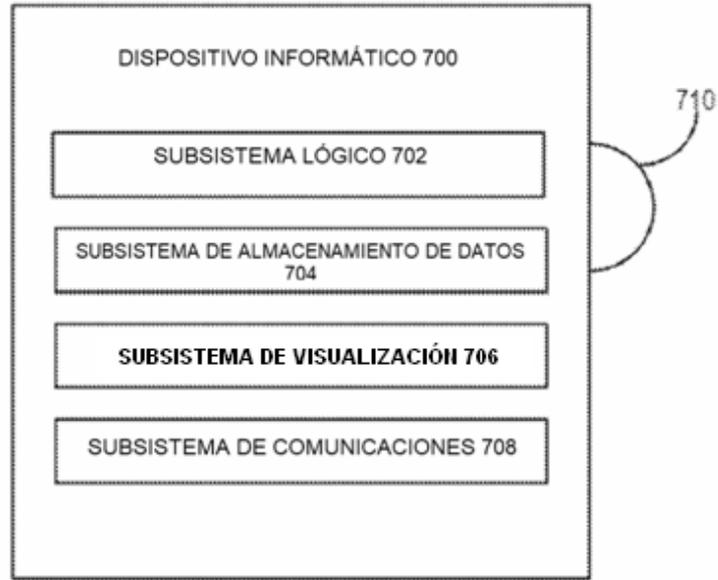


Figura 8

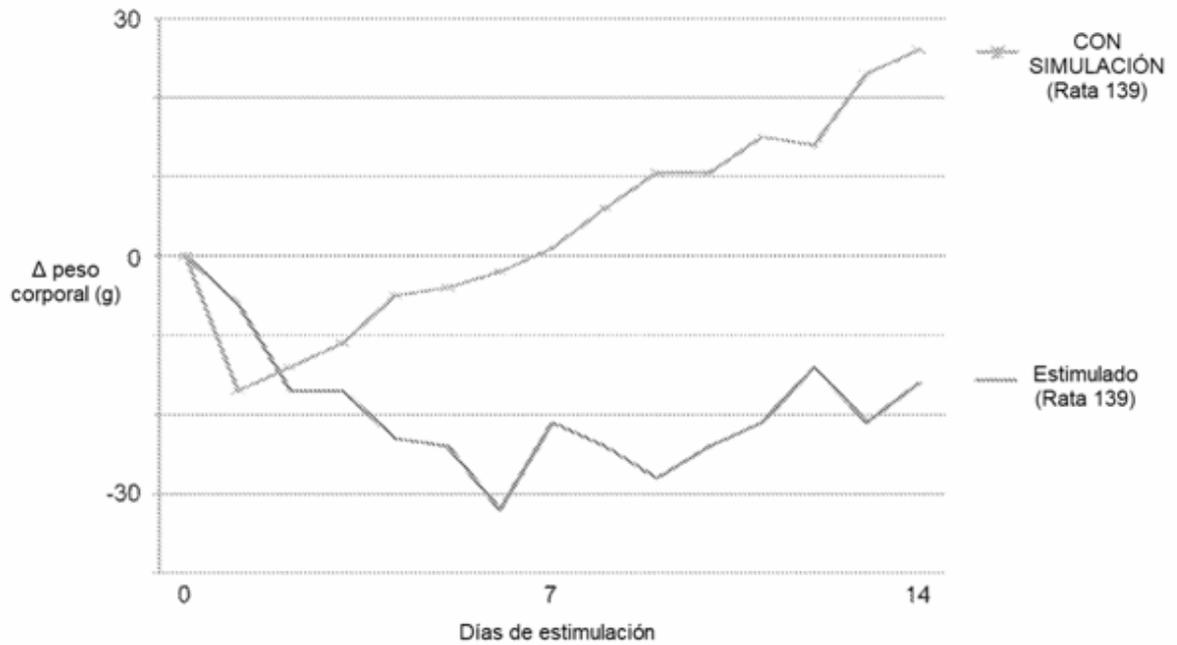


Figura 9

