(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 741 828**

(51) Int. CI.:

G16H 30/20 (2008.01)
G16H 50/50 (2008.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2009 PCT/US2009/066821**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **10.06.2010 WO10065888**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2009 E 09802058 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 2374083**

(54) Título: **Sistema y procedimiento para definir el volumen objetivo para estimulación en el cerebro**

(30) Prioridad:

04.12.2008 US 120006 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.02.2020

(73) Titular/es:

THE CLEVELAND CLINIC FOUNDATION (100.0%)
CCF Innovations, 10000 Cedar Avenue
Cleveland, OH 44106, US

(72) Inventor/es:

BUSTON, CHRISTOPHER R. y
MCINTYRE, CAMERON C.

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

Sistema y procedimiento para definir el volumen objetivo para estimulación en el cerebro

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de EE. UU. N°. 61/120.006, presentada el 4 de diciembre de 2008, y titulada SISTEMA Y PROCEDIMIENTO PARA DEFINIR EL VOLUMEN OBJETIVO PARA LA ESTIMULACIÓN EN EL CEREBRO. Esta solicitud también está relacionada con la solicitud de patente de EE. UU. Nº. 11/606.260, presentada el 28 de noviembre de 2006, y titulada SISTEMA Y PROCEDIMIENTO PARA DISEÑAR ESTRUCTURAS PARA SUMINISTRAR ENERGÍA ELÉCTRICA AL TEJIDO, que es una solicitud de continuación de la solicitud de patente de EE. UU. Nº. 10/885.982, ahora patente de EE. UU. N°. 7.346.382, presentada el 7 de julio de 2004 y titulada MODELOS, SISTEMAS Y PROCEDIMIENTOS DE ESTIMULACIÓN CEREBRAL, y que reclama el beneficio de la solicitud de patente provisional de EE. UU. N°. 60/740.031, que se presentó el 28 de noviembre de 2005, y se tituló PAPEL DEL DISEÑO DE ELECTRODOS EN EL VOLUMEN DEL TEJIDO ACTIVADO DURANTE LA ESTIMULACIÓN PROFUNDA DEL CEREBRO. El contenido completo de cada una de las solicitudes identificadas anteriormente se incorpora en este documento como referencia.

Campo técnico

La presente invención se refiere en general a sistemas y procedimientos para determinar un volumen objetivo para la estimulación en el cerebro de un paciente.

Financiación gubernamental

La presente invención se realizó con el apoyo del gobierno con las subvenciones Nº. NIH R01 NS-059736 y NIH F32 NS-52042. El gobierno de los EE. UU. tiene ciertos derechos de la invención.

Antecedentes

La estimulación eléctrica del sistema nervioso ha proporcionado un tratamiento terapéutico para una variedad de trastornos. Por ejemplo, la estimulación eléctrica se ha aplicado al control del dolor, por ejemplo al realizar la estimulación de la médula espinal. La estimulación eléctrica se ha realizado para aumentar la audición en el contexto de los implantes cocleares. La estimulación cerebral profunda (DBS) también se ha convertido en una terapia establecida para el tratamiento de diversas afecciones, que incluyen, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson y la distonía. La DBS también se ha empleado para tratar varias otras afecciones, tales como la depresión clínica, el trastorno obsesivo compulsivo y la epilepsia, por mencionar algunas.

A modo de ejemplo adicional, el descubrimiento de que la DBS a alta frecuencia genera beneficios clínicos análogos a aquellos logrados por la lesión quirúrgica ha transformado el uso de la neurocirugía funcional para el tratamiento de los trastornos del movimiento. En los países del primer mundo, la DBS talámica para el temblor intratable ha reemplazado las lesiones ablativas del tálamo y la DBS del núcleo subtalámico o del globo pálido interno (GPi). El GPi ha reemplazado la palidotomía en el tratamiento de las características motrices cardinales de la enfermedad de Parkinson (por ejemplo, el temblor, la rigidez y la bradicinesia). La DBS del GPi también ha surgido como una terapia eficaz para la distonía, y se está examinando la utilidad de la DBS para el tratamiento de la epilepsia, el trastorno obsesivo-compulsivo, el síndrome de Tourette y la depresión mayor.

A pesar de los éxitos clínicos documentados de neuroestimulación, los mecanismos y los efectos de la neuroestimulación a nivel neuronal siguen siendo difíciles de predecir. Como resultado, la modelización y la simulación han jugado papeles cada vez más importantes en el diseño de ingeniería y en el análisis científico de la neuroestimulación. El documento US 2007/0083104 A1 describe un procedimiento para evaluar la efectividad de las estimulaciones de las áreas del volumen objetivo.

Sumario

La invención se refiere en general a sistemas y procedimientos para determinar en el cerebro de un paciente un volumen objetivo para la estimulación, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra un ejemplo de un sistema que puede utilizarse para identificar un volumen objetivo de activación de tejido en un paciente.

La FIG. 2 muestra un diagrama de bloques funcional de un enfoque de ejemplo que puede emplearse para determinar un volumen de activación de tejido según un aspecto de la invención.

La FIG. 3 muestra un gráfico que marca los umbrales que se pueden aplicar para predecir la estimulación neuronal.

La FIG. 4 muestra una gráfica de un enfoque basado en una segunda diferencia que se puede usar para predecir la estimulación neuronal.

La FIG. 5 muestra un ejemplo de un volumen de activación de tejido que puede determinarse para un medio tisular isotrópico.

La FIG. 6 muestra un ejemplo de un volumen de activación de tejido que puede determinarse para un medio tisular anisotrópico y no homogéneo.

La FIG. 7 muestra un ejemplo de un sistema de diseño que puede implementarse según un aspecto de la invención.

La FIG. 8 muestra una imagen de ejemplo de un VTA objetivo que puede usarse para diseñar un electrodo según un aspecto de la invención.

La FIG. 9 muestra un ejemplo de un primer diseño de VTA superpuesto en la imagen de la FIG. 10.

La FIG. 10 representa un ejemplo de un segundo diseño de VTA superpuesto en la imagen de la FIG. 10.

La FIG. 11 muestra un ejemplo de un tercer diseño de VTA superpuesto en la imagen de la FIG. 10.

La FIG. 12 muestra una imagen que representa un ejemplo de VTA objetivo en el tálamo.

La FIG. 13 muestra una imagen que representa un diseño de ejemplo de VTA superpuesto al VTA objetivo de la FIG. 12 para un primer diseño de electrodo.

La FIG. 14 muestra una imagen que representa un diseño de ejemplo de VTA superpuesto al VTA objetivo de la FIG. 12 para un segundo diseño de electrodo.

Las FIGS. 15A a 15E son gráficas de datos adquiridos a partir de la evaluación clínica de pacientes con diferentes parámetros de estimulación.

Las FIGS. 16A a 16K muestran modelos de estimulación específicos de pacientes que pueden utilizarse para construir una estructura de datos del VTA según un aspecto de la invención.

Las FIGS. 17A a 17D muestran ejemplos de resultados clínicos en un paciente dado para una pluralidad de VTA, tales como los que se pueden utilizar para construir una estructura de datos del VTA según un aspecto de la invención.

Las FIGS. 18A a 18F representan ejemplos de resultados clínicos para una pluralidad de VTA para diferentes síntomas.

La FIG. 19 es una tabla que ilustra un ejemplo de datos de muestra que pueden utilizarse para construir una estructura de datos del VTA según un aspecto de la invención.

La FIG. 20 muestra un ejemplo de entorno informático que puede usarse para realizar los procedimientos y los procesos según un aspecto de la invención.

Descripción detallada

La invención se refiere en general a sistemas y procedimientos para determinar un volumen objetivo de activación de tejido (VTA) para la estimulación en el cerebro de un paciente.

Se apreciará que partes de la invención utilizadas para determinar un VTA objetivo o para utilizar de otro modo el VTA objetivo pueden realizarse como un procedimiento, como un sistema de procesamiento de datos o como un producto de programa informático. Por consiguiente, estas realizaciones de la presente invención pueden tomar la forma de una realización enteramente de hardware, de una realización enteramente de software, o de una realización que combina software y hardware, tal como se muestra y se describe con respecto al sistema informático de la FIG. 20. Además, partes de la invención pueden ser un producto de programa informático en un medio de almacenamiento utilizable por ordenador que tiene un código de programa legible por ordenador en el medio. Se puede utilizar cualquier medio legible por ordenador adecuado, incluidos, entre otros, dispositivos de almacenamiento dinámico y estático, discos duros, dispositivos de almacenamiento óptico, dispositivos de almacenamiento instantáneo y dispositivos de almacenamiento magnético.

Ciertas realizaciones de la invención también se han descrito en el presente documento con referencia a ilustraciones de bloques de procedimientos, de sistemas y de productos de programas informáticos. Se entenderá que los bloques de las ilustraciones y las combinaciones de bloques de las ilustraciones se pueden implementar mediante instrucciones ejecutables por ordenador. Estas instrucciones ejecutables por ordenador pueden proporcionarse a uno o más procesadores de un ordenador de propósito general, de un ordenador de propósito especial o de otro aparato de procesamiento de datos programable (o una combinación de dispositivos y circuitos) para producir una máquina, de

manera tal que las instrucciones, que se ejecutan a través del procesador, implementen las funciones especificadas en el bloque o en los bloques.

Estas instrucciones ejecutables por ordenador también pueden almacenarse en una memoria legible por ordenador que puede hacer que un ordenador u otro aparato programable de procesamiento de datos funcione de una manera particular, de manera que las instrucciones almacenadas en la memoria legible por ordenador den como resultado un artículo de fabricación, incluidas las instrucciones que implementan la función especificada en el bloque o en los bloques del diagrama de flujo. Las instrucciones del programa informático también pueden cargarse en un ordenador u otro aparato programable de procesamiento de datos para hacer que una serie de pasos operativos se realicen en el ordenador u en otro aparato programable para producir un proceso implementado por ordenador tal que las instrucciones que se ejecutan en la ordenador o en otro aparato basado en un procesador proporcionen los pasos para implementar las funciones especificadas en el bloque o en los bloques.

La FIG. 1 muestra un ejemplo de un sistema 10 que puede emplearse para determinar un VTA objetivo. Se muestra que el sistema 10 incluye un ordenador 12 que emplea datos y procedimientos de programa para determinar un VTA 14 objetivo para un paciente dado según un aspecto de la invención. El ordenador 12 puede ser una estación de trabajo, un ordenador independiente, un ordenador portátil o puede implementarse como parte de un dispositivo basado en microprocesador o de otro equipo disponible que se programe según las enseñanzas contenidas en este documento.

El ordenador 12 incluye un procesador 16 que ejecuta instrucciones programadas para realizar los procedimientos descritos en el presente documento. Las instrucciones se pueden almacenar en la memoria 18 asociada. En el ejemplo de la FIG. 1, el procesador 16 se representa ejecutando un procedimiento 20 de evaluación de VTA. El procedimiento 20 de evaluación de VTA puede almacenarse en la memoria 18 y cargarse en el procesador 16 para determinar el VTA 14 objetivo.

Como se usa en este documento, un VTA representa una región anatómica de tejido, tal como un volumen tridimensional de tejido que incluye células del sistema nervioso. Por lo tanto, el VTA objetivo corresponde a una región de tejido que, si se estimula en un paciente dado con estimulación eléctrica, química o una combinación de estimulaciones eléctrica y química, se espera que logre un efecto terapéutico deseado en el paciente dado. El efecto terapéutico puede variar según la afección del paciente que está siendo tratado. Si bien la frase "volumen de activación de tejido", VTA y sus variantes representan típicamente un volumen de activación de tejido de una región anatómica, se apreciará que dicho volumen también podría representar un volumen de región de inhibición o un volumen de desactivación de tejido, ya que la estimulación podría resultar bien en la generación de un potencial de activación o bien en la inhibición del potencial de activación existente o bien en una combinación de activación e inhibición de los potenciales de activación para lograr un efecto terapéutico deseado.

El procedimiento 20 de evaluación VTA calcula el VTA objetivo basándose en un análisis de los datos 22 específicos del paciente en relación con la información en una estructura 24 de datos del VTA. El VTA 14 objetivo resultante puede corresponder a una definición probabilística del volumen anatómico en una región anatómica identificada. El procedimiento de evaluación del VTA puede determinar el VTA 14 objetivo a partir de un subconjunto estadísticamente significativo de la estructura 24 de datos del VTA. El subconjunto relevante de la estructura 24 de datos del VTA puede variar según los datos 22 del paciente, por ejemplo puede variar dependiendo de la evaluación de la afección del paciente.

Los datos 22 del paciente pueden incluir información correspondiente a una evaluación clínica de una enfermedad o afección (por ejemplo, identificada a partir de un diagnóstico) del paciente. La evaluación clínica se puede determinar a partir de una evaluación cualitativa y/o cuantitativa de la afección del paciente. Por ejemplo, las evaluaciones cualitativas pueden incluir cualquier sistema de clasificación clínica, tal como la escala unificada de clasificación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS) u otros sistemas de clasificación conocidos para una enfermedad en particular. Otras evaluaciones cualitativas pueden ser la calidad de vida percibida por el paciente o la forma de medición perceptible (por el paciente o por otra persona). Un ejemplo de un factor cuantitativo incluye la aceleración de una parte del cuerpo durante un temblor, tal como puede medirse mediante uno o más acelerómetros conectados al cuerpo del paciente durante la prueba.

El tipo de información utilizada para los datos 22 del paciente puede ser igual o similar a los tipos de información adquirida junto con una evaluación clínica del efecto terapéutico o del resultado clínico para una pluralidad de diferentes parámetros de estimulación y puede utilizarse para construir la estructura 24 de datos del VTA. Se entenderá que los tipos de información que pueden utilizarse para evaluar la afección de un paciente dado pueden variar según los estándares convencionales, que además pueden ser personalizados según la afección del paciente.

La estructura 24 de datos del VTA puede utilizar además un modelo específico para el paciente que puede comprender tres componentes fundamentales que se registran conjuntamente en una sola plataforma: 1) el modelo anatómico, 2) el modelo de campo eléctrico y 3) el modelo de activación neuronal. Se pueden utilizar parámetros de estimulación terapéutica y no terapéutica clínicamente definidos para determinar los VTA en cada paciente dado. Por ejemplo, se puede trazar un mapa de cada uno de una pluralidad de VTA sobre una plataforma común del atlas del cerebro para construir un mapa probabilístico en 3D de VTA superpuestos y su relación con la neuroanatomía circundante. Los

mapas probabilísticos en 3D definidos por la estructura 24 de datos del VTA se pueden usar para determinar un VTA objetivo para lograr los resultados terapéuticos deseados en un paciente determinado según el volumen de tejido determinado para proporcionar un beneficio clínico estadísticamente máximo basado en los datos de entrada 22 correspondientes a una evaluación clínica del paciente dado.

La estructura 24 de datos VTA puede incluir datos correspondientes a una pluralidad de atlas 26 estadísticos, señalados como ATLAS ESTADÍSTICOS 1 a N, en la que N es un número entero positivo que denota el número del atlas. Como un ejemplo adicional, la estructura 24 de datos del VTA puede organizarse como una jerarquía de atlas 26, por ejemplo puede organizarse jerárquicamente u organizarse de otro modo según la especificidad de la enfermedad y los síntomas y los resultados terapéuticos asociados con la estimulación para una pluralidad de VTA. Cada uno de los atlas 26 puede estar, además, en forma de una representación estadística de datos que identifique la posibilidad o la probabilidad de un efecto terapéutico deseable asociado con la provisión de estimulación de un VTA dado, que puede variar según la enfermedad y/o los síntomas de cada paciente de la población a partir de la cual se ha generado el atlas. Los atlas 26 también pueden proporcionar información estadística similar de efectos terapéuticos negativos o indeseables asociados con la provisión de estimulación para los VTA respectivos. Los efectos terapéuticos negativos o indeseables pueden incluir efectos secundarios percibidos por un médico o por un paciente durante la estimulación de un VTA dado, tales como pueden ser los valores otorgados según las evaluaciones cualitativas y/o cuantitativas pertinentes.

Como un ejemplo adicional, el VTA para una pluralidad de diferentes parámetros de estimulación y colocación de electrodos puede determinarse de acuerdo con los sistemas y procedimientos mostrados y descritos en la patente de EE. UU. Nº. 7.346.382 incorporada anteriormente. Por ejemplo, la localización anatómica de un electrodo puede determinarse a partir de un atlas cerebral para cada paciente de la población (por ejemplo, basado en una localización relativa dentro de un sistema de coordenadas estereotácticas). Basándose en la localización del electrodo o de los electrodos en el cerebro y en los parámetros de estimulación (por ejemplo, amplitud, frecuencia, ancho de pulso), se puede calcular un VTA correspondiente para cada uno de una pluralidad de diferentes parámetros de estimulación. Además, se pueden calcular uno o más VTA correspondientes para cada una de una pluralidad de localizaciones de electrodos, cuyas VTA variarán según los parámetros de estimulación. Los resultados de cada una de dichas estimulaciones también pueden identificarse y se les puede asignar un valor terapéutico o un conjunto de valores (por ejemplo, una puntuación) que se almacenan para el paciente asociados con la información de localización del electrodo y con los parámetros de estimulación y con los datos del VTA calculados. La estructura de datos del VTA se puede generar en base a las evaluaciones clínicas respectivas de una pluralidad de pacientes de la población representativa.

De manera similar a los datos 22 de entrada del paciente, los resultados terapéuticos almacenados para cada conjunto de parámetros de estimulación pueden incluir cualquier número de una o más evaluaciones cualitativas, de evaluaciones cuantitativas o de una combinación de evaluaciones cualitativas y cuantitativas. Por ejemplo, las evaluaciones cualitativas pueden incluir cualquier sistema de clasificación clínica, tal como el UPDRS u otros sistemas de clasificación conocidos para una enfermedad en particular. Otras evaluaciones cualitativas pueden ser la calidad de vida percibida por el paciente o la forma de medición perceptible (por el paciente o por otra persona). Los criterios utilizados para evaluar los efectos terapéuticos durante la estimulación de un VTA dado pueden ser los mismos o diferentes criterios que se utilizan para evaluar la afección del paciente y proporcionar los datos de entrada del paciente.

Los expertos en la técnica entenderán y apreciarán varias otras formas de medición cualitativa y cuantitativa que pueden utilizarse para evaluar el efecto terapéutico asociado con un conjunto dado de parámetros de estimulación. Además, se entenderá que aunque la mayoría de los parámetros de estimulación se describen en el presente documento en relación con los parámetros de estimulación eléctrica, los parámetros de estimulación también pueden asociarse con la estimulación química, por ejemplo según una dosificación y aplicación en un sitio anatómico en particular, cuya estimulación química también tiene un VTA correspondiente. Dichos parámetros de estimulación química y datos de resultados terapéuticos pueden así utilizarse en la estructura 24 de datos del VTA.

Al repetir la estimulación de tejido conocido con diferentes parámetros de estimulación, un conjunto de datos correspondiente puede proporcionar una indicación del efecto terapéutico (por ejemplo, incluyendo efectos positivos y/o negativos) para una pluralidad de diferentes VTA. Dicha información se puede adquirir para una gran muestra de población de pacientes, que puede analizarse mediante procedimientos estadísticos conocidos para proporcionar la estructura de datos del VTA resultante. Se apreciará que la estructura de datos del VTA (por ejemplo, los mapas probabilísticos en 3D) se puede actualizar en función de los datos clínicos adquiridos en pacientes adicionales, incluso en base a los resultados de estimular a un paciente según el VTA objetivo 14 determinado por el procedimiento 20 de evaluación del VTA.

Después de que se haya determinado un VTA objetivo para un paciente dado, el procesador puede programarse para deformar o transformar dicho VTA objetivo para que se ajuste a la región anatómica correspondiente de un paciente en particular (por ejemplo, en base al modelo anatómico del paciente determinado para el paciente) y almacenado para proporcionar datos 14 del VTA objetivo específicos para el paciente. Por ejemplo, el VTA objetivo puede proporcionarse para definir un volumen de tejido en un atlas genérico del cerebro, que se puede asignar al paciente

dado en base a los datos anatómicos correspondientes adquiridos para el paciente dado a través de una modalidad de producción de imágenes adecuada, tal como las IMR, la TC y similares.

El sistema 12 informático también puede incluir un algoritmo 28 de optimización del diseño que está programado para determinar un conjunto de parámetros 30 de estimulación y de diseño del electrodo que pueden emplearse para estimular tejido (cuando se implanta en una localización predeterminada en un paciente dado) para lograr el VTA objetivo 14. Los expertos en la técnica entenderán y apreciarán varios procedimientos de optimización que pueden ser utilizados por el algoritmo 28 de diseño para determinar los parámetros estructurales y/o los parámetros eléctricos para aproximar el VTA 14 objetivo que se ha determinado para obtener un efecto terapéutico deseado.

El algoritmo 28 de diseño se puede llevar a cabo de manera previa a la operación o dentro de la operación o se puede realizar tanto de manera previa a la operación como dentro de la operación. Por ejemplo, al realizar el proceso de manera previa a la operación, se puede seleccionar un diseño de electrodo personalizado, que se puede seleccionar de un conjunto de estructuras disponibles comercialmente o se puede generar un diseño específico para el paciente totalmente personalizado. Luego, una vez que se ha colocado el implante, como un centro geométrico del VTA objetivo, se puede realizar la optimización para determinar el conjunto de parámetros de estimulación para lograr el VTA objetivo basado en los datos 22 del paciente, en la configuración del electrodo y en la localización del electrodo en un sistema de coordenadas estereotáctico para el paciente.

A modo de ejemplo, se pueden aplicar al VTA objetivo algoritmos de optimización basados en el volumen para definir la configuración óptima de los parámetros de estimulación. Los parámetros de estimulación terapéutica definidos clínicamente pueden por tanto representar el criterio de referencia. Las medidas cuantitativas, así como las medidas cualitativas, pueden utilizarse como parámetros para determinar los ajustes óptimos apropiados para lograr los resultados terapéuticos deseados. Los parámetros cuantitativos o cualitativos particulares pueden variar según los síntomas particulares del paciente. Por ejemplo, las escalas de clasificación clínica conocidas pueden proporcionar medidas cuantitativas para una variedad de afecciones, que incluyen, entre otras, la bradicinesia, la rigidez, el temblor y la función bimanual de las manos.

Como un ejemplo adicional, en algunos casos puede ser suficiente determinar el (los) parámetro(s) estructural(es) a través de un conjunto predefinido de parámetros de estimulación durante una primera rutina de optimización. Se puede hacer un ajuste fino de los parámetros 30 de estimulación durante una segunda rutina de optimización. Alternativamente, los parámetros estructurales y los parámetros eléctricos pueden formar un espacio de parámetros que se optimiza colectivamente. El orden y la interrelación entre los parámetros de estimulación y los parámetros estructurales, pueden optimizarse así para lograr o aproximarse a un efecto terapéutico deseado en diversos grados de especificidad y de acuerdo con las aproximaciones y suposiciones que se hagan durante dicho análisis. Además, los parámetros 30 resultantes pueden determinarse para adaptarse a la variabilidad anatómica entre pacientes, así como a la potencial variabilidad quirúrgica asociada con la implantación del electrodo en un lugar de implantación objetivo. Los parámetros 30 de diseño de electrodos pueden determinarse además para proporcionar dimensiones de contacto del electrodo que maximicen la influencia de la estimulación mientras se mantienen los niveles de inyección de carga al mínimo.

Los parámetros 30 de diseño calculados por el algoritmo 28 de diseño pueden incluir parámetros estructurales (o morfológicos) del electrodo, parámetros de estimulación del electrodo o una combinación de parámetros estructurales y de estimulación. Para el ejemplo de un electrodo que tiene un contacto de electrodo cilíndrico, los parámetros estructurales del electrodo pueden incluir la altura y/o el diámetro de cada contacto cilíndrico del electrodo. Para un electrodo que tiene uno o más contactos que están separados entre sí a lo largo de la varilla del electrodo, los parámetros estructurales también pueden incluir una separación axial entre pares de electrodos. Se entenderá y apreciará que los contactos del electrodo pueden tener otras formas además de una forma cilíndrica circular. Por ejemplo, los contactos de un electrodo pueden tener una sección transversal substancialmente en forma de C, de modo que los parámetros estructurales del electrodo pueden incluir el radio de curvatura, la longitud del arco y/o la longitud axial del contacto. Por lo tanto, la longitud del arco puede variar desde cero grados (correspondientes a ningún contacto) hasta 360 grados (correspondientes a un tipo de contacto cilíndrico). Los parámetros estructurales del electrodo pueden incluir otras características geométricas (por ejemplo, forma, contornos, discontinuidades y similares) e interrelaciones para los contactos que forman el electrodo.

El sistema 10 también puede incluir una pantalla 32 que puede utilizarse para representar los resultados y cálculos realizados por el algoritmo de diseño. Por ejemplo, la pantalla 32 puede mostrar una representación gráfica, una representación de texto o una combinación de información gráfica y de texto asociada con la determinación del diseño de un electrodo. Como ejemplo, una interfaz gráfica puede proporcionar datos a la pantalla 32 para superponer un VTA esperado de uno o más diseños dados sobre el VTA objetivo. Dicha representación proporciona una demostración visual del comportamiento esperado que puede ayudar a determinar qué parámetros de diseño deben utilizarse para construir un electrodo para una situación dada.

El sistema 10 también puede incluir uno o más dispositivos 34 de entrada o de salida. Estos dispositivos 34 pueden proporcionar una interfaz a través de la cual un usuario puede introducir datos y controlar los procedimientos 20 y 28. Por ejemplo, un usuario puede emplear el dispositivo 34 de entrada/salida para introducir datos, tales como instrucciones para iniciar o modificar el procedimiento de diseño del electrodo. Alternativamente, el dispositivo 34 de

entrada/salida puede emplearse para adquirir los datos 22 del VTA, por ejemplo, desde otra ubicación en la memoria 18, desde otra ubicación de almacenamiento, o para adquirir los datos del VTA de otro proceso que se ejecuta en el ordenador 12 o en otra máquina. Un usuario también puede emplear el dispositivo 34 de entrada/salida para configurar la gama de parámetros 30 o para introducir los datos 22 del paciente, la granularidad de dichos parámetros, así como para programar otros parámetros que se utilizan en el procedimiento. El dispositivo 34 de entrada/salida también puede utilizarse para interconectar y permitir la adquisición de datos (por ejemplo, datos de imágenes) de un dispositivo de imágenes asociado, tal como un sistema de imágenes de resonancia magnética (IRM), un sistema de tomografía computarizada (TC) u otra modalidad de producción de imágenes.

Además, el sistema 10 puede utilizarse para programar un generador de pulsos que se puede implantar (IPG) u otro dispositivo 36 de estimulación (por ejemplo, a través de una interfaz que acopla comunicativamente el sistema con el dispositivo de estimulación) en base a los parámetros 30 de diseño determinados para lograr un efecto terapéutico deseado en un paciente dado. Por ejemplo, los parámetros de estimulación que se programan en el dispositivo 36 de estimulación pueden variar dependiendo de la configuración del electrodo que se haya seleccionado para un paciente dado. Los expertos en la técnica apreciarán varios tipos de conexiones cableadas e inalámbricas (por ejemplo, cableadas o inalámbricas) y protocolos de comunicación que pueden utilizarse para programar el IPG conforme a los parámetros 30 de diseño.

La FIG. 2 muestra un ejemplo de un diagrama de bloques de un sistema 100 que puede emplearse para determinar un VTA 102 objetivo para lograr un efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, el objetivo VTA 102 define una región anatómica para la estimulación que se espera que logre un efecto terapéutico deseado, por ejemplo mediante la generación (y/o inhibición) de potenciales de acción que se propagan en respuesta a la estimulación eléctrica mediante uno o más contactos de electrodo localizados dentro o cerca del VTA objetivo. El VTA objetivo también puede implicar la estimulación química. Como se describe en este documento, el VTA objetivo 102 puede utilizarse para calcular uno o más parámetros de la geometría del electrodo (por ejemplo, la altura, el diámetro, el espaciado entre contactos, la forma) y los parámetros de estimulación (la tensión o la corriente, la frecuencia, el ancho de pulso y la forma de onda) para una diseño de electrodos para lograr un efecto terapéutico deseado en un paciente determinado. Como parte del proceso de diseño, el sistema 100 también puede calcular un VTA 104 conforme a los parámetros de estimulación y al diseño correspondiente para lograr el VTA 102 objetivo. El sistema 100 puede implementarse en un ordenador o en una estación de trabajo programada para realizar los procedimientos y las funciones representados y descritos en relación con la FIG. 2.

El sistema 100 incluye una solución 106 de un modelo de elementos finitos (FEM) que se programa y/o se configura para determinar una solución 112 de la tensión espacial y temporal basada en los modelos 108 y 110 anatómicos y eléctricos, respectivamente. La solución 112 de la tensión espacial y temporal también puede variar conforme a los parámetros 114 de estimulación. Por ejemplo, la solución 106 del FEM puede determinar una solución 112 de la tensión espacial y temporal para cada uno (o para un subconjunto) de los parámetros 114 de estimulación disponibles basados en los modelos 108 y 110.

El modelo 108 anatómico define la localización del electrodo, así como las características estructurales de la región anatómica que se está modelizando para su uso en el sistema 100. El modelo 108 anatómico se puede generar utilizando una modalidad de imagen adecuada (por ejemplo, imágenes de IRM o de TC), que puede utilizarse para definir la localización del electrodo en la región anatómica y las estructuras anatómicas circundantes. Por ejemplo, la localización preliminar del contacto inicial puede estar en el centro anatómico del núcleo. El modelo 108 anatómico está acoplado al modelo 110 eléctrico que caracteriza el campo eléctrico generado en la región anatómica. El modelo 110 eléctrico, por ejemplo, puede caracterizar la conductividad del tejido en la región anatómica de interés. Como ejemplo, el modelo 110 eléctrico puede representar la conductividad del tejido de la región como isotrópica y homogénea. Como otro ejemplo, el modelo 110 eléctrico puede caracterizar la conductividad del tejido como anisotrópica y no homogénea. La caracterización particular puede variar según la precisión deseada y el tipo particular de tejido representado por los modelos anatómico y eléctrico. El modelo 110 eléctrico también puede caracterizar las propiedades eléctricas de la interfaz entre el electrodo y el tejido, así como la impedancia del electrodo y la capacitancia del electrodo. El modelo 110 eléctrico puede reflejar además las características de dependencia del tiempo en la interfaz entre el tejido y el electrodo (por ejemplo, a través del FEM de Fourier), por ejemplo debido a la capacitancia del electrodo.

A modo de ejemplo, muchos electrodos (por ejemplo, como se usan para la DBS) son estructuras tridimensionales y la conductividad del tejido del sistema nervioso central es tanto no homogénea (depende de la localización) como anisotrópica (depende de la dirección). La no homogeneidad y la anisotropía del tejido que rodea al electrodo pueden alterar la forma del campo eléctrico y la respuesta neuronal subsiguiente a la estimulación. La anisotropía y la no homogeneidad de dicho medio tisular pueden explicarse por la solución 106 del FEM y el modelo 110 eléctrico que incorporan conductividades en 3D del tejido. Como ejemplo, se pueden emplear imágenes del tensor de difusión (DTI) para estimar un tensor de conductividad eléctrica del medio tisular que rodea a uno o más electrodos.

Por ejemplo, la imagen del tensor de difusión (DTI) se puede emplear para caracterizar el comportamiento de la difusión del agua en el tejido vóxel a vóxel en términos de una cantidad de la matriz a partir de la cual se puede obtener el coeficiente de difusión correspondiente a cualquier dirección en el espacio. El tensor de conductividad eléctrica (σ) de un medio tisular se puede obtener a partir del tensor de difusión (D) correspondiente determinado para el medio

tisular. La relación hipotética entre la conductividad eléctrica y la difusión de agua en el tejido se debe a la observación de que, en un medio estructurado, los dos procesos están relacionados a través del respeto mutuo a las condiciones de contorno impuestas por la geometría del tejido. Se ha determinado que se puede obtener un valor del tensor de conductividad eléctrica σ para cada vóxel (por ejemplo, a partir de datos de la DTI) utilizando una transformada lineal de la matriz D:

$$\sigma = (\sigma_e/d_e)\, D \qquad \text{Ecuación 1}$$

en la que σ_e es la conductividad extracelular efectiva, y

d_e es la difusividad extracelular efectiva.

Los tensores de difusión obtenidos a partir de una modalidad de DTI correspondiente pueden transformarse en tensores de conductividad, como se explicó anteriormente, e incorporarse al modelo 110 eléctrico y a la solución 106 del FEM.

De este modo, la solución 106 del FEM puede resolver la distribución 112 espacial y temporal de tensiones (por ejemplo, una distribución del potencial (V_e)) que se genera en el medio tisular en respuesta a la estimulación eléctrica en el tejido conforme a los parámetros 114 de estimulación. La unidad de distribución del potencial puede corresponder a un único vóxel, que puede representar un píxel o un conjunto de varios. Por ejemplo, la solución 106 del FEM puede determinar la distribución 112 del potencial en la región anatómica del tejido, que puede variar según el modelo de tejido utilizado por la solución 106 del FEM. Por lo tanto, la distribución 112 del potencial puede representar el campo eléctrico de cada vóxel para la geometría del contacto del electrodo y los parámetros de la estimulación definidos. Como ejemplo, la solución 106 del FEM puede implementarse como una solución de Fourier del FEM que explica la capacitancia de la interfaz electrodo-tejido bajo la estimulación controlada por la tensión. Por lo tanto, la solución del FEM puede incorporar las conductividades de tejidos basadas en la DTI y los componentes reactivos de la interfaz electrodo-tejido en un único sistema de ecuaciones.

Se pueden aplicar uno o más umbrales 116 a la distribución 112 del potencial para determinar (o predecir) si se ha alcanzado un potencial de activación para cada unidad dada (por ejemplo, vóxel) de la distribución de potencial. Los umbrales 116 pueden predefinirse y aplicarse a la distribución 112 del potencial para determinar un VTA 104 correspondiente en función de si se ha alcanzado un potencial de activación correspondiente para cada vóxel. El VTA 104 se puede calcular para un conjunto definido de parámetros 114 de estimulación, de manera que se puede determinar una pluralidad de VTA 104 para definir un espacio de búsqueda correspondiente. El sistema 100 puede volver a calcular el VTA 104 (y los valores intermedios apropiados) para cada conjunto de parámetros de estimulación, procedimiento que se representa esquemáticamente mediante la conexión 118. Es decir, se puede determinar un espacio correspondiente de búsqueda de los VTA 104 sobre una gama de parámetros 114 de estimulación. El espacio de búsqueda resultante de los VTA 104 se puede analizar mediante un procedimiento 120 de optimización para determinar el conjunto de parámetros de diseño y estimulación para lograr el VTA 102 objetivo.

Los umbrales 116 se pueden implementar empleando un predictor de neuroestimulación que determina si se ha alcanzado el potencial de activación correspondiente. Como ejemplo, un modelo de electrodo de DBS de FEM de Fourier se puede acoplar a un modelo de axón o de neurona (por ejemplo, un modelo de campo-neurona) de la región anatómica para determinar si existe un potencial de activación para cada vóxel. Los umbrales 116 apropiados se pueden definir para el modelo de axón o de neurona suficientes para disparar un potencial de activación en el análisis del FEM agregado.

Un enfoque alternativo a las simulaciones de campo-neurona descritas anteriormente es el uso de una técnica de activación basada en una función. Un ejemplo de una función activadora de este tipo que se puede emplear para aproximar la respuesta de la neurona a la estimulación eléctrica es una segunda diferencia de la distribución del potencial extracelular a lo largo de un proceso neuronal ($\partial^2 V_e/\partial x^2$), en la que V_e representa el potencial de un vóxel dado. La segunda diferencia proporciona una estimación cuantitativa de la polarización del axón o de la neurona en respuesta a un campo eléctrico aplicado. Por lo tanto, la segunda diferencia puede aplicarse a la distribución del potencial para definir las superficies en 3D que abarcan el volumen, en la que $\partial^2 V_e/\partial x^2$ es un umbral superior para la activación del axón para los parámetros 114 de estimulación dados.

A modo de ilustración, la FIG. 3 muestra un gráfico que incluye un ejemplo de la función $\partial^2 V_e/\partial x^2$ que puede utilizarse como un predictor de activación neuronal. En el ejemplo de la FIG. 3, los valores de $\partial^2 V_e/\partial x^2$ se representan en función de la distancia del electrodo al axón medida desde el centro del electrodo. Un umbral absoluto (indicado por una línea 142 discontinua) es un tipo de predictor simple que puede proporcionar un bajo nivel de precisión en la predicción de la activación neuronal. Un enfoque alternativo es realizar una función de ajuste de curva para proporcionar un umbral variable correspondiente (indicado por la línea 144 continua) que se aproxima a los datos clínicos sin procesar.

Otro enfoque alternativo es determinar los valores de umbral de $\partial^2 V_e/\partial x^2$ en función del ancho de pulso y de la tensión. Específicamente, se registran valores de $\partial^2 V_e/\partial x^2$ umbral, y estos valores se expresan como una función de la tensión catódica (V) por el ancho de pulso (PW, μs). Esta expresión permite que dos parámetros de estimulación se condensen en un único número para la predicción de los umbrales. Además, los valores de umbral registrados de esta manera se consideraron válidos para una amplia gama de diseños de electrodos y de parámetros de estimulación. Estos valores

se pueden usar para crear contornos espaciales en 2D que hacen un recorrido alrededor del eje z para definir el volumen VTA. Para propósitos de cálculos de volumen, a menudo es conveniente describir los contornos VTA con funciones analíticas. Por ejemplo, cada contorno se puede describir mediante una elipse:

$$(x-x0)^2/a2 + (y-y0)^2/b2 = 1 \qquad \text{Ecuación 2}$$

en la que x0, y0 es el centro de la elipse, y

a y b son los semiejes mayor y menor, respectivamente (suponiendo que b<a).

Los coeficientes de los semiejes mayor y menor se calculan a partir de lo siguiente: a = distancia del valor umbral desde el contacto del electrodo a lo largo del eje x; b = valor y máximo del contorno del umbral en 2D. En este contorno de ejemplo, el centro del contacto del electrodo se puede definir como situado en el origen y el centro de cada elipse es x0 = a, y0 = 0. Con este procedimiento, los valores $\partial^2V_e/\partial x^2$ umbral y los volúmenes de VTA pueden predecirse para una amplia gama de diseños de electrodos y de parámetros de estimulación.

La FIG. 4 muestra un ejemplo de predictores 148 espaciales basados en elipsoides que pueden implementarse como se describió anteriormente. Los predictores 148 se pueden aplicar a una variedad de parámetros de estimulación y de diseño de electrodos. En el ejemplo de la FIG. 4, los correspondientes predictores $\partial^2V_e/\partial x^2$ para la estimulación controlada por tensión se superponen en los contornos de umbral $\partial^2V_e/\partial x^2$ rellenos, tal como se representa mediante la barra indicadora asociada situada a la derecha de la figura. Los contornos de umbral $\partial^2V_e/\partial x^2$ pueden generarse a partir del modelo integrado de campo-neurona, como se describe en este documento.

A modo de ejemplo adicional, las FIGS. 5 y 6 muestran ejemplos de imágenes 150 y 152, respectivamente, que muestran diferentes VTA que pueden determinarse para la estimulación cerebral profunda mediante la aplicación de diferentes modelos de tejido para la misma función activadora. En aras de la consistencia, los caracteres de referencia similares se refieren a las mismas partes estructurales y anatómicas en cada una de las FIGS. 5 y 6.

En la FIG. 5, el VTA, señalado con el 154, se determina para un modelo de tejido en el que el medio de tejido se representa como isotrópico y homogéneo. En la FIG. 6, la imagen 152 muestra el VTA, señalado con el 156 para un modelo que representa el medio tisular como no homogéneo y anisotrópico (una representación tisular más compleja y generalmente más precisa), tal como un medio tisular basado en la DTI. Una comparación de los enfoques demuestra la activación diferencial resultante de las estructuras anatómicas circundantes.

Cada uno de los modelos de tejido utilizados para derivar las imágenes de las FIGS. 5 y 6 incluyen una capa 160 de encapsulación de tejido alrededor de la varilla 162 del electrodo. La varilla 162 del electrodo se extiende a través del tálamo 164 y termina con su extremo distal localizado dentro de o adyacente al núcleo 166 subtalámico (STN). Una pluralidad de contactos 168 de electrodo está dispuesta en una relación espaciada a lo largo de la longitud de la varilla 162. El VTA 154 corresponde a un volumen de tejido dentro de un límite definido por la función de activación aplicada con un conjunto dado de parámetros de estimulación con uno de los contactos 168 dentro del STN 166. En la FIG. 8, el VTA 156 corresponde de manera similar a un volumen de tejido dentro de un límite definido por la función de activación aplicada con el mismo conjunto dado de parámetros de estimulación en un único contacto dentro del STN 166. El VTA 154 (FIG. 5) y el VTA 156 (FIG. 6) generados bajo las dos condiciones se ajustaron para que tuvieran la misma impedancia del electrodo.

Con referencia de nuevo a la FIG. 2, el sistema 100 también incluye un bloque 120 de evaluación del VTA que es operativo para buscar a través de los VTA 104 para determinar qué VTA coincide mejor con el VTA 102 objetivo para lograr un efecto terapéutico deseado. El bloque 120 de evaluación puede implementarse como un algoritmo implementado por ordenador (o asistido por ordenador) que evalúa los VTA 104 candidatos en el espacio de búsqueda. Cada uno de los VTA 104 candidatos tiene un conjunto de parámetros de estimulación y diseño de electrodo que proporciona el VTA candidato. El bloque de evaluación, por ejemplo, puede incluir una función 122 de puntuación que asigna una puntuación a cada VTA 104 candidato. La puntuación puede ayudar a un usuario a seleccionar el conjunto de parámetros de diseño y estimulación para lograr el VTA 102 objetivo a partir del espacio de búsqueda de VTA. Alternativamente, el bloque 120 de evaluación puede seleccionar automáticamente el VTA que coincida con el VTA 102 objetivo basado, al menos en parte, en la puntuación proporcionada para cada VTA 104 en el espacio de búsqueda. Los VTA 104 y sus puntuaciones se pueden mostrar a un usuario, por ejemplo, al proporcionar los datos correspondientes a una pantalla o a otro dispositivo de salida (por ejemplo, una impresora).

Como ejemplo, el algoritmo de evaluación del bloque 120 de evaluación puede emplear uno o más criterios que establecen: (a) una o más regiones en las que se desea la activación; o (b) una o más regiones en las que se debe evitar la activación. Los criterios pueden proporcionarse como parte de un atlas estadístico del cerebro desde el cual se determinó el VTA objetivo para un paciente dado. Por ejemplo, la función 122 de puntuación puede determinar una puntuación de cómo cada VTA candidato se dibuja frente a las regiones deseadas y no deseadas en relación con el VTA 102 objetivo. En un ejemplo, la función 122 de puntuación calcula la puntuación como una función del número de vóxeles del VTA que dibujan una o más regiones en las que se desea la activación, y el número de vóxeles del VTA que dibujan una o más regiones en las que la activación es indeseable. Como otro ejemplo, estas dos cantidades pueden ponderarse de manera diferente, tal como, por ejemplo, si evitar la activación de ciertas regiones es más importante que obtener la activación de otras regiones (o viceversa). En otro ejemplo, estas dos cantidades pueden

usarse como puntuaciones separadas. Como otro ejemplo, el bloque 120 de evaluación y la función 122 de puntuación se pueden implementar en base a un efecto terapéutico documentado y asignar una puntuación bruta correspondiente a cada VTA y a sus parámetros de estimulación asociados.

A modo de ejemplo adicional, para determinar un VTA objetivo para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la puntuación bruta proporcionada por la función 122 de puntuación puede corresponder a una mejora documentada de acuerdo con una evaluación UPDRS ciega. Los VTA también pueden designarse con uno o más síntomas primarios de mejora, tales como la rigidez, la bradicinesia y/o el temblor. El VTA también puede designarse como no terapéutico cuando un VTA dado se identifica con un tipo de efecto secundario definido clínicamente (por ejemplo, la contracción muscular, la parestesia y similares). La designación del alivio sintomático y de los efectos secundarios también pueden ponderarse y aplicarse a criterios de calificación según las condiciones percibidas (por ejemplo, a través de pruebas clínicas) asociadas con un VTA determinado. Pueden existir otros criterios de puntuación para la enfermedad de Parkinson, así como para otros tipos de trastornos que pueden ser utilizados por el bloque 120 de evaluación. La función 122 de puntuación por lo tanto puede proporcionar una indicación del efecto terapéutico y no terapéutico asociado con los VTA 104, que puede ser ponderado en consecuencia. Dicha puntuación se puede determinar mediante la evaluación de los VTA 104 candidatos en relación con una estructura de datos de VTA estadísticos, tal como se utiliza para determinar el VTA objetivo para el paciente dado.

Como un ejemplo adicional, la estructura de datos del VTA puede proporcionarse en forma de un mapa probabilístico en 3D o de un atlas funcional de VTA. Los datos de VTA, por ejemplo, pueden adquirirse para la pluralidad (por ejemplo, cientos o miles) de pacientes, de modo que el VTA 104 para cada paciente puede proporcionar una relación cuantitativa entre el VTA y un efecto terapéutico deseado para los pacientes. Por ejemplo, cada uno de los VTA 104 puede dividirse en una malla de vóxeles en la que cada vóxel retiene la puntuación determinada para el VTA respectivo. La matriz de vóxeles se puede analizar estadísticamente para proporcionar un valor de probabilidad correspondiente para cada vóxel de la matriz que representa una puntuación estadística para cada vóxel en el atlas funcional. Con un espacio de búsqueda lo suficientemente grande, un VTA objetivo correspondiente puede así identificarse en base al conjunto agregado de VTA 104 en el espacio de búsqueda. Las vías de los efectos secundarios también se pueden integrar en el mapa probabilístico en 3D de los VTA terapéuticos como áreas que se deben evitar al definir el VTA 102 objetivo para un paciente dado. El mapa de VTA probabilístico resultante se puede utilizar para determinar el VTA objetivo en base a los datos de imágenes para un paciente dado y a una evaluación clínica del paciente dado. La evaluación puede incluir una evaluación cualitativa y/o cuantitativa de la afección del paciente, tal como se describe en este documento.

La FIG. 7 representa un ejemplo de un sistema 200 de diseño de electrodo que puede implementarse según un aspecto de la invención. El sistema 200 puede implementarse como instrucciones ejecutables por ordenador que se ejecutan en uno o más ordenadores o en otros sistemas basados en procesadores. El sistema 200 incluye un espacio 202 de parametrización que incluye parámetros que representan uno o más parámetros de diseño que pueden variarse para proporcionar un diseño 204 de electrodo, estimulación eléctrica y/o estimulación química para lograr un efecto terapéutico deseado. El propósito del sistema 200 es determinar qué parámetro o combinación de varios parámetros de diseño puede proporcionar un VTA que mejor se corresponda con un VTA 206 objetivo para un paciente dado. Uno o más de los parámetros para el diseño del electrodo o los intervalos disponibles pueden establecerse mediante una entrada de usuario, por ejemplo.

El VTA 206 objetivo define una región de tejido que, si es estimulada por un campo eléctrico del electrodo situado en el mismo, genera un potencial de acción que se ha determinado para lograr un efecto terapéutico deseado. El efecto terapéutico y la localización del VTA 206 objetivo pueden variar según el trastorno de un paciente en particular. El VTA 206 objetivo puede estar predeterminado para un paciente dado, tal como se describe en este documento.

Como ejemplo, la FIG. 8 muestra una imagen 300 que incluye una representación de un VTA 302 objetivo que puede utilizarse para determinar los parámetros de diseño del electrodo para un núcleo objetivo dado. Como se muestra en la FIG. 8, un electrodo 304 incluye una pluralidad de contactos 306, al menos uno de los cuales está localizado en el VTA objetivo 302. La varilla del electrodo se extiende a través del tálamo 308 y a través de al menos una parte del STN 310. En el ejemplo de la FIG. 8, el VTA objetivo 302 comprende una región que abarca el STN dorsal y el ZI/H2, tal como representa una definición preliminar de un VTA objetivo para la DBS del STN. Los expertos en la técnica apreciarán que el sistema 200 de diseño (FIG. 7) es aplicable para determinar los VTA objetivo para otros núcleos en el cerebro así como en otras regiones anatómicas.

Con referencia de nuevo a la FIG. 7, el espacio 202 de parametrización incluye una gama de parámetros 208 de estructura del electrodo. Para el ejemplo de un electrodo que tiene una pluralidad de contactos de electrodo cilíndricos, los parámetros 208 de estructura del electrodo pueden incluir la altura, el diámetro y la separación (o distribución) de los contactos del electrodo a lo largo de la varilla del electrodo. Como ejemplo, un intervalo predefinido de valores para los parámetros de altura y de diámetro se puede almacenar como parte del espacio de parametrización (por ejemplo, al establecer límites para las alturas mínima y máxima y para los diámetros). Las relaciones entre los parámetros también se pueden parametrizar, tal como la relación de aspecto (d/h), en el espacio 202 de parametrización. La relación de aspecto también se puede utilizar para restringir el procedimiento de optimización, como al limitar el espacio de búsqueda a un intervalo predefinido de relaciones de aspecto (por ejemplo, d/h < algún valor predefinido), que se puede establecer de acuerdo con la forma y el tamaño del VTA 206 objetivo.

El espacio 202 de parametrización también puede incluir parámetros 210 de estimulación del electrodo, tales como la amplitud de tensión o de corriente, la frecuencia, el ancho de pulso y la forma del pulso. Los parámetros de estimulación pueden aplicarse a uno o más contactos del electrodo de manera uniforme o se pueden aplicar diferentes conjuntos de parámetros de estimulación a cada contacto del electrodo independientemente de los otros contactos del electrodo. La localización del contacto y la trayectoria del electrodo dentro de una región anatómica pueden incluirse como parámetros 212 en el espacio 202 de parametrización que identifica el electrodo relativo y la colocación del contacto en una región anatómica. Por ejemplo, la localización del contacto puede estar centrada en la región anatómica definida por el VTA 206 objetivo y la trayectoria puede establecerse en una trayectoria estándar correspondiente para el núcleo objetivo. Alternativamente, tales parámetros pueden variar, como se describe con respecto a otras realizaciones de ejemplo descritas en el presente documento.

Un procedimiento 214 de optimización controla la búsqueda de parámetros en el espacio 202 de parametrización. El procedimiento 214 de optimización puede evaluar un VTA 216 de diseño para un caso del espacio 202 de parametrización en relación con el VTA 206 objetivo para determinar qué caso (o subconjunto de casos) del espacio de parametrización proporciona un VTA de diseño que mejor se corresponde con el VTA objetivo. El procedimiento 214 de optimización puede incluir uno o más algoritmos de búsqueda programados para determinar el diseño 204 del electrodo.

Como ejemplo, el procedimiento 214 de optimización puede incluir una búsqueda 218 de estructura de electrodo que está programada para buscar en el espacio 202 de parametrización para determinar uno o más casos de parámetros de estructura de electrodo. Por ejemplo, la búsqueda 218 de la estructura del electrodo puede inicializar el espacio 202 de parametrización para establecer los parámetros 208 de la estructura del electrodo (altura y diámetro) en unas dimensiones predeterminadas, tales como las que se pueden establecer arbitrariamente o se pueden establecer en base a varios criterios (por ejemplo, empíricos o estudios clínicos). Los parámetros 212 de localización/trayectoria del electrodo pueden permanecer fijos durante la aplicación de la búsqueda 218 de la estructura del electrodo. Los parámetros 210 de estimulación eléctrica pueden variar para un conjunto dado de parámetros 208 de la estructura del electrodo para proporcionar una cobertura máxima del VTA de diseño con respecto al VTA 206 objetivo, como se describe en este documento.

El sistema 200 incluye un modelo 220 de campo de electrodo y un modelo 222 de tejido que son empleados por un predictor 224 de VTA para determinar el diseño del VTA 216 para un caso determinado o en un conjunto de varios casos del espacio 202 de parametrización. El predictor 224 de VTA predice la respuesta neuronal a la estimulación, correspondiente al diseño VTA 216, aplicando la distribución potencial del modelo 220 del campo eléctrico al modelo 222 de neurona/axón. La respuesta neuronal a la estimulación extracelular depende de varios factores, incluidos, por ejemplo: (1) la geometría del electrodo (por ejemplo, los parámetros 208 de la estructura del electrodo); (2) los parámetros 210 de estimulación del electrodo (por ejemplo, la forma de la onda del estímulo, la frecuencia de estimulación, el ancho de pulso, etc.); (3) la forma del campo eléctrico (por ejemplo, según lo determinado por las propiedades generales del tejido no homogéneo y anisotrópico); (4) la geometría neuronal; (5) la posición de la neurona en relación con el electrodo de estimulación; y (6) la dinámica de la membrana neuronal. Algunos o todos estos factores se pueden representar en el modelo 220 de campo eléctrico y en el modelo 222 de neurona/axón.

Como ejemplo, el modelo 220 de campo eléctrico puede implementarse como una malla de FEM que se puede resolver por ordenador en base a los parámetros 208 de la estructura del electrodo y a los parámetros 210 de estimulación en el espacio 202 de parametrización. El modelo 220 del campo eléctrico puede por lo tanto incluir un modelo de electrodo estimulador que representa la morfología (o la estructura) del electrodo, según lo establecido por los parámetros 208 de la estructura del electrodo empleados por la búsqueda 218 de la estructura del electrodo. El modelo 220 de campo eléctrico también puede incluir una representación de la conductividad de una capa delgada de tejido que encapsula el electrodo particular, que proporciona la interfaz del tejido del electrodo. El modelo 220 de campo eléctrico también puede representar explícitamente la impedancia del electrodo y la capacitancia del electrodo. El modelo 220 de campo eléctrico también incluye un modelo de conductividad tisular que representa la estructura anatómica que rodea al electrodo. Como se describe en el presente documento, el modelo de conductividad del tejido puede incluir datos que representan propiedades no homogéneas o anisotrópicas del tejido cerca del electrodo de estimulación, tales como los que se pueden obtener mediante imágenes DTI o utilizando otras técnicas descritas en el presente documento. Alternativamente, el modelo de conductividad del tejido podría incluir datos que representan el tejido cerca del electrodo de estimulación como homogéneo e isotrópico, tal como se describe en este documento. El modelo 220 de campo eléctrico representa por tanto una distribución del potencial en el medio tisular para un conjunto dado de parámetros (por ejemplo, la estructura del electrodo y los parámetros de estimulación del electrodo) en el espacio 202 de parametrización.

El modelo 222 de neurona/axón puede incluir un modelo de neurona o axón de múltiples compartimentos que coloca a las neuronas o axones modelizados en posiciones específicas a lo largo de una o más vías nerviosas en la malla de FEM definida por el modelo 220 de campo eléctrico. Además de las propiedades de las neuronas individuales, el modelo 222 de neurona/axón puede depender de uno o más de los parámetros (por ejemplo, los parámetros 208 de la estructura del electrodo y los parámetros 210 de estimulación eléctrica) de la estimulación que se está modelizando. Por ejemplo, el ancho de pulso de la estimulación afectará la respuesta de la neurona. Por lo tanto, en un ejemplo, el modelo 222 de neurona/axón se puede adaptar a un valor específico para uno o más parámetros de estimulación de

la DBS. A modo de ejemplo adicional, las vías nerviosas pueden determinarse utilizando datos de imágenes derivados de las DTI, o utilizando datos de atlas anatómicos, o cualquier otra técnica apropiada.

Los expertos en la técnica entenderán y apreciarán diversos modelos de neuronas o técnicas de modelización de axones que podrían emplearse en el sistema 200. Un ejemplo de un modelo de axón se describe en Cameron C. McIntyre et al., "Modeling the Excitability of Mammalian Nerve Fibers: Influence of Afterpotentials on the Recovery Cycle," J. Neurophysiology, Vol. 87, febrero de 2002, págs. 995-1006, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad, incluida su descripción de modelos de axones. En otro ejemplo, se puede usar un modelo neuronal más generalizado, un ejemplo del cual se describe en Cameron C. McIntyre et al., "Cellular Effects of Deep Brain Stimulation: Model-Based Analysis of Activation and Inhibition", J. Neurophysiology, Vol. 91, abril de 2004, págs. 1457-1469, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad. El modelo 222 de neurona/axón describe cómo responderán las neuronas a un campo eléctrico aplicado; a saber si la neurona se activará y si las neuronas generarán un potencial de acción que se propaga.

Como un ejemplo adicional, las geometrías del modelo 222 de neurona se dividen típicamente en muchos (por ejemplo, cientos) de compartimentos. El predictor 224 VTA puede co-registrar los diversos compartimentos del modelo 222 de neurona/axón dentro de la malla de FEM del modelo 220 de campo eléctrico. Este registro conjunto permite el cálculo de los potenciales extracelulares a partir del campo eléctrico aplicado a lo largo de la compleja geometría neuronal. Después de que los potenciales extracelulares se determinan para cada compartimento neuronal como una función del tiempo durante la estimulación aplicada, para cada posición neuronal en relación con el electrodo, el modelo 222 de neurona/axón se puede usar para probar si el estímulo aplicado excedió el umbral neuronal que dispara un potencial de acción.

Como otro ejemplo, usando el modelo 222 de neurona/axón para simular cómo se comportan las neuronas (por ejemplo, que están localizadas según se determina a partir de los datos de conductividad derivados de las DTI), se puede calcular el valor de umbral de la segunda diferencia del campo eléctrico que resultará en tales potenciales de acción de propagación. La influencia estimulante del campo eléctrico (representada por el modelo 220 de campo eléctrico) se aplica a las neuronas del modelo de neurona/axón para definir un valor umbral. Este valor umbral puede usarse luego para definir el límite del VTA de diseño en el tejido de conductividad no uniforme, similar al que se discutió anteriormente con respecto a la FIG. 2.

La búsqueda 218 de la estructura de electrodo puede variar la altura y el diámetro del electrodo en el intervalo de valores predefinidos, tal como se mencionó anteriormente. Los VTA de diseño correspondientes se pueden determinar en el intervalo de valores de los parámetros. Los expertos en la técnica apreciarán que varias restricciones pueden programarse en la búsqueda 218 de la estructura del electrodo o en el espacio 202 de parametrización para reducir la complejidad computacional del sistema de diseño. Por ejemplo, puede ser deseable restringir la relación (de aspecto) del diámetro a la altura para que permanezca por debajo de un valor predeterminado (por ejemplo, d/h > 1), cuyo valor puede variar según la forma y el volumen del VTA 206 objetivo. Los expertos en la técnica apreciarán varias formas de cuantificar la forma y el tamaño del VTA 206 objetivo de manera que se pueda establecer una relación de aspecto de VTA apropiada para restringir la optimización en consecuencia.

El procedimiento 214 de optimización también puede incluir una o más funciones 226 de puntuación que se emplean para evaluar al menos algunos de los VTA 216 de diseño en el espacio de búsqueda en relación con el VTA 206 objetivo. Los diferentes componentes de búsqueda del procedimiento de optimización pueden utilizar la misma función de puntuación o diferentes funciones de puntuación para diferentes búsquedas. Como ejemplo, cada VTA de diseño (correspondiente a una iteración de la búsqueda 218 de estructura del electrodo) se puede puntuar de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{Puntuación} = (VTA_{\text{en objetivo}}/VTA_{\text{objetivo}}) * (1-VTA_{\text{fuera de objetivo}}/\text{Xvolumen}) \qquad \text{Ecuación 3}$$

en la que: el $VTA_{\text{en objetivo}}$ corresponde a la parte del VTA 216 de diseño que se encuentra dentro del VTA 206 objetivo, el $VTA_{\text{fuera de objetivo}}$ objetivo corresponde a la parte del VTA 216 de diseño que se encuentra fuera del VTA 206 objetivo, y Xvolume define la penalización por la propagación de la estimulación fuera del VTA objetivo.

El VTA de diseño de electrodo con la puntuación más alta representará la superposición máxima de volumen entre el VTA de estimulación y el VTA objetivo al tiempo que proporciona una penalización por la propagación del VTA fuera del VTA objetivo. En la práctica, las variantes de la ecuación de puntuación anterior (así como otras funciones de puntuación) se pueden utilizar para definir un valor apropiado para el parámetro Xvolumen.

Como parte de la búsqueda 218 de la estructura del electrodo, uno o más de los parámetros 210 de estimulación del electrodo se pueden ajustar para el diseño de la estructura del electrodo dado, de modo que el VTA de diseño se extienda hacia o cerca del borde del VTA 206 objetivo. Alternativamente, la búsqueda 218 de la estructura del electrodo puede ajustar iterativamente uno o más parámetros de la estructura del electrodo, mientras que los parámetros de estimulación del electrodo permanecen constantes, generando un nuevo VTA 216 de diseño para cada iteración. Los expertos en la técnica apreciarán diversos enfoques que pueden utilizarse para generar el VTA 216 de diseño en todo o en un subconjunto del espacio de parametrización. Los expertos en la técnica apreciarán además los enfoques que pueden emplearse para limitar el espacio de parametrización para acelerar el proceso de optimización.

Los resultados de la búsqueda 218 de la estructura del electrodo pueden proporcionar uno o más diseños 204 de electrodo. Por ejemplo, la búsqueda 218 de estructura del electrodo puede proporcionar una pluralidad de diseños de electrodo (por ejemplo, habiendo definido una estructura del electrodo y unos parámetros de estimulación del electrodo) que dan como resultado los VTA de diseño respectivos que mejor se corresponden con el VTA 206 objetivo.

A modo de ilustración, las FIGS. 9, 10 y 11 muestran imágenes 312, 314 y 316, respectivamente, que incluyen ejemplos de VTA de diseño generados para un contacto de electrodo de una estructura 304 de electrodo dada (por ejemplo, según lo definido por los parámetros 208 de estructura del electrodo) para diferentes parámetros de estimulación. En cada una de las FIGS. 9, 10 y 11, se usan los mismos números de referencia para referirse a las mismas partes estructurales según se presentaron con respecto a la FIG. 8. Los VTA generados en el contacto respectivo dan como resultado cierta cantidad de $VTA_{\text{en objetivo}}$ y cierta cantidad de $VTA_{\text{fuera de objetivo}}$, los cuales varían en función de la configuración de los parámetros de estimulación y de la geometría de contacto del electrodo.

En la FIG. 9, la imagen 312 incluye un VTA 320 de diseño construido para una tensión de estimulación de aproximadamente -2 V en el contacto respectivo. En la FIG. 10, la imagen 314 incluye un VTA 322 de diseño para una tensión de estimulación de aproximadamente -2,5 V en el contacto respectivo. En la FIG. 11, la imagen 316 incluye un VTA 324 de diseño para una tensión de estimulación de aproximadamente -3 V en el contacto respectivo.

En las FIGS. 8, 9, 10 y 11, por razones de simplicidad de explicación y por la comparación, se supone que la geometría del electrodo permanece constante. Al aplicar los criterios de puntuación descritos anteriormente, el ejemplo de la FIG. 10 tiene la puntuación más alta y, por lo tanto, puede utilizarse para establecer los parámetros 210 de estimulación eléctrica asociados con el conjunto dado de parámetros 208 de estructura del electrodo para el diseño del electrodo de la FIG. 7. Se apreciará que más de tres parámetros de estimulación diferentes pueden ser (y típicamente serán) evaluados y puntuados como parte de la búsqueda 218 de la estructura del electrodo.

Con referencia de nuevo a la FIG. 7, se observa nuevamente que los parámetros 212 de localización/trayectoria del electrodo pueden permanecer fijos durante la optimización del diseño del electrodo asociada con la búsqueda 218 de la estructura del electrodo y una búsqueda 232 de espaciado de contactos (cuando se implementa). La trayectoria quirúrgica para la implantación de electrodos en un núcleo dado está relativamente estandarizada. Como ejemplo, una trayectoria general para la DBS del STN de aproximadamente 65 grados hacia arriba desde el plano axial y de aproximadamente 10 grados fuera del plano sagital. Como otro ejemplo, la trayectoria general de la DBS del GPi puede ser de aproximadamente 70 grados hacia arriba desde el plano axial y de aproximadamente 5 grados fuera del plano sagital. Sin embargo, la trayectoria particular utilizada en un paciente individual se elige en función de los datos de imágenes preoperatorios para evitar los vasos sanguíneos principales, los surcos y los ventrículos.

Los parámetros 212 de localización y trayectoria del electrodo pueden ajustarse así a trayectorias de electrodo estándar para un núcleo dado (ajustado para evitar los vasos sanguíneos principales, los surcos y los ventrículos) con la localización de contacto en el centro anatómico del núcleo. Los valores de los parámetros pueden permanecer fijos durante la búsqueda 218 de la estructura del electrodo, como se describió anteriormente. Después de que se haya determinado un subconjunto de uno o más diseños de electrodos para el VTA objetivo, el procedimiento 214 de optimización puede variar la estructura del electrodo y los parámetros de estimulación para adaptarse a la variabilidad quirúrgica (por ejemplo, asociada con la colocación quirúrgica del electrodo) y la variabilidad anatómica (por ejemplo, asociada con técnicas de imagen para la determinación de los modelos anatómicos y eléctricos).

El procedimiento 214 de optimización también puede incluir un componente 230 de ajuste de variabilidad. El componente 230 de ajuste puede refinar una parte del espacio de búsqueda y reevaluar la eficacia de uno o más diseños de electrodos para tener en cuenta la variabilidad que se esperaría clínicamente. Una fuente de variabilidad clínica es la precisión estereotáctica de la colocación del electrodo. Por ejemplo, se ha determinado que existe aproximadamente 1 mm de incertidumbre en todas las direcciones en el espacio tridimensional cuando se implantan muchos tipos de electrodos, tales como los electrodos de DBS. Por lo tanto, el componente 230 de ajuste de variabilidad puede reevaluar los parámetros de la estructura del electrodo para cada uno de una pluralidad de diseños 204 de electrodos de mejor comportamiento, por ejemplo ajustando el parámetro 212 de localización/trayectoria del electrodo para reflejar aproximadamente 1 mm de incertidumbre en el espacio tridimensional.

Como ejemplo, una pluralidad (por ejemplo, dos o más, por ejemplo cinco) de los diseños 204 de electrodo de mayor puntuación del VTA 206 objetivo puede ser sometida a un análisis adicional que incluya la puntuación. Por ejemplo, la localización y la trayectoria del electrodo se pueden ajustar incrementalmente (por ejemplo, en relación con el centro geométrico del VTA objetivo en las direcciones dorsal/ventral, anterior/posterior, y medial/lateral) y los VTA 216 de diseño resultantes se pueden puntuar según las colocaciones subóptimas del electrodo. Los parámetros de localización de los electrodos se pueden ajustar, por ejemplo, en incrementos predeterminados que son menores o iguales a la cantidad de variación definida.

La trayectoria quirúrgica del electrodo en la región anatómica en 3D también se puede variar, como por ejemplo en una pluralidad de incrementos en un intervalo (por ejemplo, de +/- 5 grados) con respecto al plano axial y en incrementos similares en un intervalo (por ejemplo, de +/- 5 grados) en relación con el plano sagital. A cada uno de los diseños 204 de electrodos de DBS finalistas se les asignará por lo tanto una pluralidad de puntuaciones para cada VTA 216 de diseño asociado que resulta de los ajustes incrementales (para adaptarse a la variación en la localización

y en la trayectoria). El conjunto de puntuaciones de los VTA para cada uno de los diseños 204 de electrodos respectivos ajustados incrementalmente que se reevalúan se puede agregar para proporcionar una puntuación total agregada para cada diseño. Las puntuaciones promedio de los VTA para cada diseño 204 de electrodo pueden además promediarse y el diseño de electrodo con la puntuación más alta puede seleccionarse como representativo de un contacto óptimo de electrodo de DBS para el núcleo objetivo dado. La misma función 226 de puntuación (por ejemplo, la ecuación 3) puede ser utilizada por el componente 230 de ajuste de variabilidad que se usa en la búsqueda 218 de la estructura del electrodo. Alternativamente, podrían utilizarse diferentes funciones de puntuación, por ejemplo, aplicando una ponderación diferente según las variaciones en los parámetros 212 de trayectoria del electrodo de manera diferente (por ejemplo, imponiendo una mayor penalización a medida que aumentan las variaciones).

A modo de ejemplo, los dispositivos de neuroestimulación existentes están siendo equipados con capacidades de dirección de corriente (por ejemplo, generadores de pulsos que se pueden implantar que tienen 8 o 16 fuentes de corriente independientes). La existencia de la tecnología de dirección de corriente en la neuroestimulación se convierte en un modo de operación atractivo en una situación en la que dos (o más) contactos están localizados dentro del VTA objetivo, pero ninguno está en posición de estimular adecuadamente el VTA objetivo sin propagar la estimulación hacia regiones vecinas con un efecto secundario. Una posible solución es equilibrar la estimulación a través de los dos contactos, posiblemente con amplitudes de estímulo desiguales, de manera que el VTA objetivo se estimule al máximo.

El procedimiento 214 de optimización también puede emplear una búsqueda 232 de espaciado entre contactos para definir un espaciado entre contactos que maximice aún más la cobertura del VTA de diseño con respecto al VTA 206 objetivo. Según el análisis de dirección de corriente, existe un espaciado entre contactos que maximiza la cobertura del VTA a lo largo de la trayectoria de la varilla del electrodo. El procedimiento 214 de optimización puede emplear la búsqueda 232 de separación de contactos, como en situaciones en las que se activará más de un contacto de electrodo para suministrar campos eléctricos que pueden interactuar espacial y/o temporalmente. Como ejemplo, el procedimiento 214 de optimización puede activar la búsqueda 232 de espaciado entre contactos para evaluar los efectos de la dirección de la corriente, como en situaciones en las que el diseño del electrodo de mayor puntuación no logra una puntuación mínima en relación con el VTA 206 objetivo.

Como ejemplo, la búsqueda 232 de espaciado entre contactos puede buscar en el espacio 202 de parametrización según campos eléctricos superpuestos espacial y/o temporalmente generados a partir de múltiples electrodos. La búsqueda 232 del espaciado de contactos puede puntuar los VTA de diseño resultantes para determinar qué diseño o conjunto de diseños de electrodos que tienen múltiples contactos con fuentes controlables independientemente, se corresponden mejor con el VTA objetivo. Debe observarse que la búsqueda 218 de la estructura del electrodo se puede implementar como parte de o junto con la búsqueda 232 del espaciado entre contactos. Como resultado, la combinación de la búsqueda 218 de la estructura del electrodo y la búsqueda 232 del espaciado entre contactos se pueden emplear para identificar un espaciado entre contactos junto con otros parámetros 208 de la estructura del electrodo (por ejemplo, la altura y el diámetro de cada contacto) que permitirán una cobertura máxima del VTA a lo largo de la trayectoria de la varilla del electrodo. Por lo tanto, la búsqueda 232 del espaciado entre contactos puede utilizarse para ajustar el espaciado entre uno o más pares de electrodos en el diseño 204 de electrodos para determinar los parámetros de espaciado para el diseño de electrodo que proporciona un VTA 216 de diseño que se corresponde más fielmente con el VTA 206 objetivo.

El procedimiento 214 de optimización puede evaluar el impacto de la variabilidad de la trayectoria del electrodo y la variabilidad de la localización del electrodo con respecto a la cobertura del VTA añadida que se puede obtener con los contactos de dirección de corriente. La búsqueda 232 del espaciado entre contactos puede dar como resultado el modelo 220 de campo eléctrico que representa dos o más distribuciones de campo eléctrico, que pueden superponerse de acuerdo con el espaciado y la distribución de carga de los campos respectivos. El espaciado entre los contactos de los electrodos se puede definir en el espacio 202 de parametrización mediante los parámetros de espaciado apropiados definidos en los parámetros 208 de la estructura de los electrodos. Los expertos en la técnica entenderán las formas de construir el modelo 220 de campo eléctrico apropiado para el electrodo de contacto múltiple en base a las enseñanzas contenidas en este documento.

El ajuste 230 de variabilidad también se puede utilizar junto con la búsqueda 232 de separación de contactos y con el diseño 204 del electrodo de múltiples contactos resultante, similar al descrito con respecto a la metodología de contacto único. El componente de ajuste de variabilidad puede identificar una trayectoria teóricamente óptima que debe usarse con el diseño de contacto y con el espaciado entre contactos óptimos determinados (por ejemplo, según lo definido por los parámetros 208 de la estructura de electrodo del diseño 204 de electrodo resultante).

En vista de lo anterior, se apreciará que el sistema 200 de diseño puede, por lo tanto, proporcionar un diseño de electrodo de contacto único específico de los núcleos o un diseño de contacto múltiple que se adapte a las restricciones anatómicas y eléctricas del núcleo objetivo (por ejemplo, el STN o el GPi). Al considerar también la variabilidad potencial en la colocación y en la trayectoria del electrodo, tal diseño de electrodo debería permitir aumentar la resiliencia a la variabilidad de la colocación quirúrgica al mismo tiempo que maximiza la cobertura del VTA del VTA objetivo.

Como se describe en el presente documento, los parámetros de estimulación resultantes para el diseño del electrodo pueden emplearse para programar un IPG u otro dispositivo de estimulación para aplicar la estimulación a un electrodo construido de acuerdo con los parámetros estructurales, logrando así una neuroestimulación que se corresponde substancialmente con el VTA objetivo.

Los expertos en la técnica apreciarán además que el sistema 200 de diseño puede proporcionar un diseño de electrodo de contacto único específico para un VTA o un diseño de contacto múltiple que se adapte a las restricciones anatómicas y eléctricas del núcleo objetivo (por ejemplo, el STN o el GPi). La información adicional sobre cómo diseñar un electrodo para un VTA objetivo específico de un paciente se describe en la anterior solicitud de patente de EE. UU. incorporada Nº. 11/606,260. Al considerar también la variabilidad potencial en la colocación y en la trayectoria del electrodo, tal diseño de electrodo debería permitir aumentar la resiliencia a la variabilidad de la colocación quirúrgica al mismo tiempo que maximiza la cobertura del VTA del VTA objetivo. Como se describe en este documento, los parámetros de estimulación resultantes para el diseño 204 del electrodo pueden emplearse para programar un IPG u otro dispositivo de estimulación para aplicar un electrodo construido de acuerdo con los parámetros estructurales, logrando así una neuroestimulación que se corresponde substancialmente con el VTA 206 objetivo.

A modo de ejemplo, el diseño 204 de electrodo, incluidos los parámetros de estimulación, puede comunicarse a través de una interfaz 236 a un IPG 238. Por ejemplo, la interfaz 236 puede implementarse como una interfaz de comunicación física (por ejemplo, incluyendo un enlace eléctricamente conductor u óptico) o una interfaz de comunicación inalámbrica (por ejemplo, Bluetooth o un acoplamiento inductivo). El IPG 238 se puede programar por medio de la interfaz 236 antes de implantar el IPG o después de la implantación. Los expertos en la técnica entenderán y apreciarán varios tipos de conexiones y protocolos de comunicación que pueden utilizarse para programar el IPG 238 con parámetros de estimulación, que pueden incluir procedimientos disponibles comercialmente y propietarios. Además, el sistema 200 puede tener más de una interfaz capaz de programar el IPG, y una seleccionada de dichas interfaces puede variar dependiendo del tipo de IPG y si se ha implantado in vivo.

En vista de lo anterior, se apreciará que pueden lograrse variaciones adicionales en la forma del VTA ajustando otros parámetros de diseño, tales como el número de contactos y el espaciado, los parámetros de estimulación eléctrica y similares. Los expertos en la técnica apreciarán que los procedimientos y sistemas descritos en el presente documento pueden emplearse para personalizar un diseño 204 de electrodo para maximizar la propagación del VTA para un núcleo objetivo dado. Si bien el enfoque anterior se ha descrito con respecto a la estimulación eléctrica, los expertos en la técnica entenderán que el enfoque es igualmente aplicable a la estimulación química localizada de tejido del sistema nervioso.

A modo de ejemplo adicional, las FIGS. 12, 13 y 14 demuestran los efectos de la geometría del electrodo en el VTA para un núcleo particular, a saber, el núcleo intermedio ventral del tálamo (VIM) 478. Por ejemplo, la FIG. 12 representa un electrodo 480 que tiene un único contacto 482 insertado en el tálamo 484. En el ejemplo de la FIG. 12 el electrodo se coloca en el centro anatómico del VIM 478. El VIM es un núcleo largo y estrecho que mide aproximadamente 8 mm (dorsal-ventral) por aproximadamente 3 mm (anterior-posterior) por aproximadamente 12 mm (medial-lateral).

La FIG. 13 representa un VTA 480 para un electrodo 482 que tiene unos primeros parámetros de diseño de electrodo. En el ejemplo de la FIG. 13, el electrodo 482 incluye un contacto 484 que corresponde a una geometría de contacto del electrodo estándar (por ejemplo, que tiene una altura de aproximadamente 1,5 mm, diámetro de aproximadamente 1,27 mm, proporcionando un área de superficie de ≈ 6 mm^2), con una configuración de estimulación de -1 V y 90 ms de ancho de pulso a 130 Hz. La relación de aspecto (d/h) del contacto 484 del electrodo es de aproximadamente 0,4. El diseño del electrodo de la FIG. 19 produce el VTA 480 para llenar aproximadamente el 26% del VIM 478 antes de propagarse fuera del VTA objetivo definido por el VIM.

La FIG. 14 muestra un VTA 490 para un electrodo 492 que tiene unos segundos parámetros de diseño de electrodo (personalizados), que son diferentes de aquellos del electrodo 482 de la FIG. 13, tal como puede determinarse según un aspecto de la invención. En el ejemplo de la FIG. 20, el electrodo incluye un contacto 494 que también se coloca en el centro anatómico del VIM. El contacto 494 del electrodo está diseñado con un diámetro de aproximadamente 0,75 mm y una altura de aproximadamente 2,54 mm para proporcionar una relación de aspecto de aproximadamente 0,4, que se corresponde más fielmente con la relación de aspecto del VIM 478 que el electrodo de ejemplo en el ejemplo de la FIG. 13. Por motivos de comparación, el contacto 494 del electrodo tiene aproximadamente la misma área de superficie de contacto que el del ejemplo de la FIG. 13 y representa un diseño VTA 490 correspondiente bajo la misma estimulación (tensión de estimulación de aproximadamente -1 V y ancho de pulso de 90 ms). Las condiciones del diseño de la FIG. 14 dan como resultado una mejor estimulación del VIM 478 al producir un VTA que llena el 33% del volumen, lo cual es un aumento de aproximadamente el 28% en comparación con el VTA 480 del ejemplo de la FIG. 13. Además, el diseño del electrodo personalizado 492 puede resultar en aproximadamente un 7% más de estimulación del VIM 478 sin un aumento en la propagación fuera del límite del VTA objetivo definido por el VIM.

La FIG. 15 muestra ejemplos de datos de pruebas de estimulación en un contacto de electrodo en un paciente (en total se probaron 163 configuraciones de parámetros de estimulación en 6 pacientes), tales como los que se pueden emplear para proporcionar datos de pacientes para su uso en la construcción de la estructura de datos del VTA en base a datos similares adquiridos de una pluralidad de pacientes. Los datos de la DBS se adquirieron con una frecuencia de estimulación fija de 130 Hz y un ancho de pulso de estímulo fijo de 0,06 ms.

La FIG. 15A muestra datos cuantitativos para mediciones de rigidez que se adquirieron con un dispositivo clínico de medición de impedancia (modelo RA-1, NeuroKinetics). En la FIG. 15A, los valores más altos de impedancia mecánica representan una mayor rigidez.

La FIG. 15B representa datos de ejemplo para las mediciones de bradicinesia mediante las pulsaciones con los dedos que se adquirieron con los giróscopos de estado sólido (modelo G-1, NeuroKinetics). En la FIG. 15B, los valores más altos representan una bradicinesia más baja.

La FIG. 15C representa los datos de parestesia clasificados en una escala de 10 puntos, según lo comunicado por el paciente. Las FIGS. 15D y 15E representan datos de rigidez y bradicinesia, respectivamente, que se han vuelto a recalificar en una escala normalizada de 1 a -1. Las puntuaciones por encima de 0 indican una mejoría y las puntuaciones por debajo de 0 indican un empeoramiento en relación con la línea de base sin DBS. Las áreas sombreadas indican estímulos por encima del umbral de parestesia.

La FIG. 16 (que incluye las FIGS. 16A-K) representa ejemplos de modelos de estimulación específicos del paciente que pueden emplearse en relación con la determinación de un VTA objetivo según una realización de la invención. La FIG. 16A ilustra que los núcleos en 3D (por ejemplo, el tálamo y el STN) se ajustaron a la IRM preoperatoria de cada sujeto. La FIG. 16B ilustra una IRM preoperatoria que se ha registrado conjuntamente con una IRM postoperatoria para identificar la localización del electrodo de DBS implantado. La FIG. 16C ilustra, para cada hemisferio analizado (n=7), la localización del electrodo definida en relación con los núcleos pertinentes.

La FIG. 16D ilustra cada modelo específico del paciente transformado en el contexto de un único atlas cerebral. El atlas cerebral incluyó datos tanto anatómicos como de imágenes del tensor de difusión y se usó para predecir la activación neuronal a partir del protocolo de estimulación.

La FIG. 16E ilustra tensores de conductividad basados en las DTI en color que indican una anisotropía fraccional que describe las propiedades eléctricas del tejido. La FIG. 16F representa cada modelo específico del paciente que tiene una localización de electrodo de DBS única. La FIG. 16G ilustra que cada configuración de parámetros de estimulación probada experimentalmente da como resultado una distribución de tensión única, que varía según los parámetros de estimulación. La FIG. 16H ilustra un volumen teórico de tejido activado (VTA) por cada configuración probada (n=163) que se calculó.

A cada VTA se le asignó una puntuación clínica, como se muestra en la FIG. 16I para la rigidez, en la fig. 16J para la bradicinesia, y en la FIG. 16K para la parestesia. Los expertos en la técnica entenderán y apreciarán que cada VTA también (o alternativamente) puede proporcionar otras puntuaciones clínicamente relevantes, incluidas las evaluaciones cuantitativas y/o cualitativas de la afección del paciente.

La FIG. 17 (incluidas las FIGS. 17A a 17D) muestra ejemplos de resultados clínicos para diferentes colocaciones de electrodos y parámetros de estimulación. La FIG. 17A ilustra las localizaciones de los electrodos de DBS para todos los pacientes (n=7 hemisferios) en el contexto del cerebro del atlas. La FIG. 17B representa los VTA generados por todas las localizaciones de electrodos y protocolos de estimulación (n=163 VTA), que se muestran superpuestos entre sí. Cada VTA tenía una puntuación clínica asignada para la rigidez, la bradicinesia y la parestesia.

La FIG. 17C representa el volumen de activación sumado asociado con una rigidez mejorada. La FIG. 17D representa el volumen de activación sumado asociado con bradicinesia mejorada. La columna izquierda de las FIGS. 17C y 17D muestra todos los VTA con mejoras en la rigidez o en la bradicinesia, mientras que la columna derecha de las FIGS. 17C y 17D muestra solamente los VTA correspondientes a las configuraciones de estimulación que no generaron también parestesias.

La FIG. 18 (que incluye las FIGS. 18A a 18F) representa los VTA objetivo de estimulación probabilística. A cada VTA objetivo se le puede asignar una puntuación clínica para la rigidez y para la bradicinesia, así como para otras afecciones. Cada VTA se dividió en vóxeles en una malla en 3D de cubos de 0,5 mm que abarcaba toda la región del cerebro evaluada con DBS. Luego se definió un nivel de mejoría clínica definido estadísticamente para cada vóxel en base a los VTA que se superponían con ese vóxel. En las FIGS. 18A a 18F, los volúmenes azules indican la región de estimulación asociada con una mejora de al menos el 50% (FIG. 18A) o el 75% (FIG. 18B) en las puntuaciones clínicas normalizadas de rigidez. Los volúmenes de color rosa indican una mejora del 50% (FIG. 18C) o del 75% (FIG. 18D) en la bradicinesia. Las FIGS. 18E y 18F ilustran los volúmenes combinados de rigidez y bradicinesia agregando los volúmenes respectivos determinados de las FIGS. 18A y 18C, así como los volúmenes de las FIGS. 18B y 18D.

La FIG. 19 es una tabla que muestra ejemplos del tipo de información que se puede usar para poblar la estructura de datos del VTA. Mientras que la tabla de la FIG. 19 muestra datos de pacientes de 6 pacientes y 163 VTA, se apreciará que la estructura de datos del VTA puede generarse (y típicamente así será) en base a un tamaño de población mayor. Sin embargo, seis o menos pueden ser suficientes para proporcionar una base de datos estadística.

En la FIG. 19, para cada paciente, se incluye una indicación de síntomas primarios. También se incluyen la edad del paciente, el sexo, los años postquirúrgicos y el hemisferio estimulado. También se proporcionan parámetros del electrodo y de la estimulación, que incluyen el intervalo de impedancia y tensión para cada uno de una pluralidad de contactos para cada uno de los VTA. En la tabla de ejemplo de la FIG. 19, los electrodos incluyen cuatro contactos,

aunque se pueden emplear más o menos contactos. Además, cada paciente podría ser tratado con una configuración diferente de electrodo.

Como se representa, los datos se adquieren para una serie de VTA para cada paciente, por ejemplo según los parámetros de estimulación y de colocación del electrodo descritos en este documento. Una o más puntuaciones clínicas (no mostradas) también están asociadas con cada uno de los VTA para cada paciente en la estructura de datos del VTA. Por ejemplo, a cada VTA se le puede asignar una puntuación clínica, por ejemplo para la rigidez, para la bradicinesia y para la parestesia (por ejemplo, véanse las FIGS. 16I, 16J y 16K). Los expertos en la técnica entenderán y apreciarán diversos sistemas de calificación clínica (incluidas las formas de medición cualitativas y/o cuantitativas) que pueden emplearse para puntuarlas, así como a otras afecciones del paciente para cada VTA.

En vista de lo anterior, la FIG. 20 ilustra un ejemplo de un sistema 500 informático que puede emplearse para ejecutar una o más realizaciones de la invención almacenando y/o ejecutando instrucciones ejecutables por ordenador. El sistema 500 informático puede implementarse en uno o más sistemas informáticos en red de propósito general, en sistemas informáticos integrados, en enrutadores, en conmutadores, en dispositivos de servidor, en dispositivos cliente, en varios dispositivos/nodos intermedios o sistemas informáticos independientes. Además, el sistema 500 informático puede implementarse en varios clientes móviles tales como, por ejemplo, un asistente digital personal (PDA), un ordenador portátil, un buscapersonas y similares, siempre que incluya suficientes capacidades de procesamiento.

El sistema 500 informático incluye la unidad 501 de procesamiento, la memoria 502 del sistema y el bus 503 del sistema que acopla varios componentes del sistema, incluida la memoria del sistema, a la unidad 501 de procesamiento. También se pueden utilizar microprocesadores duales y otras arquitecturas de multiprocesador como unidad 501 de procesamiento. El bus 503 del sistema puede ser cualquiera de varios tipos de estructura de bus, incluidos un bus de memoria o un controlador de memoria, un bus periférico y un bus local que utiliza cualquiera de una variedad de arquitecturas de bus. La memoria 502 del sistema incluye memoria 504 de solo lectura (ROM) y memoria 505 de acceso aleatorio (RAM). Un sistema 506 básico de entrada/salida (BIOS) puede encontrarse en la ROM 504 que contiene las rutinas básicas que ayudan a transferir información entre elementos dentro del sistema 500 informático.

El sistema 500 informático puede incluir una unidad 507 de disco duro, una unidad 508 de disco magnético, por ejemplo, para leer o escribir en el disco 509 extraíble, y una unidad 510 de disco óptico, por ejemplo, para leer el disco 511 de CD-ROM o para leer desde o escribir en otros medios ópticos. La unidad 507 de disco duro, la unidad 508 de disco magnético y la unidad 510 de disco óptico están conectadas al bus 503 del sistema mediante una interfaz 512 de unidad de disco duro, una interfaz 513 de unidad de disco magnético y una interfaz 514 de unidad óptica, respectivamente. Las unidades y sus medios asociados legibles por ordenador proporcionan almacenamiento no volátil de datos, estructuras de datos e instrucciones ejecutables por ordenador para el sistema 500 de ordenador. Aunque la descripción de medios legibles por ordenador anterior se refiere a un disco duro, a un disco magnético extraíble y a un CD, también se pueden utilizar en el entorno operativo otros tipos de medios que pueden leerse en un ordenador, tales como casetes magnéticos, tarjetas de memoria instantánea, discos de vídeo digital y similares, en una variedad de formas; además, cualquiera de dichos medios puede contener instrucciones ejecutables por ordenador para implementar una o más partes de la presente invención.

Se pueden almacenar varios módulos de programa en las unidades y en la RAM 505, incluidos el sistema 515 operativo, uno o más programas 516 de aplicación, otros módulos 517 de programas y datos 518 de programas. Los programas de aplicación y los datos de programas pueden incluir funciones y procedimientos programados para determinar un VTA objetivo, así como para determinar los parámetros de diseño para la estimulación del VTA objetivo en un paciente dado, tal como se muestra y se describe en este documento.

Un usuario puede introducir órdenes e información en el sistema 500 informático a través de uno o más dispositivos 520 de entrada, tales como un dispositivo señalador (por ejemplo, un ratón, una pantalla táctil), un teclado, un micrófono, una palanca, un panel de juegos, un escáner y similares. Por ejemplo, el usuario puede emplear el dispositivo 520 de entrada para editar o modificar un modelo de dominio. Adicional o alternativamente, un usuario puede acceder a una interfaz de usuario a través del dispositivo de entrada para crear uno o más ejemplos de un modelo de dominio dado y herramientas de administración de datos asociadas, como se describe en este documento. Estos y otros dispositivos 520 de entrada a menudo se conectan a la unidad 501 de procesamiento a través de una interfaz 522 de puerto correspondiente que está acoplada al bus del sistema, pero pueden estar conectados por otras interfaces, tales como un puerto paralelo, un puerto serie o un bus de serie universal (USB). Uno o más dispositivos 524 de salida (por ejemplo, una pantalla, un monitor, una impresora, un proyector u otro tipo de dispositivo de visualización) también están conectados al bus 503 del sistema a través de la interfaz 526, tales como un adaptador de video.

El sistema 500 informático puede funcionar en un entorno de red utilizando conexiones lógicas a uno o más ordenadores remotos, tales como el ordenador remoto 528. El ordenador 528 remoto puede ser una estación de trabajo, un sistema informático, un enrutador, un dispositivo de comunicación entre pares u otro nodo de red común, y típicamente incluye muchos o todos los elementos descritos en relación con el sistema 500 informático. Las

conexiones lógicas, indicadas esquemáticamente en 530, pueden incluir una red de área local (LAN) y una red de área extensa (WAN).

Cuando se usa en un entorno de red LAN, el sistema 500 informático se puede conectar a la red local a través de una interfaz de red o de un adaptador 532. Cuando se usa en un entorno de red WAN, el sistema 500 informático puede incluir un módem, o se puede conectar a un servidor de comunicaciones en la LAN. El módem, que puede ser interno o externo, se puede conectar al bus 503 del sistema a través de una interfaz de puerto apropiada. En un entorno en red, los programas 516 de aplicación o los datos 518 de programa representados en relación con el sistema 500 informático, o partes del mismo, pueden almacenarse en un dispositivo 540 remoto de almacenamiento de memoria.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento implementado en ordenador que comprende:

almacenar en memoria una estructura de datos del volumen de activación de tejido (VTA) que se deriva del análisis de una pluralidad de pacientes, en el que la estructura de datos del VTA se asocia con una representación estadística de datos que identifica la posibilidad o la probabilidad de un efecto terapéutico o de un efecto secundario asociado con proporcionar estimulación para un VTA dado basado en el análisis de la pluralidad de pacientes;

recibir datos de un paciente dado, representando los datos del paciente una evaluación clínica de una afección o enfermedad del paciente; y

evaluar la estructura de datos del VTA en relación con los datos del paciente para determinar un VTA objetivo para lograr un efecto terapéutico deseado para el paciente dado, en el que el VTA objetivo es un volumen de tejido determinado, utilizando la estructura de datos del VTA, para proporcionar un beneficio clínico estadísticamente máximo correspondiente a la valoración clínica de los datos del paciente.

caracterizado porque

dicha representación estadística se deriva de una pluralidad de atlas estadísticos, en el que la pluralidad de atlas estadísticos se organiza jerárquicamente según la especificidad de la enfermedad y los síntomas y el efecto terapéutico o el efecto secundario.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el VTA objetivo tiene un límite definido en un sistema de coordenadas tridimensional para el paciente.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además determinar al menos uno de entre un parámetro estructural y un parámetro de estimulación que puede proporcionar un VTA de diseño que coincida con el VTA objetivo.

4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el parámetro estructural comprende datos de parámetros de diseño de electrodos y el parámetro de estimulación comprende datos de parámetros de estimulación eléctrica.

5. El procedimiento de la reivindicación 4, que comprende además seleccionar un diseño de electrodo de acuerdo con los datos de parámetros de diseño de electrodos.

6. El procedimiento de la reivindicación 5, que comprende además la programación de un generador de pulsos que se puede implantar de acuerdo con los datos de parámetros de estimulación eléctrica para el diseño de electrodo seleccionado de tal manera que la aplicación de los datos de estimulación eléctrica respectivos a una estructura de electrodos implantada resulte en la estimulación del tejido que obtiene el VTA objetivo para el paciente dado.

7. El procedimiento de la reivindicación 3, que comprende además examinar a través de una pluralidad de VTA de diseño ajustando el al menos uno de los parámetros estructurales y los parámetros de estimulación para determinar el VTA de diseño que mejor se corresponde con el VTA objetivo.

8. El procedimiento de la reivindicación 7, que comprende además asignar una puntuación a cada uno de la pluralidad de VTA como un VTA de diseño prospectivo para proporcionar una puntuación que caracteriza una cantidad de solapamiento entre cada VTA de diseño prospectivo y el VTA objetivo.

9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el VTA objetivo tiene un límite definido en un sistema de coordenadas tridimensional para el paciente, comprendiendo además el procedimiento aplicar una penalización a la puntuación de acuerdo con una propagación de la activación del volumen de tejido de diseño que se extiende fuera del límite del VTA objetivo.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que la puntuación se determina de acuerdo con:

$$\text{Puntuación} = (VTA_{\text{en objetivo}}/VTA_{\text{objetivo}}) * (1-VTA_{\text{fuera de objetivo}}/\text{Xvolumen}),$$

en el que: el $VTA_{\text{en objetivo}}$ corresponde a la parte del VTA de diseño que se encuentra dentro del VTA objetivo,

el $VTA_{\text{fuera de objetivo}}$ corresponde a la parte del VTA de diseño que se encuentra fuera del VTA objetivo, y

Xvolumen define la penalización por la propagación de la estimulación fuera del VTA objetivo.

11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que cada uno de la pluralidad de atlas estadísticos comprende datos que caracterizan estadísticamente un efecto terapéutico para una pluralidad de VTA adquiridos para la pluralidad de pacientes.

12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que los datos en la estructura de datos de VTA comprenden además parámetros de estimulación asociados con cada uno de la pluralidad de VTA o al menos una puntuación clínica asociada con cada uno de la pluralidad de VTA.

13. El procedimiento de la reivindicación 3, que comprende además transformar el VTA de diseño para que se ajuste a la región anatómica correspondiente del paciente dado y almacenar los datos que representan el VTA de diseño transformado para proporcionar datos específicos del paciente correspondientes al VTA de diseño.

14. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además actualizar la estructura de datos de VTA en respuesta a la adquisición de datos clínicos para al menos un paciente adicional.

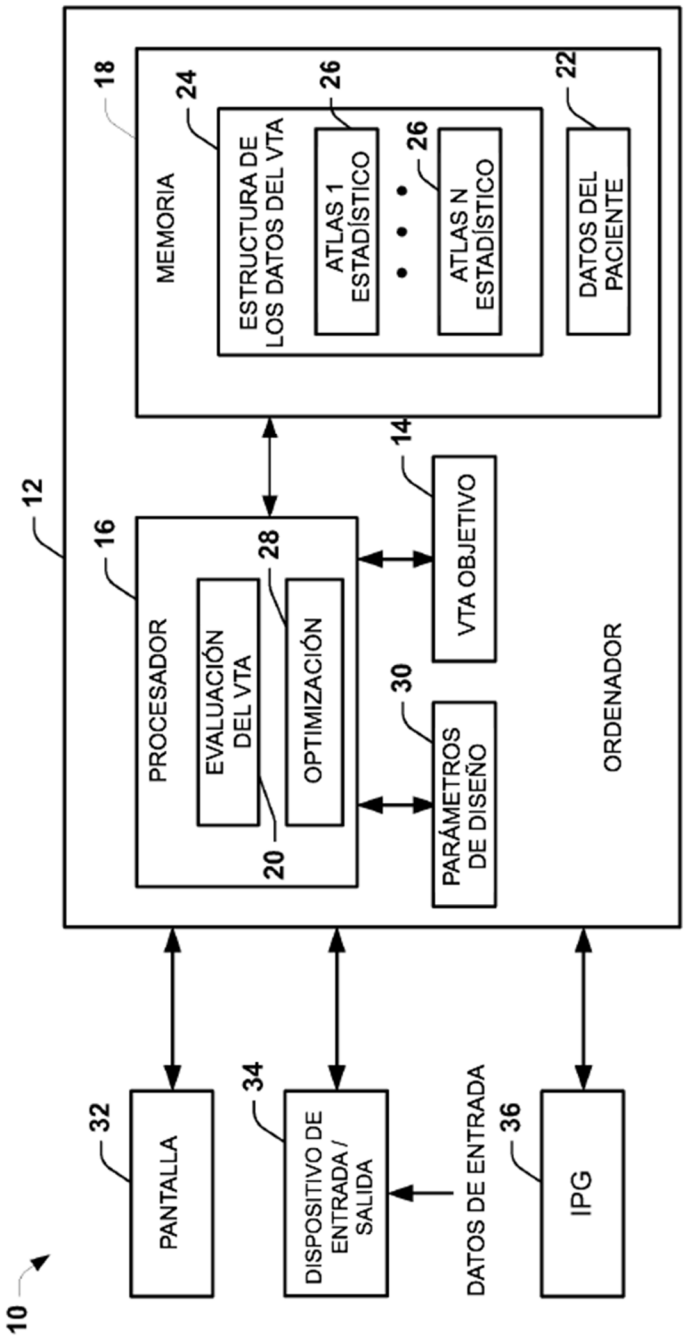

10
12
16
PROCESADOR
EVALUACIÓN DEL VTA
OPTIMIZACIÓN
20
28
18
MEMORIA
24
ESTRUCTURA DE LOS DATOS DEL VTA
26
ATLAS 1 ESTADÍSTICO
ATLAS N ESTADÍSTICO
22
DATOS DEL PACIENTE
14
VTA OBJETIVO
30
PARÁMETROS DE DISEÑO
ORDENADOR
32
PANTALLA
34
DISPOSITIVO DE ENTRADA / SALIDA
DATOS DE ENTRADA
36
IPG

FIG. 1

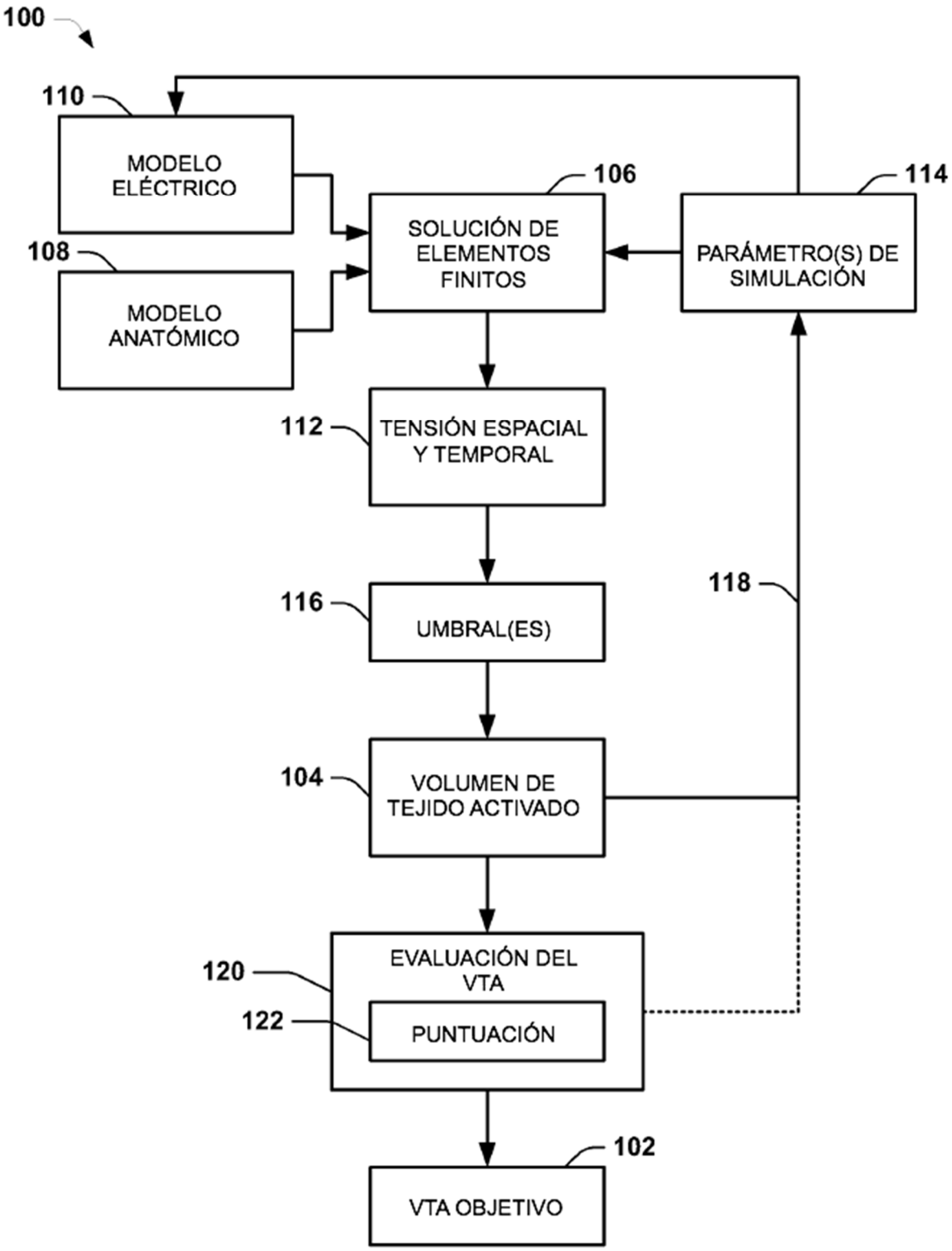

100
110
MODELO ELÉCTRICO
108
MODELO ANATÓMICO
106
SOLUCIÓN DE ELEMENTOS FINITOS
114
PARÁMETRO(S) DE SIMULACIÓN
112
TENSIÓN ESPACIAL Y TEMPORAL
116
UMBRAL(ES)
118
104
VOLUMEN DE TEJIDO ACTIVADO
120
EVALUACIÓN DEL VTA
122
PUNTUACIÓN
102
VTA OBJETIVO

FIG. 2

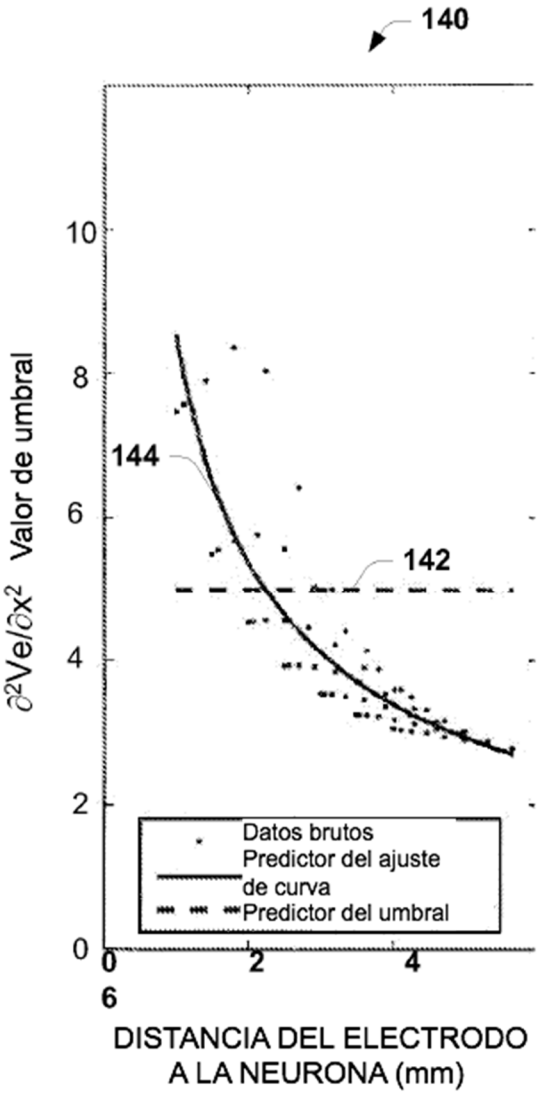

140
$\partial^2 Ve/\partial x^2$ Valor de umbral
144
142
Datos brutos
Predictor del ajuste de curva
Predictor del umbral
DISTANCIA DEL ELECTRODO A LA NEURONA (mm)

FIG. 3

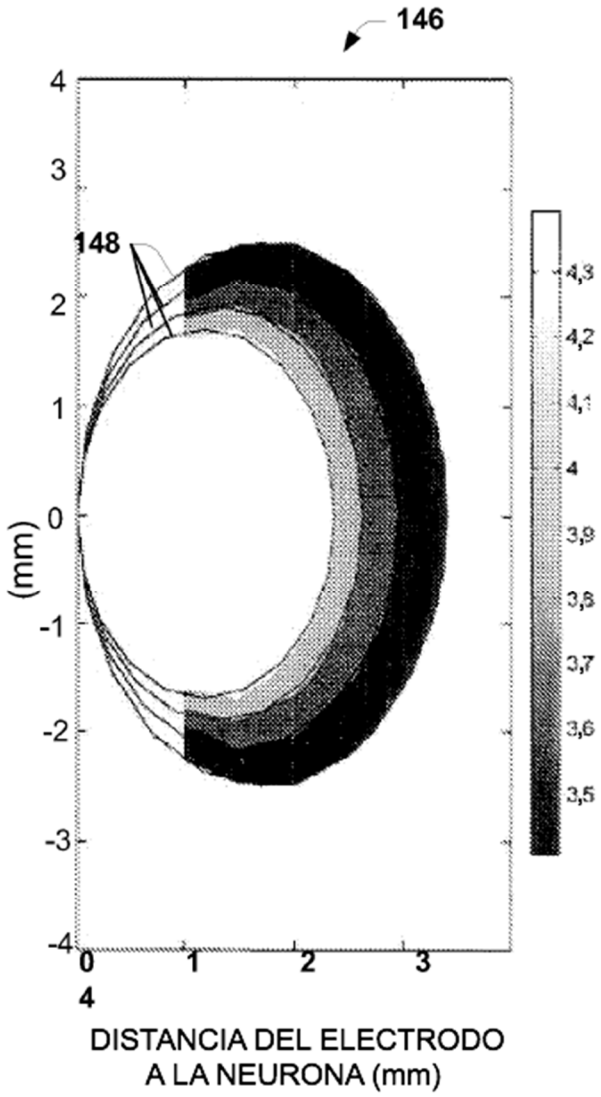

146
148
(mm)
DISTANCIA DEL ELECTRODO A LA NEURONA (mm)

FIG. 4

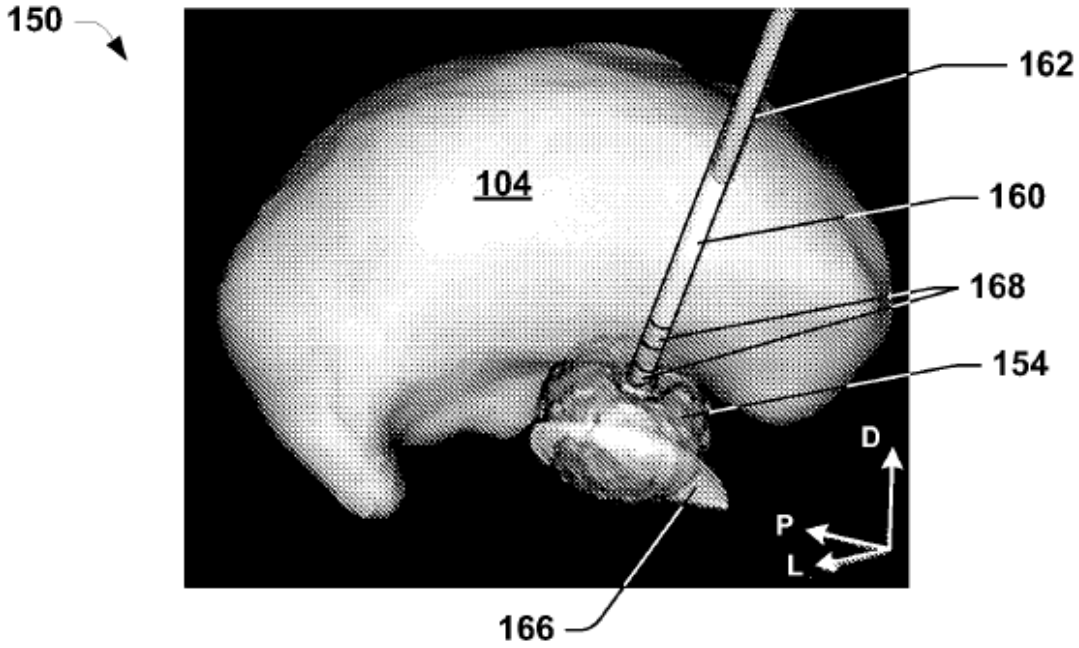


FIG. 5

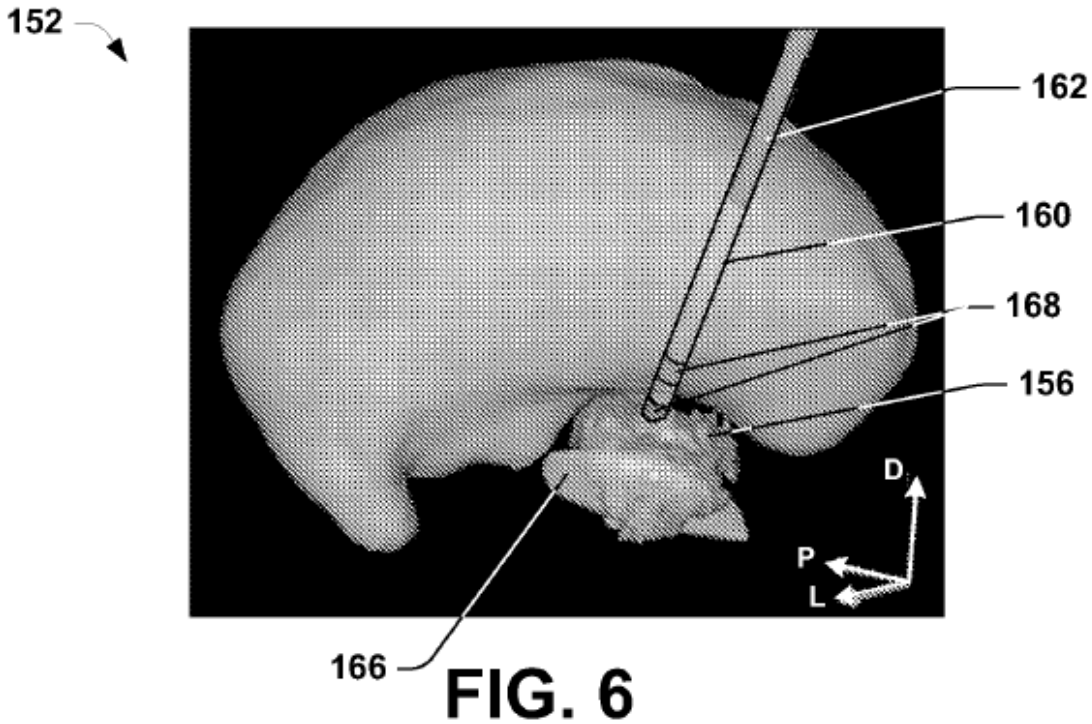


FIG. 6

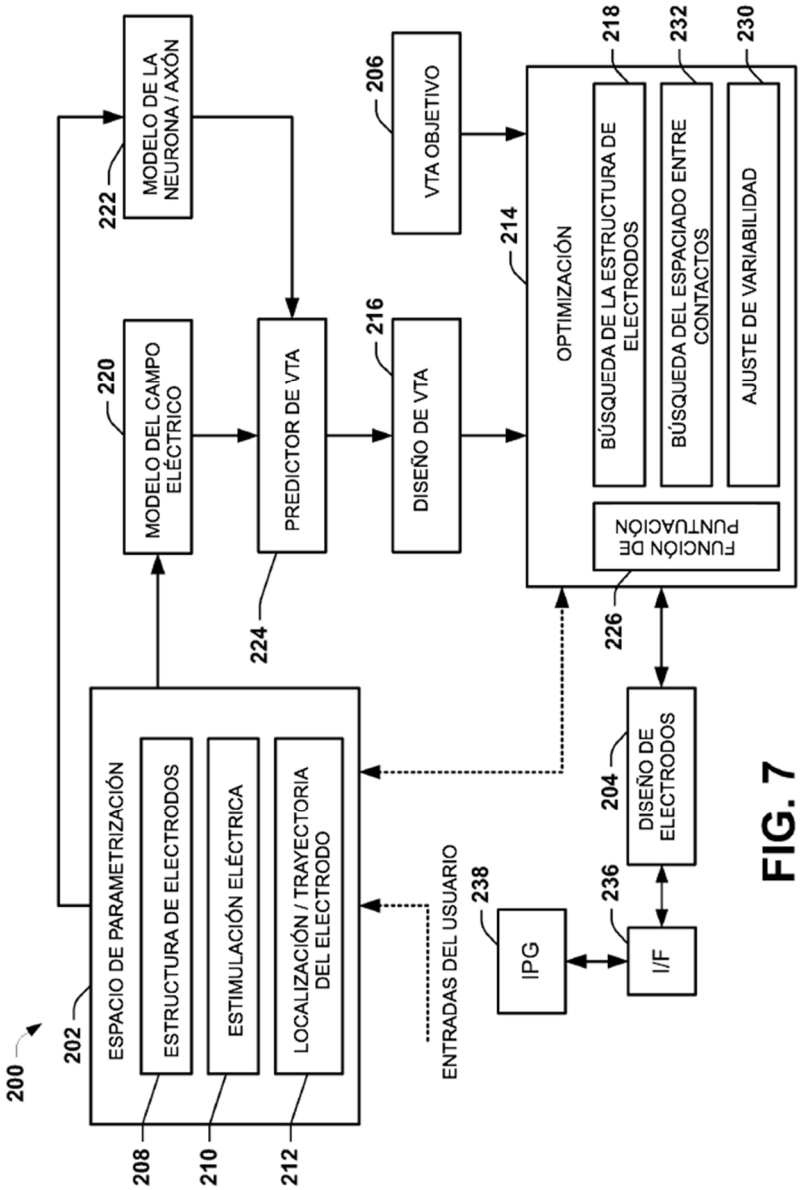

200
202
ESPACIO DE PARAMETRIZACIÓN
ESTRUCTURA DE ELECTRODOS
ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA
LOCALIZACIÓN / TRAYECTORIA DEL ELECTRODO
208
210
212
ENTRADAS DEL USUARIO
238
IPG
236
I/F
204
DISEÑO DE ELECTRODOS
226
224
MODELO DEL CAMPO ELÉCTRICO
220
PREDICTOR DE VTA
216
DISEÑO DE VTA
MODELO DE LA NEURONA / AXÓN
222
206
VTA OBJETIVO
214
OPTIMIZACIÓN
FUNCIÓN DE PUNTUACIÓN
BÚSQUEDA DE LA ESTRUCTURA DE ELECTRODOS
218
BÚSQUEDA DEL ESPACIADO ENTRE CONTACTOS
232
AJUSTE DE VARIABILIDAD
230

FIG. 7

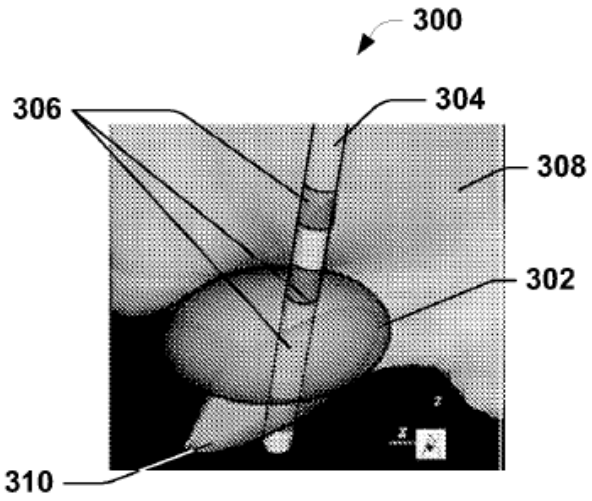


FIG. 8

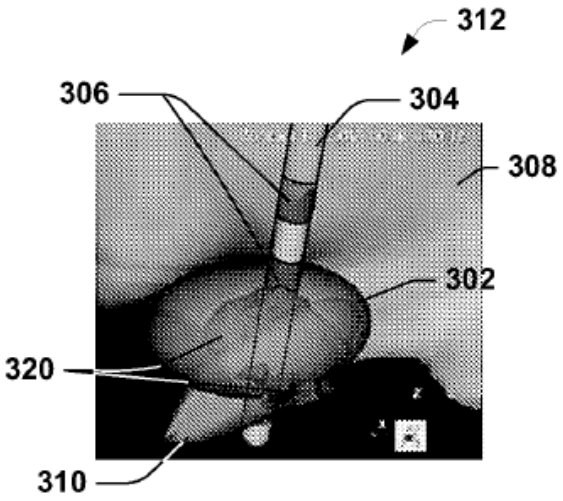


FIG. 9

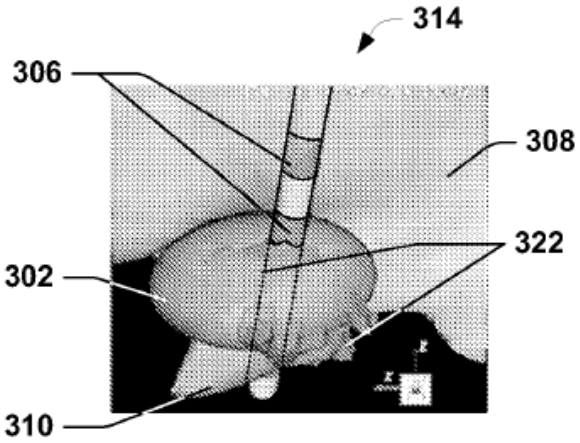


FIG. 10

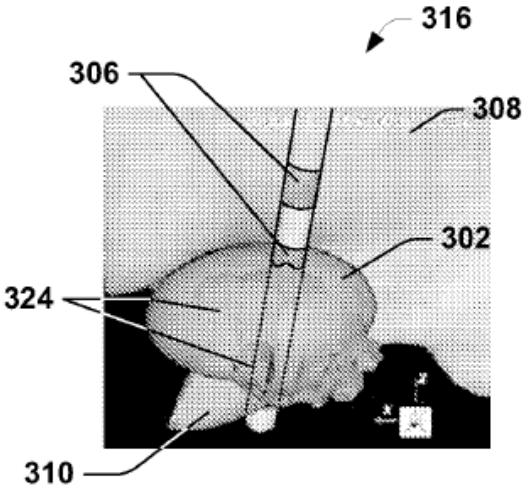


FIG. 11

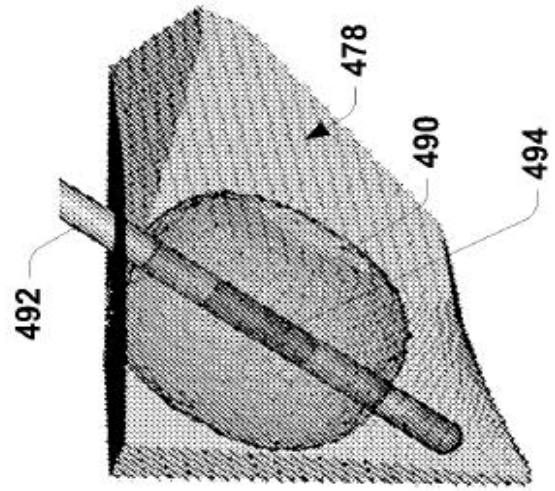


FIG. 14

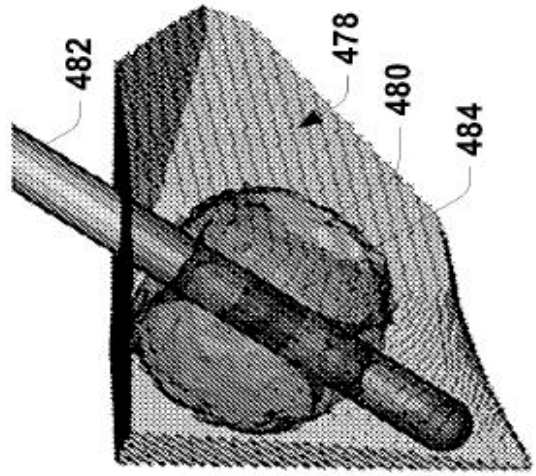


FIG. 13

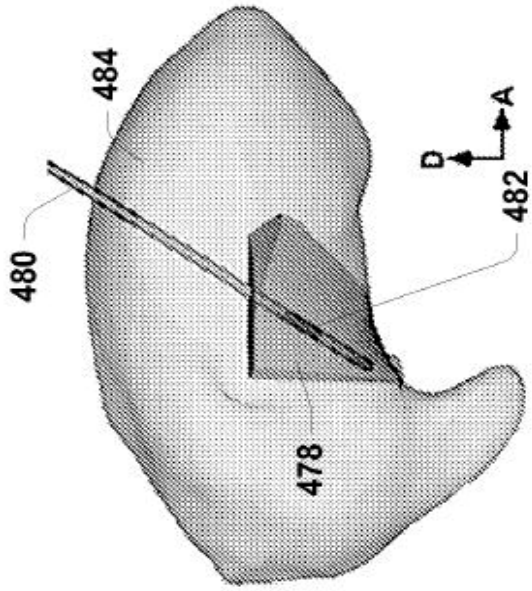
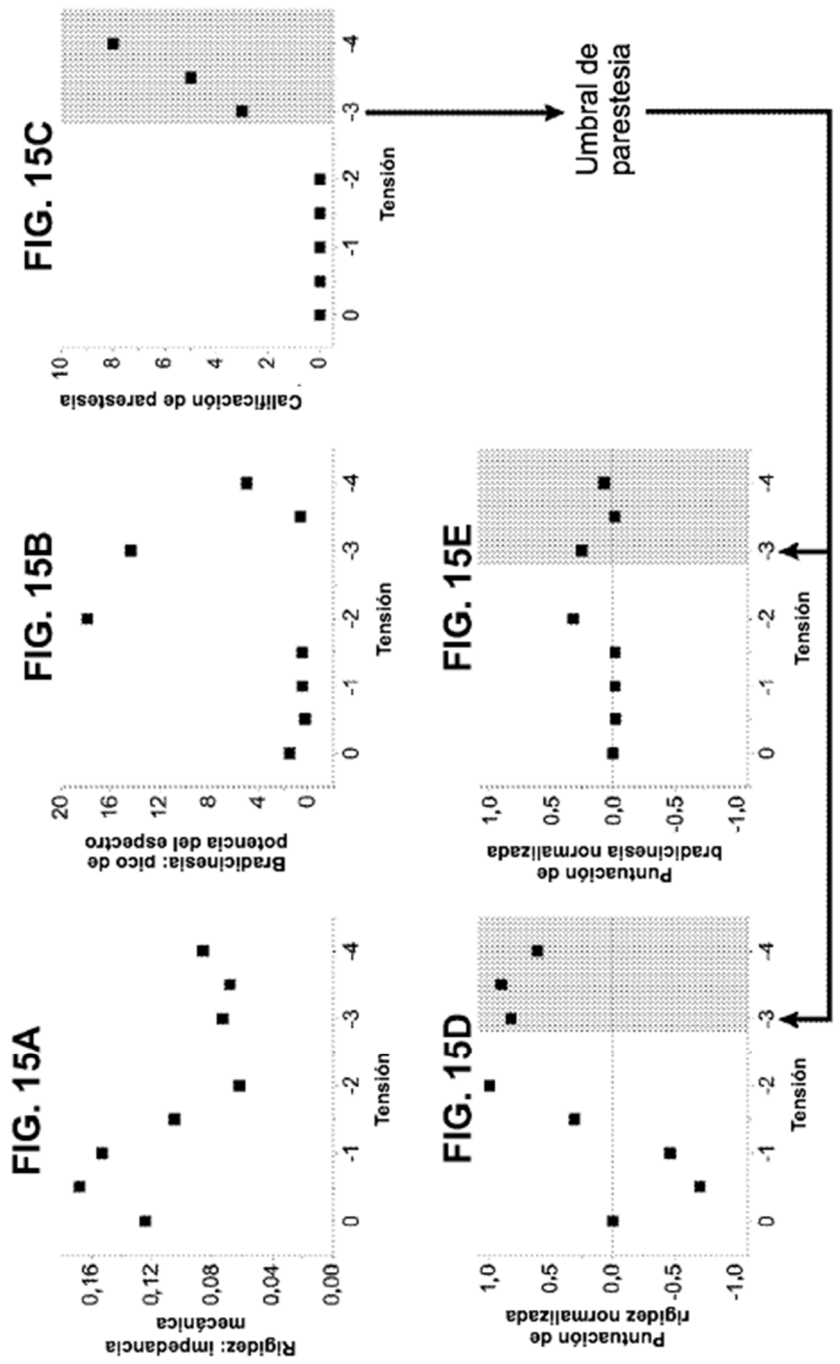


FIG. 12


FIG. 15A
Rigidez: impedancia mecánica
0,16
0,12
0,08
0,04
0,00
0
-1
-2
-3
-4
Tensión
FIG. 15B
Bradicinesia: pico de potencia del espectro
20
16
12
8
4
0
0
-1
-2
-3
-4
Tensión
FIG. 15C
Calificación de parestesia
10
8
6
4
2
0
0
-1
-2
-3
-4
Tensión
Umbral de parestesia
FIG. 15D
Puntuación de rigidez normalizada
1,0
0,5
0,0
-0,5
-1,0
0
-1
-2
-3
-4
Tensión
FIG. 15E
Puntuación de bradicinesia normalizada
1,0
0,5
0,0
-0,5
-1,0
0
-1
-2
-3
-4
Tensión

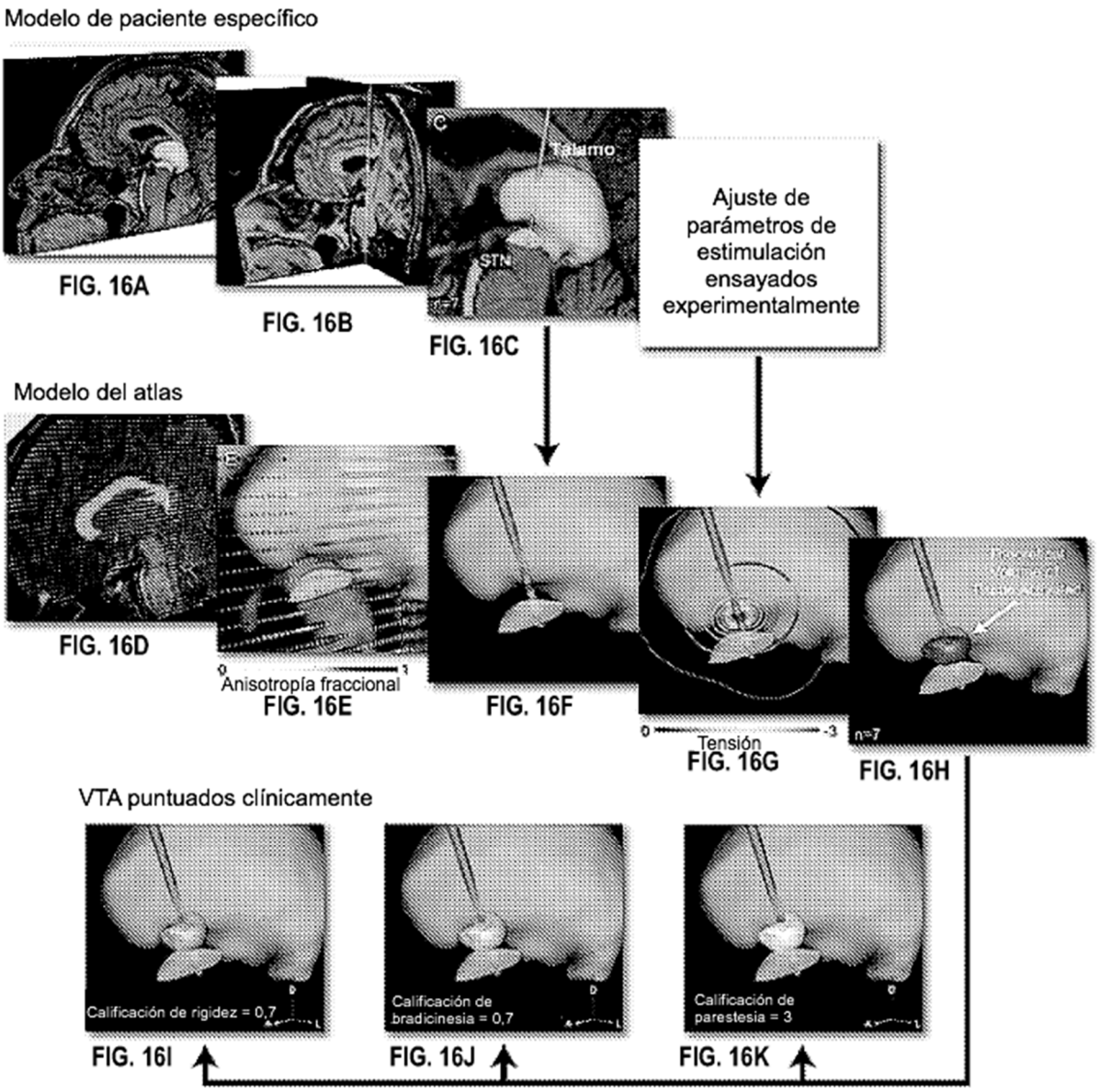


FIG. 16A FIG. 16B FIG. 16C FIG. 16D FIG. 16E FIG. 16F FIG. 16G FIG. 16H FIG. 16I FIG. 16J FIG. 16K

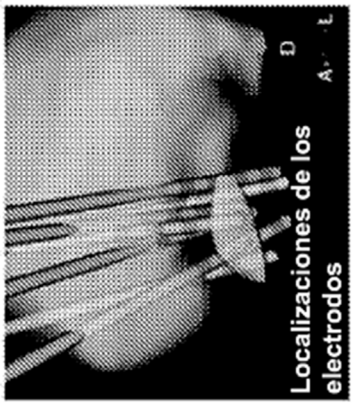


FIG. 17A

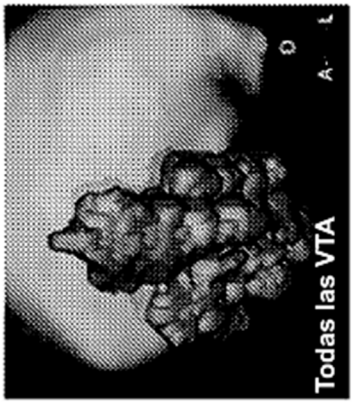
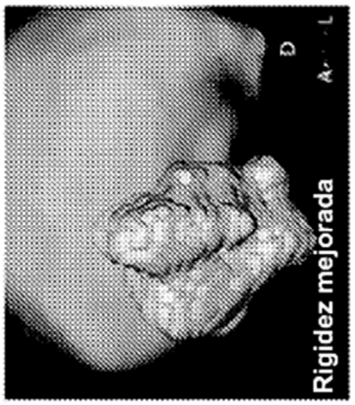


FIG. 17B



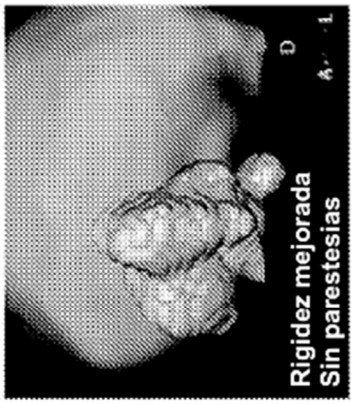
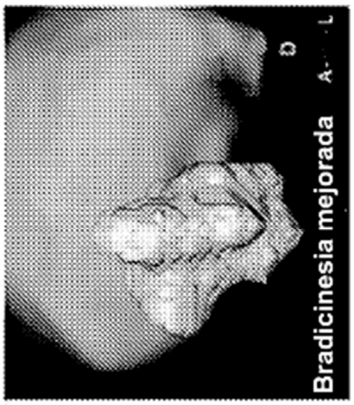


FIG. 17C



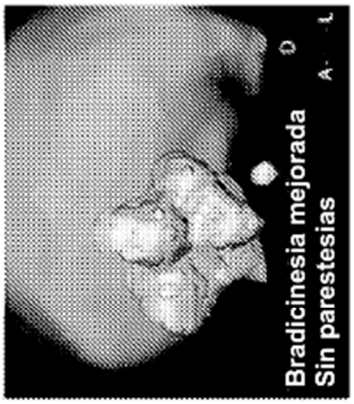


FIG. 17D

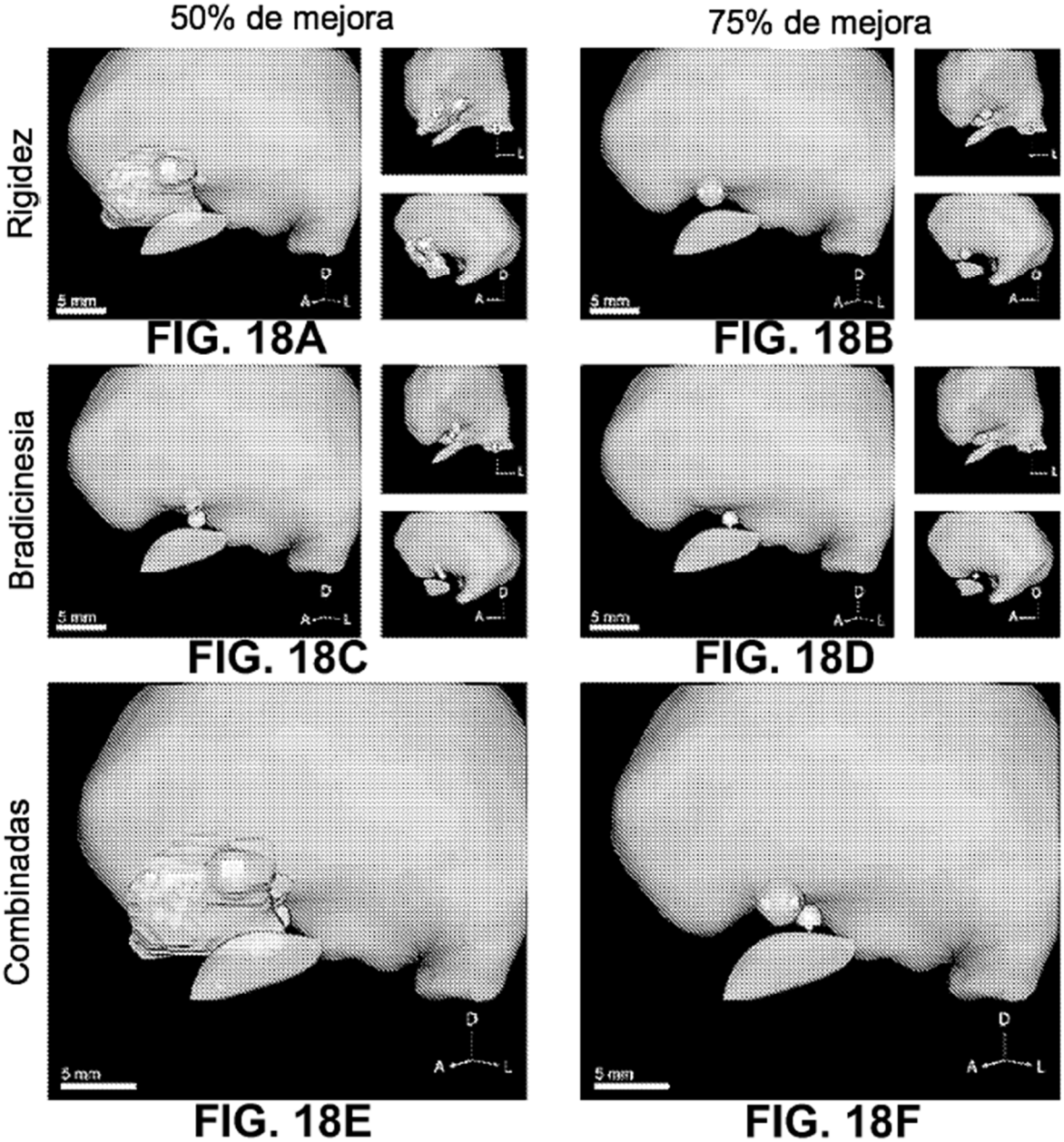


FIG. 18A

FIG. 18B

FIG. 18C

FIG. 18D

FIG. 18E

FIG. 18F

Paciente	Sexo	Síntomas primarios	Edad en la exposición	Años de postoperatorio	Hemisferio		Contacto 0	1	2	3	Número de VTA
1	M	bradicinesia, rigidez	49	1,9	Izquierdo	*Imp*	>2.000	>2.000	>2.000	1.676	
						V	0 a -4	0 a -4,5	0 a -4	0 a -4,5	33
					Derecho	*Imp*	1.559	1.315	1.468	1.321	
						V	0 a -2	0 a -2	0 a -2,5	0 a -2,5	18
2	M	paso, parálisis, bradicinesia	61	2,5	Derecho	*Imp*	>2.000	1.681	>2.000	997	
						V	0 a -2	0 a -3	0 a -4	0 a -4	13
3	M	temblor, congelación, equilibrio	63	4,1	Izquierdo	*Imp*	1.041	1.036	1.086	1.249	
						V	0 a -1	0 a -3	0 a -4	0 a -4	12
4	M	rigidez, bradicinesia	65	2,1	Izquierdo	*Imp*	906	984	890	871	
						V	0 a -5	0 a -5	0 a -6	0 a -5	21
5	M	rigidez, bradicinesia, temblor	59	0,5	Izquierdo	*Imp*	1.912	1.387	1.315	1.462	
						V	0 a -4	0 a -5	0 a -7	0 a -9	25
6	M	parálisis, diskinesia, temblor	72	1,1	Izquierdo	*Imp*	1.669	1.475	1.315	1.256	
						V	0 a -4,5	0 a -5	0 a -10	0 a -10	41
											163

FIG. 19

ES 2 741 828 T3

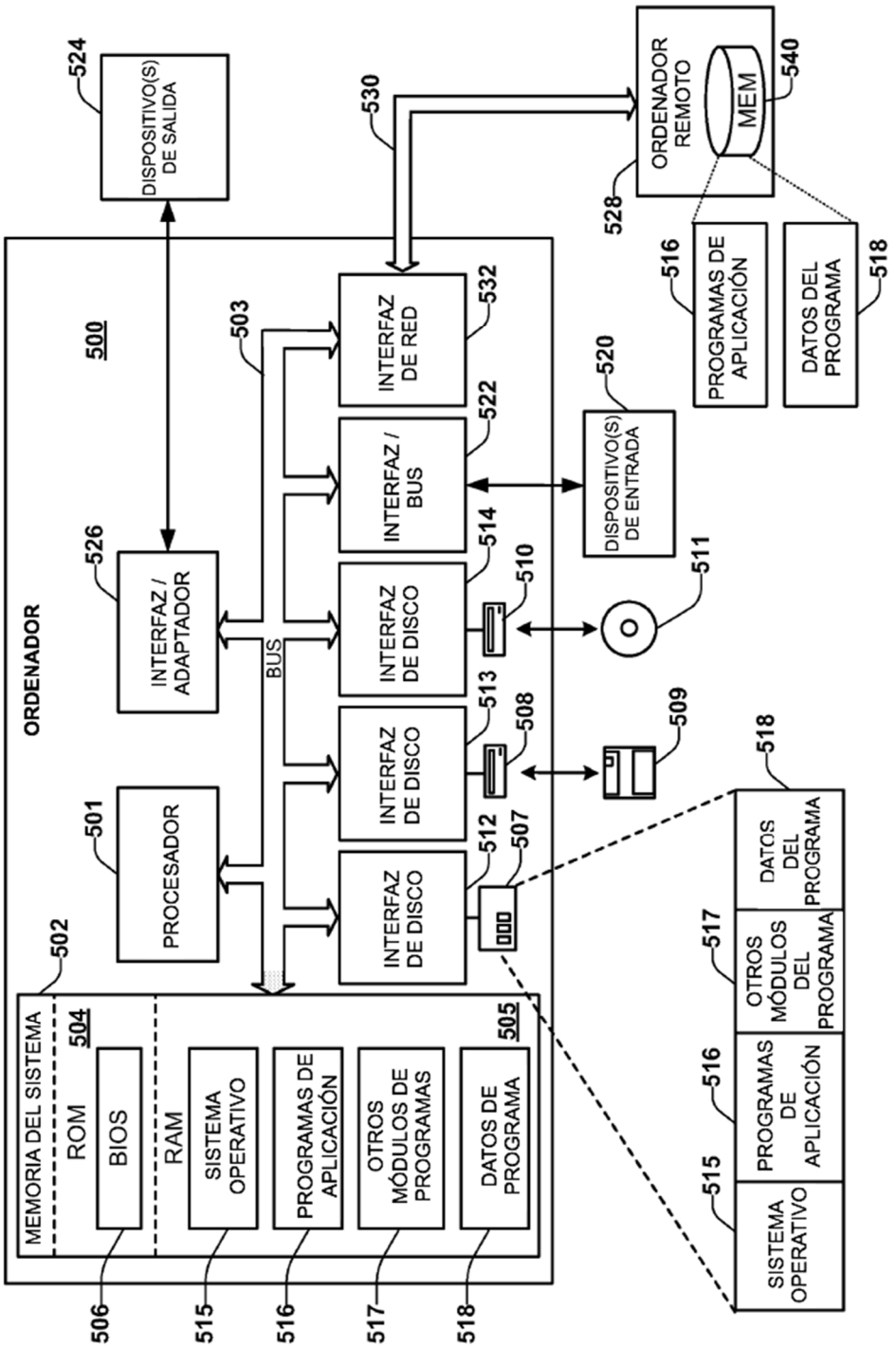

524
DISPOSITIVO(S) DE SALIDA
530
ORDENADOR REMOTO
MEM
540
528
516
PROGRAMAS DE APLICACIÓN
518
DATOS DEL PROGRAMA
500
503
INTERFAZ DE RED
532
520
522
INTERFAZ / BUS
DISPOSITIVO(S) DE ENTRADA
526
INTERFAZ / ADAPTADOR
514
INTERFAZ DE DISCO
510
511
BUS
513
INTERFAZ DE DISCO
508
509
ORDENADOR
501
PROCESADOR
512
INTERFAZ DE DISCO
507
502
MEMORIA DEL SISTEMA
504
ROM
BIOS
RAM
SISTEMA OPERATIVO
PROGRAMAS DE APLICACIÓN
OTROS MÓDULOS DE PROGRAMAS
505
DATOS DE PROGRAMA
506
515
516
517
518
518
DATOS DEL PROGRAMA
517
OTROS MÓDULOS DEL PROGRAMA
516
PROGRAMAS DE APLICACIÓN
515
SISTEMA OPERATIVO

FIG. 20