

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 726**

51 Int. Cl.:

A61N 1/05 (2006.01)

A61B 5/0476 (2006.01)

A61N 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2007 E 07759728 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 2026874**

54 Título: **Sistema de estimulación del nervio vago**

30 Prioridad:

29.03.2006 US 787680 P

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

23.06.2015

73 Titular/es:

**DIGNITY HEALTH (100.0%)
350 West Thomas Road
Phoenix, Arizona 85013, US**

72 Inventor/es:

CRAIG, ARTHUR D.

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 538 726 T3

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

Descripción

Sistema de estimulación del nervio vago

- 5 Antecedentes de la invención
- Campo de la invención
- 10 La presente invención se dirige generalmente a la neuroestimulación del nervio vago, y más particularmente a un aparato mejorado para la terapia de estimulación del nervio vago mediante el uso de la sincronización de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, los pulsos eléctricos modelados dentro de una ráfaga de pulsos, y la optimización basada en electroencefalograma ("EEG").
- 15 Descripción de la técnica relacionada
- La estimulación del nervio vago ("VNS") (por ejemplo, la VNS Therapy™ de Cyberonics, Inc.) es un método aprobado por la FDA para aliviar la epilepsia y la depresión resistentes al tratamiento.
- 20 La estimulación del nervio vago se desarrolló y aprobó inicialmente por la FDA para el tratamiento de la epilepsia con ataques parciales refractarios. Recientemente, se ha reportado que el uso de la VNS en pacientes humanos con epilepsia se asocia con una mejora en el estado de ánimo. Como consecuencia, la VNS se ha aprobado además como un tratamiento para la depresión refractaria (depresión resistente al tratamiento).
- 25 La VNS consiste típicamente en implantar un electrodo estimulador del nervio en el nervio vago izquierdo o derecho en el cuello. El electrodo se conecta a una unidad de control subcutánea similar a un marcapasos que genera una señal eléctrica estimuladora del nervio. Un estimulador del nervio vago ("estimulador VNS") es un ejemplo de un dispositivo de unidad de control implantable, del tamaño de un cronómetro, similar a un marcapasos, configurado para estimular eléctricamente el nervio vago que va al cerebro.
- 30 La VNS convencional se aplica generalmente cada 5 minutos en una ráfaga de 7 segundos a un minuto (véase la Figura 3A para una porción de una ráfaga ilustrativa) que incluye un tren de pulsos separados uniformemente que tienen una amplitud de corriente del pulso de aproximadamente 0.5 mA a aproximadamente 2.0 mA). Los pulsos se suministran de aproximadamente 20 Hz a aproximadamente 50 Hz. Cada uno de los pulsos puede tener un ancho de aproximadamente de 0.5 milisegundos. La VNS está aprobada actualmente para tratar los ataques epilépticos y la depresión cuando los medicamentos no han sido efectivos.
- 35 En consecuencia, existe una necesidad de un sistema para suministrar la estimulación eléctrica al nervio vago. Además, existe una necesidad de señales eléctricas mejoradas que incrementen la eficacia de la VNS.
- 40 El documento US 2005 0267542 publicado el 1 de diciembre de 2005 describe unas técnicas para aplicar, configurar, y coordinar la estimulación de las fibras nerviosas.
- Resumen de la invención
- 45 La invención incluye un sistema para tratar una condición médica al detectar una porción de la onda QRS de la señal cardíaca del paciente y después de detectar la porción de la onda QRS, suministrar una microrráfaga que comprende de 2 a 20 pulsos eléctricos al nervio vago del paciente. Cada una de las microrráfagas puede tener duración menor que aproximadamente 100 milisegundos. En modalidades particulares, los intervalos interpulso que separan los pulsos son de aproximadamente 3 milisegundos a aproximadamente 12 milisegundos. En modalidades alternativas, los intervalos interpulso son menores que aproximadamente 40 milisegundos. En varias modalidades, la suma de los intervalos interpulso es menor que aproximadamente 40 milisegundos, y en modalidades adicionales, menor que aproximadamente 60 milisegundos. El dispositivo incluye esperar un periodo de retardo predeterminado después de la detección de la porción de la onda QRS antes de generar la microrráfaga.
- 50
- 55 La invención incluye una señal eléctrica exógena suministrada al nervio vago de un paciente y adaptada para tratar una condición médica presente en el paciente mediante la mejora del potencial evocado vagal en el cerebro del paciente. La señal eléctrica exógena incluye una serie de microrráfagas que tienen cada una de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 pulsos eléctricos. En algunas modalidades, la señal eléctrica exógena incluye una serie de microrráfagas que cada una

tiene una duración menor que aproximadamente un segundo. La invención incluye además un dispositivo implantable configurado para aplicar la señal eléctrica exógena de la invención.

5 En modalidades adicionales, las microrráfagas de la señal eléctrica exógena pueden sincronizarse con la porción de la onda R del ciclo cardiaco del paciente. Cada una de las microrráfagas de la señal eléctrica exógena ocurren después de una porción de la onda R seleccionada. En varias modalidades, cada una de las microrráfagas ocurren menos de aproximadamente 1000 milisegundos después de la porción de la onda R seleccionada. Los pulsos de las microrráfagas pueden separarse para simular la actividad aferente endógena que ocurre en un momento particular en el ciclo cardiaco. Además, cada una de las microrráfagas puede retardarse con relación a la porción de la onda R seleccionada para simular la actividad aferente endógena que ocurre en un momento particular en el ciclo cardiaco. En varias modalidades, el retardo tiene una duración menor que aproximadamente 500 milisegundos. En modalidades adicionales, el retardo tiene una duración menor que aproximadamente 1000 milisegundos.

10 Cada una de las microrráfagas ocurre después de un intervalo R-R (es decir, la cantidad de tiempo entre dos porciones sucesivas de la onda R en la señal cardiaca) que tiene una duración que es más corta que la duración del intervalo R-R anterior. En modalidades adicionales, las microrráfagas se suministran al nervio vago después de que las porciones de la onda R que ocurren durante la inspiración, pero no después de las porciones de la onda R que ocurren durante la espiración.

15 Se proporciona un ejemplo de un método de adaptación de la señal eléctrica exógena para provocar un potencial evocado vagal deseado en una estructura seleccionada del cerebro asociada con una condición médica. El método incluye determinar un valor de un parámetro de la señal (por ejemplo, ancho de pulso, frecuencia de pulso, un intervalo interpulso entre dos de los pulsos de la microrráfaga, frecuencia de microrráfaga, un número de microrráfagas de la serie de microrráfagas, una duración de la señal eléctrica, un número de pulsos en las microrráfagas, etc.), generar una señal eléctrica que tiene una serie de microrráfagas de 2 a 20 pulsos eléctricos, cada uno de acuerdo con el parámetro de la señal, suministrar la señal eléctrica al nervio vago del paciente, analizar un EEG del cerebro del paciente creado durante el suministro de la señal eléctrica para determinar el potencial evocado vagal observado en la estructura seleccionada del cerebro, y modificar el valor del parámetro de la señal basado en el potencial evocado vagal observado en la estructura seleccionada del cerebro para modificar el potencial evocado vagal observado en la misma. En varias modalidades, la estructura seleccionada del cerebro incluye el tálamo, el cuerpo estriado, y/o la corteza insular.

20 Los ejemplos incluyen además un medio legible por computadora que tiene componentes ejecutables por computadora para detectar la porción de la onda QRS del ciclo cardiaco, generar una microrráfaga, y suministrar la microrráfaga al nervio vago de un paciente en respuesta a la detección de la porción de la onda QRS del ciclo cardiaco del paciente.

25 La invención incluye además las modalidades en donde el paciente inicia manualmente la generación y el suministro de la señal eléctrica exógena de la invención a su nervio vago.

30 La invención se define por la materia de la reivindicación 1.

Breve descripción de las varias vistas de los dibujos

35 La Figura 1 ilustra una porción de una traza de ECG localizada encima de una porción de una traza que ilustra una señal eléctrica exógena modelada en microrráfagas que se sincronizan con la porción de la onda QRS de la traza de ECG. Cada una de las microrráfagas comienza después de un periodo de retardo después de la porción de la onda QRS de la traza de ECG.

40 La Figura 2A ilustra un generador de señal eléctrica convencional que puede modificarse para suministrar una señal eléctrica exógena construida de acuerdo con la presente invención.

45 La Figura 2B es un diagrama en bloque que ilustra los diferentes componentes del generador de señal eléctrica de la Figura 2A.

50 La Figura 3A es una traza que ilustra una señal eléctrica exógena ilustrativa de la VNS convencional que tiene una serie de pulsos.

55 La Figura 3B es una traza del potencial medido en el tálamo de un mono mientras que una porción de la ráfaga de pulsos convencional de la Figura 3A se aplicaba al nervio vago del mono.

La Figura 3C es una traza que ilustra una modalidad ilustrativa de una señal eléctrica exógena construida de acuerdo con la presente invención.

La Figura 3D es una traza que ilustra el potencial promedio (después de 20 microrráfagas) medido en el tálamo del mono mientras que una ráfaga de pulsos que tenía microrráfagas de cuatro pulsos cada una se aplicaba al nervio vago. El

intervalo intermicrorráfaga era de aproximadamente 4 segundos y el intervalo interpulso era de aproximadamente 3 milisegundos.

La Figura 3E proporciona nueve trazas ilustrativas del potencial medido dentro del tálamo de un mono, mientras que varias señales eléctricas exógenas se aplicaban al nervio vago del mono. Cada una de las trazas ilustra el potencial promedio (después de 20 microrráfagas) medido en el tálamo del mono mientras que las señales eléctricas exógenas se aplicaban al nervio vago del mono. Cada una de las señales eléctricas exógenas incluía una serie de microrráfagas, que tenían cada una, un número seleccionado de pulsos. Los pulsos de las microrráfagas de las señales eléctricas exógenas de la fila superior tienen un intervalo interpulso de 3 milisegundos. Los pulsos de las microrráfagas de las señales eléctricas exógenas de la fila del medio tienen un intervalo interpulso de 6 milisegundos. Los pulsos de las microrráfagas de las señales eléctricas exógenas de la fila inferior tienen un intervalo interpulso de 9 milisegundos.

La Figura 3F proporciona tres trazas ilustrativas del potencial medido dentro del tálamo de un mono, mientras que varias señales eléctricas exógenas se aplicaban al nervio vago del mono. Cada una de las trazas ilustra el potencial promedio (después de 20 microrráfagas) medido en el tálamo del mono mientras que las señales eléctricas exógenas se aplicaban al nervio vago del mono. Todas las señales eléctricas exógenas incluían una serie de microrráfagas que tenían tres pulsos cada una. Los pulsos tenían un intervalo interpulso de 9 milisegundos. La señal eléctrica exógena usada para generar la traza de la izquierda incluía unas microrráfagas separadas por un intervalo intermicrorráfaga de aproximadamente 6 segundos. La señal eléctrica exógena usada para generar la traza del medio incluía unas microrráfagas separadas por un intervalo intermicrorráfaga de aproximadamente 2 segundos. La señal eléctrica exógena usada para generar la traza de la derecha incluía unas microrráfagas separadas por un intervalo intermicrorráfaga de aproximadamente 0.5 segundos.

La Figura 4A proporciona cuatro trazas ilustrativas del potencial medido dentro del tálamo de un mono, mientras que varias señales eléctricas exógenas se aplicaban al nervio vago del mono. Para todas las señales eléctricas exógenas, el intervalo intermicrorráfaga era de aproximadamente 4 segundos y el intervalo interpulso era de aproximadamente 3 milisegundos.

Una traza superior ilustra el potencial promedio (después de 20 pulsos) medido en el tálamo del mono mientras que una ráfaga de pulsos que tenía un serie de pulsos separados uniformemente se aplicaba al nervio vago del mono. La separación entre los pulsos era de aproximadamente 4 segundos.

Una segunda traza a partir de la parte superior representa el potencial promedio (después de 20 microrráfagas) medido en el tálamo del mono mientras que una ráfaga de pulsos que tenía microrráfagas de dos pulsos cada una se aplicaba al nervio vago.

Una tercera traza a partir de la parte superior representa el potencial promedio (después de 20 microrráfagas) medido en el tálamo del mono mientras que una ráfaga de pulsos que tenía microrráfagas de tres pulsos cada una se aplicaba al nervio vago.

La traza inferior representa el potencial promedio (después de 20 microrráfagas) medido en el tálamo del mono mientras que una ráfaga de pulsos que tenía microrráfagas de cuatro pulsos cada una se aplicaba al nervio vago.

La Figura 4B proporciona cinco trazas ilustrativas del potencial medido dentro del tálamo de un mono mientras que varias señales eléctricas exógenas que incluían microrráfagas con dos pulsos cada una, con las microrráfagas que se separaban por un intervalo intermicrorráfaga de aproximadamente 4 segundos, se aplicaban al nervio vago del mono. Cada una de las trazas ilustra el potencial promedio (después de 20 microrráfagas) medido en el tálamo del mono mientras que las señales eléctricas exógenas se aplicaban al nervio vago del mono.

El intervalo interpulso entre los pulsos de las microrráfagas de la señal eléctrica exógena era de aproximadamente 40 milisegundos en la traza superior.

El intervalo interpulso entre los pulsos de las microrráfagas de la señal eléctrica exógena era de aproximadamente 20 milisegundos en la segunda traza a partir de la parte superior.

El intervalo interpulso entre los pulsos de las microrráfagas de la señal eléctrica exógena era de aproximadamente 10 milisegundos en la tercera traza a partir de la parte superior.

El intervalo interpulso entre los pulsos de las microrráfagas de la señal eléctrica exógena era de aproximadamente 6.7 milisegundos en la cuarta traza a partir de la parte superior.

El intervalo interpulso entre los pulsos de las microrráfagas de la señal eléctrica exógena era de aproximadamente 3 milisegundos en la traza inferior.

5 La Figura 4C proporciona cinco trazas ilustrativas del potencial medido dentro de tálamo de un mono mientras que varias señales eléctricas exógenas que incluían microrráfagas con dos pulsos de cada una, con los pulsos de cada una de las microrráfagas que se separaban por una intervalo interpulso de aproximadamente 6.7 segundos, se aplicaban al nervio vago del mono. Cada una de las trazas ilustra el potencial promedio (después de 20 microrráfagas) medido en el tálamo del mono mientras que las señales eléctricas exógenas se aplicaban al nervio vago del mono.

10 El intervalo intermicrorráfaga entre las microrráfagas de la señal eléctrica exógena usada en la traza superior correspondió a las microrráfagas que ocurrían con una frecuencia de microrráfaga de aproximadamente 10 Hz.

15 El intervalo intermicrorráfaga entre las microrráfagas de la señal eléctrica exógena usada en la segunda traza a partir de la parte superior correspondió a las microrráfagas que ocurrían con una frecuencia de microrráfaga de aproximadamente 3 Hz.

El intervalo intermicrorráfaga entre las microrráfagas de la señal eléctrica exógena usada en la tercera traza a partir de la parte superior correspondió a las microrráfagas que ocurrían con una frecuencia de microrráfaga de aproximadamente 1 Hz.

20 El intervalo intermicrorráfaga entre las microrráfagas de la señal eléctrica exógena usada en la cuarta traza a partir de la parte superior correspondió a las microrráfagas que ocurrían con una frecuencia de microrráfaga de aproximadamente 0.3 Hz.

25 El intervalo intermicrorráfaga entre las microrráfagas de la señal eléctrica exógena usada en la traza inferior correspondió a las microrráfagas que ocurrían con una frecuencia de microrráfaga de aproximadamente 0.25 Hz.

La Figura 5 ilustra un sistema para usar un dispositivo de EEG convencional para optimizar una señal eléctrica exógena usada para la estimulación VNS de acuerdo con la presente descripción.

30 La Figura 6 proporciona un EEG ilustrativo que ilustra el potencial evocado vagal provocado por una señal eléctrica exógena construida de acuerdo con la presente invención.

La Figura 7 ilustra una modalidad ilustrativa de un dispositivo de programación y/o reprogramación del generador de señal eléctrica para su uso con el generador de señal eléctrica de las Figuras 2A-2B.

35 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona técnicas novedosas, solas o en combinación, para mejorar la eficacia de la VNS usada en el tratamiento de una variedad de condiciones médicas, que incluyen trastornos del sistema nervioso, tales como la epilepsia y la depresión. La siguiente descripción describe varias modalidades de un método novedoso y su aparato asociado para mejorar las terapias de VNS. De acuerdo con la presente descripción, estas técnicas novedosas son particularmente útiles para tratar la epilepsia y la depresión. Sin embargo, se prevé que estas mismas técnicas novedosas pueden usarse para tratar una variedad de trastornos y condiciones que incluyen una relación fisiológica con el sistema nervioso, tales como trastornos neuropsiquiátricos, trastornos alimentarios/obesidad, lesión cerebral traumática/coma, trastornos de adicción, demencia, trastornos del sueño, dolor, migraña, trastornos endocrinos/pancreáticos (que incluyen pero no se limitan a la diabetes), trastornos de la motilidad, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva/crecimiento capilar cardíaco, trastornos auditivos, angina, síncope, trastornos de las cuerdas vocales, trastornos de la tiroides, trastornos pulmonares, y trastornos endocrinos reproductivos (que incluyen la infertilidad). Por lo tanto, basado en la relación con el sistema nervioso mencionada anteriormente, estos trastornos y condiciones, que incluyen la epilepsia y la depresión, se refieren colectivamente en la presente como trastornos del sistema nervioso, aun si no se describen convencionalmente como tal.

55 Una de las técnicas novedosas incluye sincronizar las porciones de una señal eléctrica exógena con la actividad aferente endógena del nervio vago, principalmente la actividad aferente endógena procedente de los receptores en el corazón y los pulmones. La estimulación del nervio vago en sincronía con los ritmos vagales endógenos, particularmente con el ciclo cardíaco y la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV), mejora la eficacia terapéutica de la VNS.

En la técnica anterior, la señal eléctrica exógena aplicada al nervio vago durante la VNS convencional se refiere

frecuentemente como una ráfaga de pulsos. La ráfaga de pulsos incluye típicamente una serie de pulsos sustancialmente idénticos separados uniformemente, es decir, un simple tren de pulsos. La VNS aplicada para tratar trastornos del sistema nervioso puede incluir múltiples ráfagas de pulsos separadas por un retardo interráfaga.

5 Una ráfaga individual de pulsos puede iniciarse de forma automática o manual. En muchos dispositivos de la técnica anterior, una ráfaga de pulsos puede iniciarse por la detección de un evento médico tal como un ataque, o puede iniciarse manualmente por el usuario o por un profesional médico. Alternativamente, las ráfagas de pulsos pueden ocurrir a intervalos regulares separadas por un retardo interráfaga predeterminado. Típicamente, el retardo interráfaga es de aproximadamente cinco minutos, 30 minutos, ó 60 minutos.

10 Los pulsos de las ráfagas de pulsos de la VNS convencional se aplican de forma asíncrona, es decir, asíncrona tanto con el ciclo cardiaco como con el ciclo pulmonar. Como se mencionó anteriormente, la VNS convencional se aplica generalmente cada 5 minutos en una ráfaga de 7 segundos a un minuto (véase la Figura 3A para una porción de una ráfaga ilustrativa) de pulsos separados uniformemente que tienen una amplitud de corriente del pulso de aproximadamente 0.5 mA a aproximadamente 2.0 mA. Los pulsos se suministran de aproximadamente 20 Hz a aproximadamente 50 Hz. Cada uno de los pulsos puede tener un ancho de aproximadamente de 0.5 milisegundos. Aunque generalmente se usan los pulsos monofásicos, pueden usarse además los pulsos bifásicos. Como se usa en la presente, el término "pulsos" se refiere tanto a los pulsos monofásicos como a los pulsos bifásicos.

20 En la presente invención, los pulsos dentro de una ráfaga de pulsos se modelan o de cualquier otra manera se organizan para mejorar y/u optimizar la estimulación del nervio vago y/o las estructuras del cerebro en comunicación con el mismo. La actividad aferente endógena natural en los nervios vagos izquierdo y derecho ocurre predominantemente inmediatamente después de cada contracción cardiaca y durante cada inspiración. Además, la sincronización de la actividad aferente endógena en los nervios vagos izquierdo y derecho varía con la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria, y el estado emocional. Sin embargo, debido a que los nervios vagos izquierdo y derecho inervan diferentes porciones del corazón, la sincronización de la actividad aferente en el nervio vago izquierdo puede diferir de la sincronización de la actividad aferente en el nervio vago derecho. En consecuencia, el modelado de la ráfaga de pulsos puede ser diferente para los nervios vago derecho e izquierdo. Como se aprecia por los expertos en la técnica, la ráfaga de pulsos se aplica generalmente al nervio vago izquierdo debido a que los estimuladores VNS implantados en el lado derecho que aplican una ráfaga de pulsos al nervio vago derecho se asocian con un incremento en la mortalidad de los pacientes. Como se usa en la presente, el término "nervio vago" puede referirse tanto al nervio vago izquierdo como al nervio vago derecho.

35 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, una señal eléctrica exógena novedosa se aplica al nervio vago. La señal eléctrica exógena novedosa se configura para aumentar la actividad aferente endógena natural en el nervio vago al sincronizar los pulsos dentro de una ráfaga de pulsos de una manera mejorada y más efectiva. En modalidades particulares, como se describirá en detalle más adelante, los pulsos dentro de la ráfaga de pulsos pueden organizarse en subráfagas o microrráfagas (cada una que tiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 pulsos) que se sincronizan con la actividad aferente endógena en el nervio vago para aumentar la actividad aferente endógena en el mismo.

40 Con referencia a la Figura 1, se proporciona una traza 100 de una porción de una modalidad ilustrativa de la señal eléctrica exógena novedosa. Localizado encima de la traza 100 en la Figura 1, se proporciona una traza ilustrativa de electrocardiograma (ECG) 120 que representa la actividad cardiaca detectada por un electrocardiógrafo (no mostrado). La señal eléctrica exógena novedosa incluye una ráfaga de pulsos 130 organizada en una serie de microrráfagas 170. Cada una de las microrráfagas 170 se sincroniza con una porción del ciclo cardiaco representado en la traza de ECG 120. Particularmente, cada una de las microrráfagas 170 se sincroniza con la porción de la onda QRS 174 de la traza de ECG 120, de manera que la actividad aferente vagal endógena relacionada con el corazón y relacionada con la respiración se aumenta por las microrráfagas 170 de la señal eléctrica exógena.

50 Como se ilustra en la Figura 1, cada una de las microrráfagas 170 puede iniciarse por una porción de la onda R 176 de la porción de la onda QRS 174. Sin limitarse por la teoría, se cree que al sincronizar la aplicación de las microrráfagas 170 de la señal eléctrica exógena al nervio vago con la detección de la porción de la onda R 176 del ciclo cardiaco del paciente se puede incrementar la eficacia de la terapia de VNS al arrastrar la señal eléctrica exógena con la facilitación cíclica endógena de las vías aferentes vagales centrales. Cada una de las microrráfagas 170 comienza después del transcurso de un periodo de retardo, que comprende un periodo de tiempo variable que puede estar en el intervalo, por ejemplo, de aproximadamente 10 milisegundos a aproximadamente 1000 milisegundos después de la detección de la porción de la onda R 176. En varias modalidades, el periodo de retardo puede ser menor que aproximadamente 10 milisegundos. Además, en algunas modalidades, el periodo de retardo puede ser de aproximadamente 10 milisegundos a aproximadamente 500 milisegundos o de aproximadamente 10 milisegundos a aproximadamente 800 milisegundos. En modalidades adicionales, el periodo de

retardo es menor que 1000 milisegundos. En otras modalidades, el periodo de retardo puede omitirse. Cada uno de los periodos de retardo puede comprender una duración predeterminada, tal como aproximadamente 10 milisegundos, o puede comprender una duración de tiempo aleatoria dentro de una duración de tiempo predeterminada mínima y máxima, por ejemplo, una duración de tiempo aleatoria de aproximadamente 10 milisegundos a aproximadamente 1000 milisegundos. Además, como se describirá más adelante, la duración del periodo de retardo que antecede a cada microrráfaga 170 puede determinarse empíricamente.

Por ejemplo, la microrráfaga 170 de la izquierda (la primera) comienza después de un periodo de retardo "D1", la siguiente (o la segunda) microrráfaga 170 comienza después de un periodo de retardo "D2", y la tercera microrráfaga 170 comienza después de un periodo de retardo "D3". El periodo de retardo "D1" puede ser más corto que el periodo de retardo "D2" y "D3". Además, el periodo de retardo "D2" puede ser más corto que el periodo de retardo "D3". En modalidades alternativas, los periodos de retardo "D1", "D2" y "D3" pueden ser sustancialmente idénticos. En modalidades adicionales, el periodo de retardo "D1", puede ser mayor que el periodo de retardo "D2", que puede ser mayor que el periodo de retardo "D3". Las modalidades en donde cada uno de los periodos de retardo "D1", "D2", y "D3" se selecciona aleatoriamente dentro de un intervalo especificado de valores de retardo o se determina empíricamente, también están dentro del alcance de la presente invención. Como se apreciará por los expertos en la técnica, aún otras modalidades de la presente invención pueden incluir una variedad de combinaciones del periodo de retardo que pueden identificarse e implementarse mediante una experimentación de rutina. Cada una de estas se considera que están dentro del alcance de la presente invención. Aunque se han descrito tres periodos de retardo con respecto a la Figura 1, es evidente para los expertos que un periodo de retardo puede anteceder a cada microrráfaga de una ráfaga de pulsos y la duración del periodo de retardo puede determinarse empíricamente o aleatoriamente.

En varias modalidades, la sincronización de la señal eléctrica exógena comprende además no proporcionar pulsos durante unas porciones seleccionadas del ciclo cardiaco, tales como los periodos en la mitad opuesta de los ciclos de trabajo cardiaco y respiratorio, cuando las vías centrales se inhiben. Una vez más, sin limitarse por la teoría, se cree que los pulsos aplicados al nervio vago durante la mitad opuesta de los ciclos de trabajo cardiaco y respiratorio son menos efectivos debido a que las señales endógenas en esta parte de los ciclos cardiaco y/o respiratorio son menos significativas, en términos de su contenido de información, para modular esas porciones del cerebro relevantes para los mecanismos de homeostasis implicados en las condiciones médicas tales como la epilepsia y la depresión. Por lo tanto, al menos una porción de la señal eléctrica exógena asincrónica suministrada por los algoritmos de estimulación actuales, tales como la VNS convencional, puede ser terapéuticamente irrelevante.

Debido a que la señal eléctrica exógena se suministra típicamente por un dispositivo implantado alimentado por una batería, el suministro de señales irrelevantes puede provocar el consumo innecesario de la batería. Además, la ráfaga de pulsos provoca a veces que las cuerdas vocales del paciente se contraigan provocando que su voz se vuelva ronca, lo cual es incómodo y hace difícil el hablar. A veces, la ráfaga de pulsos provoca dolor en el cuello y puede provocar problemas cardiacos. Por lo tanto, al reducir el número de pulsos se puede contribuir a la comodidad y/o la seguridad del paciente.

La sincronización de las microrráfagas 170 de la señal eléctrica exógena con cada porción individual de la onda QRS 174 también sigue la variabilidad natural en la actividad aferente vagal que ocurre durante la respiración y los cambios emocionales. Esta variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV) es una función de la respiración y del tono simpático vagal eferente. Durante la inspiración, la frecuencia cardiaca se acelera y durante la espiración se desacelera. Por lo tanto, un intervalo R-R (es decir, el tiempo que transcurre entre las porciones sucesivas de la onda R 176) que aparece en el ECG es más corto durante la inspiración y más largo durante la espiración, lo que produce la HRV. La HRV se conoce además como arritmia sinusal respiratoria. Además, está bien establecido que una mayor HRV se asocia con una mayor salud física, que incluye una mayor función inmune, un menor riesgo de arritmia cardiaca, y un mejor estado de ánimo, que una menor HRV.

La HRV se incrementa considerablemente durante la meditación, y la HRV se incrementa fácilmente mediante la respiración lenta, controlada. La sincronización de las microrráfagas 170 de la señal eléctrica exógena con cada porción de la onda QRS 174 del ciclo cardiaco utiliza y acentúa la asociación positiva de la HRV con la salud corporal en general. Además, la misma ayuda a asegurar que las microrráfagas 170 de la señal eléctrica exógena se sincronicen con las variaciones en el ciclo cardiaco. En consecuencia, puede ser beneficioso para el paciente comenzar la respiración controlada durante la ráfaga de pulsos. Además, se puede mejorar la eficacia de la señal eléctrica exógena si la ráfaga de pulsos se inicia mientras el paciente está realizando una respiración controlada.

Con referencia a las Figuras 2A-2B, un generador de señal eléctrica 200 adecuado, tal como un estimulador VNS, conocido en la técnica, tiene uno o más electrodos 220A y 220B acoplados al nervio vago para suministrar los pulsos eléctricos al mismo. En las modalidades en donde las microrráfagas de la señal eléctrica exógena se sincronizan con el ciclo cardiaco,

opcionalmente, el generador de señal eléctrica 200 tiene la capacidad de detectar las señales cardíacas y producir una traza de ECG con el fin de evitar el suministro de la VNS convencional en caso de un paro cardíaco. En otras palabras, el generador de señal eléctrica 200 adecuado para su uso con la presente invención puede incluir uno o más sensores, tales como los electrodos sensores 210A y 210B posicionados para detectar las señales eléctricas cardíacas, y la capacidad incorporada de analizar esas señales. Particularmente, el generador de señal eléctrica 200 puede ser capaz de identificar la porción de la onda R de la señal cardíaca. En modalidades alternativas, el(los) sensor(es) puede(n) incluir un dispositivo acústico configurado para detectar el ciclo cardíaco.

En las modalidades en donde las microrráfagas de la señal eléctrica exógena se sincronizan con el ciclo cardíaco, el generador de señal eléctrica 200 puede modificarse o programarse para suministrar la señal eléctrica exógena novedosa. Las modificaciones incluyen reemplazar un sistema de estimulación más común a lazo abierto o sin retroalimentación con un sistema de retroalimentación que utiliza uno o más electrodos sensores 210A y 210B para detectar la porción de la onda QRS 174 de la traza de ECG 120 (véase la Figura 1). La modificación del generador de señal eléctrica 200 se efectúa mediante la programación del generador de señal eléctrica 200 para iniciar una microrráfaga 170 después del transcurso del periodo de retardo, tal como el periodo de retardo "D1", el periodo de retardo "D2", o el periodo de retardo "D3", después de la detección de la porción de la onda QRS 174. Nuevamente, aunque se han descrito tres periodos de retardo ilustrativos, un periodo de retardo puede anteceder a cada microrráfaga y tales modalidades están dentro del alcance de la presente invención. Además, las modalidades en donde ningún periodo de retardo antecede a una microrráfaga están también dentro de alcance de la presente invención. Como es evidente para los expertos en la técnica, las modalidades del generador de señal eléctrica 200 que tiene el sistema de retroalimentación para detectar la porción de la onda QRS 174 sin modificación también están dentro del alcance de la presente invención.

La Figura 2B es un diagrama en bloque de los diferentes componentes del generador de señal eléctrica 200. El generador de señal eléctrica 200 puede incluir una unidad central de procesamiento programable (CPU) 230 que puede implementarse mediante cualquier tecnología conocida, tal como un microprocesador, un microcontrolador, un circuito integrado de aplicación específica (ASIC), un procesador de señal digital (DSP), o similares. La CPU 230 puede integrarse en un circuito eléctrico, tal como una placa de circuito convencional, que suministra energía a la CPU 230. La CPU 230 puede incluir una memoria interna o la memoria 240 puede acoplarse a la misma. La memoria 240 es un medio legible por computadora que incluye las instrucciones o los componentes ejecutables por computadora que se ejecutan por la CPU 230. La memoria 240 puede acoplarse a la CPU 230 mediante un bus interno 250.

La memoria 240 puede comprender una memoria de acceso aleatorio (RAM) y una memoria de sólo lectura (ROM). La memoria 240 contiene las instrucciones y los datos que controlan la operación de la CPU 230. La memoria 240 puede incluir además un sistema básico de entrada/salida (BIOS), que contiene las rutinas básicas que ayudan a transferir la información entre los elementos dentro del generador de señal eléctrica 200. La presente invención no se limita por el(los) componente(s) de hardware específico(s) usado(s) para implementar los componentes de la CPU 230 o la memoria 240 del generador de señal eléctrica 200.

El generador de señal eléctrica 200 puede incluir además una interfaz de dispositivo externo 260 que le permite al usuario o a un profesional médico introducir los comandos de control, tales como un comando que inicie el suministro de la señal eléctrica exógena novedosa, los comandos que proporcionan las nuevas instrucciones a ejecutarse por la CPU 230, los comandos que cambian los parámetros relacionados con la señal eléctrica exógena novedosa suministrada por el generador de señal eléctrica 200, y similares, en el generador de señal eléctrica 200. La interfaz de dispositivo externo 260 puede incluir un dispositivo inalámbrico de entrada de usuario. La interfaz de dispositivo externo 260 puede incluir una antena (no mostrada) para recibir una señal de comando, tal como una señal de radiofrecuencia (RF), desde un dispositivo inalámbrico de entrada de usuario, tal como un vara de programación controlada por computadora 800 (véase la Figura 7). El generador de señal eléctrica 200 puede incluir además los componentes de software para interpretar la señal de comando y ejecutar los comandos de control incluidos en la señal de comando. Estos componentes de software pueden almacenarse en la memoria 240.

El generador de señal eléctrica 200 incluye una interfaz de señal cardíaca 212 acoplada a los electrodos sensores 210A y 210B para recibir las señales eléctricas cardíacas. La interfaz de señal cardíaca 212 puede incluir cualquier interfaz eléctrica estándar conocida en la técnica para conectar un cable portador de señal a una placa de circuito convencional, así como también cualquiera de los componentes capaces de comunicar una señal de bajo voltaje variante en el tiempo recibida desde los electrodos sensores 210A y 210B a través de un bus interno 214 hacia la CPU 230. La interfaz de señal cardíaca 212 puede incluir componentes de hardware tales como una memoria, así como también componentes estándares de procesamiento de señales tales como un convertidor analógico a digital, amplificadores, filtros, y similares.

5 El generador de señal eléctrica 200 incluye una interfaz de señal eléctrica exógena 222 acoplada a los electrodos 220A y 220B para suministrar la señal eléctrica exógena al nervio vago. La interfaz de señal eléctrica exógena 222 puede incluir cualquier interfaz eléctrica estándar conocida en la técnica para conectar un cable portador de señal a una placa de circuito convencional, así como también cualquiera de los componentes capaces de comunicar una señal de bajo voltaje variante en el tiempo generada por la CPU 230 o un dispositivo generador de señal controlado por la CPU 230 hacia los electrodos 220A y 220B a través de un bus interno 252. La interfaz de señal eléctrica exógena 222 puede incluir componentes de hardware tales como una memoria, así como también componentes estándares de procesamiento de señales tales como un convertidor digital a analógico, amplificadores, filtros, y similares.

10 Los diferentes componentes del generador de señal eléctrica 200 pueden acoplarse entre sí mediante los buses internos 214, 250, 252, y 254. Cada uno de los buses internos 214, 250, 252, y 254 puede construirse usando un bus de datos, un bus de control, un bus de alimentación, un bus I/O, y similares.

15 El generador de señal eléctrica 200 puede incluir las instrucciones 280 ejecutables por la CPU 230 para procesar y/o analizar las señales eléctricas cardíacas recibidas por los electrodos sensores 210A y 210B. Adicionalmente, el generador de señal eléctrica 200 puede incluir las instrucciones 280 ejecutables por la CPU 230 para generar una señal eléctrica exógena suministrada al nervio vago por los electrodos 220A y 220B. Estas instrucciones pueden incluir los componentes de software legibles por computadora o módulos almacenados en la memoria 240. Las instrucciones 280 pueden incluir un módulo de monitorización de señal cardíaca 282 que genera una traza tradicional de ECG a partir de las señales eléctricas cardíacas. El módulo de monitorización de señal cardíaca 282 puede registrar la traza de ECG en la memoria 240.

25 Como se apreciará por los expertos en la técnica, generar una traza de ECG a partir de una señal eléctrica cardíaca analógica puede requerir componentes de hardware digitales o analógicos, tales como un convertidor analógico a digital, amplificadores, filtros, y similares, y tales modalidades están dentro del alcance de la presente invención. En una modalidad, algunos o todos estos componentes pueden incluirse en la interfaz de señal cardíaca 212. En una modalidad alternativa, algunos o todos estos componentes pueden implementarse mediante instrucciones del software incluidas en el módulo de monitorización de señal cardíaca 282. El módulo de monitorización de señal cardíaca 282 puede incluir cualquier método conocido en la técnica para generar una traza de ECG a partir de una señal de bajo voltaje variante en el tiempo.

30 Como se mencionó anteriormente, el generador de señal eléctrica 200 sin modificar monitoriza las señales eléctricas cardíacas con el fin de detectar un paro cardíaco. El módulo de monitorización de señal cardíaca 282 puede modificarse para incluir las instrucciones para detectar o identificar la porción de la onda R de la traza de ECG. La porción de la onda R de la traza de ECG puede detectarse usando cualquier método conocido en la técnica. Aunque el generador de señal eléctrica 200 se ha descrito como que tiene el módulo de monitorización de señal cardíaca 282, las modalidades en las cuales la funcionalidad del módulo de monitorización de señal cardíaca 282 se ejecuta por más de un componente de software están dentro del alcance de la presente invención.

40 El generador de señal eléctrica 200 sin modificar genera la señal eléctrica exógena usada por la VNS convencional. Las instrucciones 280 incluyen un módulo de generación de señal 284 para instruirle a la CPU 230 cómo y cuándo generar la señal eléctrica exógena de la VNS convencional y suministrarla al nervio vago a través de los electrodos 220A y 220B. El módulo de generación de señal 284 puede modificarse para generar la señal eléctrica exógena novedosa de la invención. Específicamente, el módulo de generación de señal 284 puede modificarse para incluir las instrucciones que dirigen la CPU 230 para sincronizar las microrráfagas de la señal eléctrica exógena con la porción de la onda R de la traza de ECG. El módulo de generación de señal 284 puede determinar los valores de los diferentes parámetros usados para definir la señal eléctrica exógena novedosa basado en la simulación de la actividad aferente endógena del nervio vago, como se describe en la presente. Alternativamente, los valores de los diferentes parámetros pueden almacenarse en la memoria 240 y usarse por el módulo de generación de señal 284 para generar la señal eléctrica exógena novedosa. Los diferentes parámetros pueden introducirse en la memoria 240 mediante la interfaz de dispositivo externo 260 que le permite al usuario o al profesional médico ingresar los comandos de control, que incluyen los comandos que cambian los parámetros relacionados con la señal eléctrica exógena novedosa suministrada por el generador de señal eléctrica 200, y similares, en el generador de señal eléctrica 200.

50 Aunque el generador de señal eléctrica 200 se ha descrito como que tiene el módulo de generación de señal 284, las modalidades en las cuales la funcionalidad del módulo de generación de señal 284 se ejecuta por más de un componente de software están dentro del alcance de la presente invención.

Los ejemplos de generadores de señal eléctrica adecuados para su uso con la presente invención incluyen un estimulador

VNS modelo 103 (referido formalmente como Gen39) producido por Cyberonics, Inc. (Houston, TX), un estimulador VNS modelo 104 producido también por Cyberonics, Inc., y similares. El registro analógico y la capacidad de reconocimiento del ECG de estos estimuladores VNS permiten que su procesador incorporado se programe para producir ráfagas de pulsos de estimulación vagal que tienen los parámetros deseados en periodos de retardo variables después de la detección de la onda R del ECG. Los periodos de retardo pueden comprender una duración predeterminada, programable, tal como aproximadamente 10 milisegundos, o pueden comprender una duración de tiempo aleatoria dentro de una duración de tiempo predeterminada programable mínima y máxima, por ejemplo, una duración de tiempo aleatoria de aproximadamente 10 milisegundos a aproximadamente 1000 milisegundos. La(s) duración(es) predeterminada(s), programable(s) del(de los) periodo(s) de retardo puede(n) determinarse empíricamente usando los métodos descritos más adelante.

Aunque anteriormente se describió una modalidad relativamente sofisticada del generador de señal eléctrica 200, los expertos apreciarán que dispositivos más simples, tales como un dispositivo configurado para suministrar la señal eléctrica exógena de forma asíncrona (es decir, una señal eléctrica exógena que tiene microrráfagas que no se sincronizan con el ciclo cardiaco) también están dentro del alcance de la presente invención. El generador de señal eléctrica 200 puede proporcionar una señal eléctrica exógena asíncrona que tiene microrráfagas espaciadas a intervalos regulares o variables. Por ejemplo, las microrráfagas pueden ocurrir al menos cada 100 milisegundos o a la frecuencia de microrráfaga de aproximadamente 0.25 Hz a aproximadamente 10 Hz. Los pulsos dentro de las microrráfagas pueden espaciarse a intervalos regulares o variables. Además, las modalidades menos sofisticadas del generador de señal eléctrica 200 incluyen generadores de señal eléctrica que se preprograman con los parámetros de la señal eléctrica exógena (por ejemplo, ancho de pulso, frecuencia de pulso, intervalo(s) interpulso, frecuencia de microrráfaga, número de pulsos en las microrráfagas, etc.) antes de la implementación y pueden retener esos valores de los parámetros preprogramados durante toda la vida funcional del generador de señal eléctrica. Alternativamente, los generadores de señal eléctrica configurados para generar una señal eléctrica exógena asíncrona pueden ser programables después de la implementación. Por ejemplo, la vara de programación controlada por computadora 800 (véase la Figura 7) puede usarse en la manera descrita anteriormente para programar dichos generadores de señal eléctrica. Como es fácilmente evidente para los expertos, la presente invención no se limita por el generador de señal eléctrica particular usado para generar la señal eléctrica exógena de la invención.

En un aspecto, las microrráfagas de la señal eléctrica exógena pueden suministrarse después de cada onda R detectada que ocurre dentro de un periodo de ráfaga de pulsos predeterminado, es decir, el periodo de tiempo durante el cual se genera la señal eléctrica exógena. En otra modalidad, las microrráfagas pueden aplicarse al nervio vago sólo durante la fase inspiratoria. Esto puede implementarse mediante la programación del generador de señal eléctrica 200 para aplicar una microrráfaga sólo en los intervalos R-R de acortamiento durante la HRV, es decir, sólo en una onda R que tiene un intervalo R-R menor que el intervalo R-R precedente, o menor que una media móvil durante varios intervalos R-R, por ejemplo, menor que una media móvil de 5 ó 10 intervalos R-R. En modalidades adicionales, el generador de señal eléctrica 200 puede incluir un sensor, tal como un extensómetro o un dispositivo acústico, que detecta varios parámetros biométricos tales como los latidos del corazón y el ciclo respiratorio. Por ejemplo, puede usarse un extensómetro para determinar la inspiración que está ocurriendo al identificar cuándo el pecho se está expandiendo. La invención no se limita por el método usado para determinar la inspiración que está ocurriendo, el intervalo R-R, y/o si los intervalos R-R se están acortando con el fin de determinar la inspiración que está ocurriendo.

Los parámetros de sincronización que definen cómo las microrráfagas de la señal eléctrica exógena se sincronizan con el ciclo cardiaco para la máxima eficacia terapéutica pueden determinarse empíricamente, y de acuerdo con las modalidades particulares, se optimizan de forma individual para cada paciente (como se describe más adelante). En modalidades alternativas, los pacientes pueden realizar la respiración controlada, por ejemplo, tomando aire a una frecuencia de aproximadamente 0.1 Hz, durante los periodos en los que la señal eléctrica exógena se está suministrando al nervio vago, para facilitar o incrementar la cantidad de HRV.

En modalidades adicionales, los diferentes parámetros de la señal eléctrica exógena sincronizada con el ciclo cardiaco pueden variarse, que incluyen, sin limitarse a, la duración de la ráfaga de pulsos, el(los) periodo(s) de retardo que sigue(n) la detección de la onda R, el número de pulsos que comprende una microrráfaga, el intervalo interpulso (es decir, la cantidad de tiempo que separa un pulso de un pulso adyacente), y el intervalo intermicrorráfaga (es decir, la cantidad de tiempo entre microrráfagas sucesivas). Además, estos parámetros pueden asociarse selectivamente con ondas R particulares del ciclo respiratorio, dependiendo de la longitud de cada intervalo R-R precedente. En varias modalidades, estos parámetros se optimizan empíricamente para cada paciente.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para proporcionar una señal eléctrica exógena capaz de inducir un potencial evocado vagal (VEP) mucho mayor que el inducido por la VNS convencional. La señal eléctrica

exógena proporcionada al nervio vago comprende una ráfaga de pulsos que incluye una serie de microrráfagas. Como se describió anteriormente el intervalo intermicrorráfaga puede determinarse mediante el ciclo cardiaco.

5 Un ejemplo de una porción de una ráfaga de pulsos 300 usada en la VNS convencional puede observarse en la Figura 3A. La ráfaga de pulsos 300 incluye una pluralidad de pulsos separados uniformemente 302 que ocurren aproximadamente cada 20 milisegundos a aproximadamente 50 milisegundos, es decir, que ocurren a una frecuencia de aproximadamente 20 Hz a aproximadamente 50 Hz. Una ráfaga de pulsos convencional, tal como la ráfaga de pulsos 300 puede tener una duración de la ráfaga de pulsos de aproximadamente 7 segundos a aproximadamente 60 segundos (lo que resulta en una ráfaga de pulsos que tiene de aproximadamente 140 a aproximadamente 3000 pulsos o más). Cada pulso 302 puede tener un ancho o duración de aproximadamente 50 microsegundos a aproximadamente 1000 microsegundos (μ s) y una corriente de pulso de aproximadamente 0.1 mA a aproximadamente 8 mA.

10 La ráfaga de pulsos 300 puede separarse de una ráfaga de pulsos idéntica a la ráfaga de pulsos 300 por un intervalo interráfaga de aproximadamente 5 min. A veces, se usa un intervalo interráfaga de aproximadamente 30 min o aproximadamente 60 min. En implementaciones adicionales, la ráfaga de pulsos 300 se inicia por la aparición de un evento médico, tal como un ataque, o se inicia por el usuario o un profesional médico. En tales modalidades, el intervalo interráfaga varía.

15 La Figura 3B proporciona una traza 304 del potencial medido en el tálamo del mono mientras que la ráfaga de pulsos convencional 300 (véase la Figura 3A) de pulsos espaciados uniformemente 302 que tenían un intervalo interpulso de 4 segundos se aplicaba al nervio vago. La traza 304 muestra el potencial dentro del tálamo inmediatamente después de que cada uno de los pulsos 302 se suministra al nervio vago. Un VEP 305 incrementado ocurre después del primer pulso 302. Sin embargo, como se ilustra en la Figura 3B, poco o ningún VEP incrementado se observa después de los pulsos sucesivos 302 en la serie. El potencial promedio dentro del tálamo, observado durante 20 pulsos se proporciona por una traza superior 320 en la Figura 4A. El VEP es la diferencia entre un potencial promedio mínimo en la traza 320 observado después de una porción de pulso promediado 303 de la traza 320 y un potencial promedio máximo en la traza 320 observado después de la porción de pulso promediado 303 de la traza 320. Sin embargo, como se ilustra en la traza 320, los potenciales mínimo y máximo no son claramente identificables.

20 Con referencia a la Figura 3C, se proporciona una porción de una ráfaga de pulsos 400 de la señal eléctrica exógena construida de acuerdo con la presente invención. Como es evidente para los expertos, a diferencia de los pulsos espaciados uniformemente 302 de la ráfaga de pulsos 300, los pulsos 402 y 404 de la ráfaga de pulsos 400 se modelan o estructuran dentro de la ráfaga de pulsos 400. Específicamente, los pulsos 402 y 404 se ordenan en las microrráfagas 410A, 410B, y 410C. En la modalidad representada en la Figura 3C, cada una de las microrráfagas 410A, 410B, y 410C incluye el pulso 402 seguido por el pulso 404. Cada uno de los pulsos individuales 402 y 404 en la ráfaga de pulsos 400 se parecen a los pulsos 302 de la ráfaga de pulsos 300 de la VNS convencional y tienen un ancho de pulso de aproximadamente 50 microsegundos a aproximadamente 1000 microsegundos (μ s) y una corriente de pulso de aproximadamente 0.25 mA a aproximadamente 8 mA. En modalidades particulares, la corriente de pulso es menor que aproximadamente 2 mA.

25 Aunque los pulsos individuales 402 y 404 en la ráfaga de pulsos 400 se parecen a los pulsos 302 del pulso de la ráfaga de pulsos 300 de la VNS convencional (es decir, cada uno tiene un ancho de pulso de aproximadamente 50 microsegundos a aproximadamente 1000 microsegundos (μ s) y una corriente de pulso de aproximadamente 0.25 mA a aproximadamente 8 mA), el número de pulsos 402 y 404 en la ráfaga de pulsos 400 es marcadamente menor que el número de pulsos 302 en la ráfaga de pulsos 300, suponiendo que la ráfaga de pulsos 400 tiene la misma duración que la ráfaga de pulsos 300. Como se mencionó anteriormente, la ráfaga de pulsos convencional 300 puede tener una duración de la ráfaga de pulsos de aproximadamente 7 segundos a aproximadamente 60 segundos y una frecuencia de pulso de aproximadamente 20 Hz a aproximadamente 50 Hz, lo que resulta en una ráfaga de pulsos que tiene de aproximadamente 140 a aproximadamente 3000 pulsos o más. Si la ráfaga de pulsos 400 tiene una duración de aproximadamente 7 segundos a aproximadamente 60 segundos, y las microrráfagas se suministran cada 0.5 segundos, lo que corresponde aproximadamente al intervalo entre los latidos del corazón durante la inspiración, la ráfaga de pulsos 400 tendrá de aproximadamente 30 pulsos a aproximadamente 242 pulsos.

30 Como se mencionó anteriormente, la reducción del número de pulsos suministrados al nervio vago puede ayudar a prolongar la vida de la batería, así como también a mejorar la comodidad y seguridad del paciente. Además, el modelado de los pulsos de la ráfaga de pulsos 400 en microrráfagas, tales como las microrráfagas 410A, 410B, y 410C aumenta el VEP observado en el cerebro. Debido a que el VEP se incrementa, la amplitud de corriente puede reducirse, incrementando aún más la comodidad y/o seguridad del paciente. El VEP incrementado puede mejorar además los efectos terapéuticos de la señal eléctrica exógena.

Con referencia a la Figura 3D, se proporciona una traza 306 que ilustra el potencial promedio dentro del tálamo del mono observado durante una serie de 20 microrráfagas, cada una que tiene una serie de cuatro pulsos con un intervalo interpulso que separa los pulsos de 3 milisegundos. Las microrráfagas de la Figura 3D se separan por un intervalo intermicrorráfaga de 4 segundos. El VEP es la diferencia entre un mínimo 307 en la traza 306 observado después de una porción de microrráfaga promediada 309 de la traza 306 y un máximo 308 en la traza 306 observado después de la porción de microrráfaga promediada 309 de la traza 306. La diferencia entre el mínimo 307 y el máximo 308 de la traza 306 es claramente mayor que la diferencia entre el mínimo no identificable y el máximo no identificable de la traza 320 (véase la Figura 4A y los intervalos de pulso después del tercer pulso en la Figura 3B). Por lo tanto, sin cambiar ningún parámetro que no sea el número de pulsos suministrados cada 4 s, es decir, al suministrar una microrráfaga en lugar de un único pulso, el potencial VEP puede incrementarse o mejorarse.

Los pulsos 402 y 404 dentro de la primera microrráfaga 410A se separan por un intervalo interpulso "P1 A". Los pulsos 402 y 404 dentro de la segunda microrráfaga 410B se separan por un intervalo interpulso "P1 B". Los pulsos 402 y 404 dentro de la tercera microrráfaga 410C se separan por un intervalo interpulso "P1 C". En la mayoría de los casos, los intervalos interpulso "P1 A", "P1 B", y "P1 C" que separan los pulsos 402 y 404 son más cortos que los intervalos interpulso entre los pulsos 302 usados en la terapia de VNS convencional. El primer intervalo interpulso "P1 A" puede estar en el intervalo de aproximadamente un milisegundo a aproximadamente 50 milisegundos. Típicamente, el primer intervalo interpulso "P1 A" puede estar en el intervalo de aproximadamente 2 milisegundos a aproximadamente 10 milisegundos. En algunas modalidades, típicamente, el primer intervalo interpulso "P1 A" puede estar en el intervalo de aproximadamente 3 milisegundos a aproximadamente 10 milisegundos. En varias modalidades, el intervalo interpulso "P1 B" pueden ser sustancialmente igual al intervalo interpulso "P1 A". Los intervalos interpulso posteriores que ocurren después del intervalo interpulso "P1 B", tal como el intervalo interpulso "P1 C", pueden ser sustancialmente iguales al intervalo interpulso "P1 B". En modalidades alternativas, el intervalo interpulso "P1 A" puede ser mayor que el intervalo interpulso "P1B", que puede ser mayor que el intervalo interpulso "P1 C". En modalidades adicionales, el intervalo interpulso "P1 A" puede ser menor que el intervalo interpulso "P1 B", que puede ser menor que el intervalo interpulso "P1 C". En varias modalidades, los intervalos interpulso "P1 A", "P1 B", y "P1 C" pueden seleccionarse aleatoriamente de un intervalo predeterminado de valores de intervalos interpulso. En modalidades adicionales, los intervalos interpulso pueden ser variables y determinarse empíricamente, como se describe más adelante.

La primera microrráfaga 410A se separa de la microrráfaga 410B por un intervalo intermicrorráfaga "P2". Cada microrráfaga puede considerarse como un evento que ocurre a una frecuencia de microrráfaga (es decir, el inverso de la suma del intervalo intermicrorráfaga "P2" y la duración de la microrráfaga). La frecuencia de microrráfaga puede estar en el intervalo de aproximadamente 0.25 Hz a aproximadamente 10 Hz. Puede ser beneficioso usar una frecuencia de microrráfaga que se aproxime al ciclo R-R del paciente.

En varias modalidades, los pulsos dentro de una microrráfaga pueden modelarse o estructurarse. Por ejemplo, con referencia a la Figura 1, se proporciona la porción de la ráfaga de pulsos 130. La ráfaga de pulsos 130 incluye cinco microrráfagas 170, cada una iniciada por la porción de la onda R 176 del ciclo cardíaco representado en la traza de ECG 120. Cada microrráfaga 170 Incluye cuatro pulsos 182, 184, 186, y 188. El primer pulso 182 comienza después de que haya transcurrido el tiempo de retardo predeterminado "D1" tras la identificación de la porción de la onda R 176. El pulso 184 sigue al pulso 182 después de que haya transcurrido un primer retardo interpulso. Entonces, después de un segundo intervalo interpulso, se genera el pulso 186. Por último, después de un tercer intervalo interpulso, se genera el pulso 188. En la modalidad representada en la Figura 1, los intervalos interpulso se incrementan en duración a lo largo de la serie de pulsos. Sin embargo, los intervalos interpulso pueden determinarse empíricamente e individualizarse para cada paciente. Aunque cada microrráfaga 170 en la Figura 1 tiene sólo cuatro pulsos, las microrráfagas 170 que tienen de 2 a 20 pulsos, y en consecuencia de 1 a 19 intervalos interpulso, están dentro del alcance de la presente invención. En algunas modalidades, las microrráfagas 170 pueden tener de 2 a 15 pulsos, o alternativamente, de 3 a 6 pulsos.

En varias modalidades, la ráfaga de pulsos 400 puede separarse de una ráfaga de pulsos idéntica a la ráfaga de pulsos 400 o de una ráfaga de pulsos diferente por un intervalo interráfaga de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 240 minutos. Alternativamente, el intervalo interráfaga puede ser de aproximadamente 200 milisegundos a aproximadamente 24 horas. En modalidades adicionales, la ráfaga de pulsos se aplica continuamente. La ráfaga de pulsos puede tener una duración de aproximadamente 100 milisegundos a aproximadamente 60 minutos. En varias modalidades, la duración de la ráfaga de pulsos se determina empíricamente para un paciente y/o condición médica particular. En modalidades adicionales, la ráfaga de pulsos 400 se inicia por la aparición de un evento médico, tal como un ataque, o se inicia por el usuario o un profesional médico. En tales modalidades, el intervalo interráfaga varía. Opcionalmente, la ráfaga de pulsos 400 puede

terminarse automáticamente por la aparición de un evento médico, tal como un paro cardíaco, o manualmente por el usuario o un profesional médico. En tales modalidades, la duración de la ráfaga de pulsos varía.

5 Los pulsos, tales como los pulsos 182, 184, 186, y 188, ordenados en microrráfagas, tales como la microrráfaga 170, son capaces de evocar una potencial evocado vagal mejorado (eVEP) en el cerebro del paciente que es significativamente mayor que un VEP evocado por la VNS convencional (véase la Figura 3A). Sin embargo, este eVEP puede atenuarse a medida que el número de pulsos dentro de una microrráfaga se incrementa más allá de un número óptimo de pulsos. Construido un poco diferente, el eVEP se atenúa a medida que la duración de la microrráfaga se incrementa más allá de una duración óptima. Así, por ejemplo, cuando una microrráfaga se excede de 2 pulsos a 5 pulsos, el eVEP comienza a disminuir, y si se proporcionan más de 20 pulsos, el eVEP esencialmente desaparece. Esto puede observarse en la Figura 3E.

15 Con referencia a la fila superior de la Figura 3E, las trazas 370, 372, y 374 ilustran el potencial promedio dentro del tálamo del mono promediado durante una serie de 20 microrráfagas, cada una con una serie de pulsos separados por un intervalo interpulso de 3 milisegundos. Las microrráfagas de la Figura 3E se separan por un intervalo intermicrorráfaga de 4 segundos. El número de pulsos dentro de las microrráfagas se incrementa de izquierda a derecha. En la traza de la izquierda 370, las microrráfagas tenían 2 pulsos cada una. En la traza del centro 372, las microrráfagas tenían 5 pulsos cada una. Y, en la traza de la derecha 374, las microrráfagas tenían 9 pulsos cada una. Una vez más, el VEP observado en cada traza, es la diferencia entre un mínimo en la traza observado después de una porción de microrráfaga promediada (que aparece a la izquierda de la traza) y un máximo en la traza observado después de la porción de microrráfaga promediada de la traza. La fila superior ilustra claramente que al usar estos parámetros, las microrráfagas que tienen 5 pulsos producen un VEP mayor que las microrráfagas que tienen 2 pulsos. Sin embargo, las microrráfagas que tienen 9 pulsos producen un VEP menor que las microrráfagas que tienen 5 pulsos.

25 Con referencia a la fila del medio de la Figura 3E, las trazas 380, 382, y 384 ilustran el potencial promedio dentro del tálamo del mono promediado durante una serie de 20 microrráfagas, cada una con una serie de pulsos separados por un intervalo interpulso de 6 milisegundos. En la traza de la izquierda 380, las microrráfagas tenían 2 pulsos cada una. En la traza del centro 382, las microrráfagas tenían 3 pulsos cada una. Y, en la traza de la derecha 384, las microrráfagas tenían 6 pulsos cada una. La fila central ilustra claramente que al usar estos parámetros, las microrráfagas que tienen 3 pulsos producen un VEP mayor que las microrráfagas que tienen 2 pulsos. Sin embargo, las microrráfagas que tienen 6 pulsos producen un VEP menor que las microrráfagas que tienen 3 pulsos.

35 Con referencia a la fila inferior de la Figura 3E, las trazas 390, 392, y 394 ilustran el potencial promedio dentro del tálamo del mono promediado durante una serie de 20 microrráfagas, cada una con una serie de pulsos separados por un intervalo interpulso de 9 milisegundos. En la traza de la izquierda 390, las microrráfagas tenían 2 pulsos cada una. En la traza del centro 392, las microrráfagas tenían 3 pulsos cada una. Y, en la traza de la derecha 394, las microrráfagas tenían 5 pulsos cada una. La fila inferior ilustra claramente que al usar estos parámetros, las microrráfagas que tienen 3 pulsos producen un VEP mayor que las microrráfagas que tienen 2 pulsos. Sin embargo, las microrráfagas que tienen 5 pulsos producen un VEP menor que las microrráfagas que tienen 3 pulsos.

40 Con referencia a la columna de la izquierda de la Figura 3E, las trazas 370, 380, y 390 ilustran la facilitación que el primer pulso proporciona al segundo pulso de la microrráfaga. Las trazas 372, 382, y 392 en la columna del centro de la Figura 3E ilustran la facilitación adicional proporcionada al añadir pulsos adicionales a la microrráfaga. Sin embargo, las trazas 374, 384, y 394 en la columna de la derecha de la Figura 3E ilustran que si la duración de las microrráfagas es demasiado larga, la microrráfaga se extiende dentro de un periodo inhibitorio de la actividad neural reduciendo el VEP observado en el tálamo del mono. En consecuencia, el VEP puede mejorarse y/o optimizarse mediante la selección del número de pulsos de las microrráfagas.

45 Puede ser útil definir una microrráfaga por su duración en lugar de por el número de pulsos. Los resultados experimentales relacionados con la optimización de la duración de la microrráfaga se ilustran en las Figuras 3E y 4B. Por ejemplo, ignorando los anchos de pulso, la Figura 3E ilustra que el VEP comienza a declinar cuando la suma de los intervalos interpulso dentro de una sola microrráfaga excede de aproximadamente 30 milisegundos. En consecuencia, para el mono, la suma óptima de los intervalos interpulso dentro de una sola microrráfaga puede ser menor que 30 milisegundos y en algunas modalidades, menor que 20 milisegundos. Los datos de la Figura 3E indican además que puede usarse un intervalo de aproximadamente 12 milisegundos a aproximadamente 18 milisegundos. Los seres humanos son más grandes y tienen una frecuencia cardíaca que es aproximadamente la mitad (aproximadamente 180 latidos/minuto para el mono y aproximadamente 70 latidos/minuto para un ser humano). Por lo tanto, un experto reconocerá que al doblar la suma de los intervalos interpulso, la suma de los intervalos interpulso puede convertirse para su uso con un humano. Basado en esta

aproximación burda, para los seres humanos, la suma óptima de los intervalos interpulso dentro de una sola microrráfaga puede ser menor que 80 milisegundos y en algunas modalidades, la suma puede ser menor que 60 milisegundos. En modalidades adicionales, la suma de los intervalos interpulso dentro de una sola microrráfaga puede ser menor que aproximadamente 40 milisegundos y preferentemente de aproximadamente 12 milisegundos a aproximadamente 40 milisegundos. En algunas modalidades, la suma de los intervalos interpulso dentro de una sola microrráfaga puede ser de aproximadamente 10 milisegundos a aproximadamente 80 milisegundos. Un experto en la técnica reconocerá además los métodos alternativos de conversión de la suma de los intervalos interpulso determinados en los datos experimentales del mono para su uso con un ser humano y que tales modalidades están dentro del alcance de la presente invención. Además, la suma de los intervalos interpulso para su uso con un ser humano puede determinarse empíricamente usando el método empírico que se describe más adelante.

Generalmente, la duración de la microrráfaga (es decir, la suma de los intervalos interpulso y los anchos de pulso dentro de una microrráfaga) puede ser menor que aproximadamente un segundo. En modalidades particulares, la duración de la microrráfaga puede ser menor que aproximadamente 100 milisegundos. En modalidades particulares, pueden usarse microrráfagas que tienen una duración de aproximadamente 4 milisegundos a aproximadamente 40 milisegundos.

Con referencia a la fila superior de la Figura 3F, las trazas 391, 393, y 395 ilustran el potencial promedio dentro del tálamo del mono promediado durante una serie de 20 microrráfagas, cada una con una serie de pulsos separados por un intervalo interpulso de aproximadamente 9 milisegundos. Las microrráfagas usadas para crear las trazas 391, 393, y 395 se separan por un intervalo intermicrorráfaga de aproximadamente 6 segundos, aproximadamente 2 segundos, y aproximadamente 0.5 segundos, respectivamente. Aunque el VEP en la traza 395 es menor que el VEP en la otras dos trazas 393, y 395, la traza 395 ilustra que el eVEP está presente a la velocidad en que ocurre la onda QRS en el ciclo cardiaco durante la inspiración, es decir, aproximadamente una vez cada 0.5 segundos. En consecuencia, las microrráfagas sincronizadas con la onda QRS durante la inspiración pueden producir un eVEP en el tálamo y otras estructuras cerebrales en comunicación eléctrica con el mismo. Otros parámetros, tales como el(los) intervalo(s) interpulso, el(los) periodo(s) de retardo, la amplitud de corriente del pulso, el ancho de pulso, la duración de la ráfaga de pulsos, y similares, pueden ajustarse para mejorar y/o optimizar el VEP.

Para mantener el eVEP, la presente invención proporciona una microrráfaga que tiene sólo un pequeño número de pulsos, así como también un intervalo intermicrorráfaga que sirve como un periodo durante el cual el nervio vago (y/o las estructuras cerebrales en comunicación con el mismo) puede recuperarse de la microrráfaga. El hecho de proporcionar un intervalo intermicrorráfaga adecuado ayuda a garantizar que la microrráfaga subsiguiente en la ráfaga de pulsos de la señal eléctrica exógena sea capaz de generar el eVEP. En algunas modalidades, el intervalo intermicrorráfaga es tan largo como, o más largo que, la duración de la microrráfaga. En otra modalidad, el intervalo intermicrorráfaga es al menos 100 milisegundos. En modalidades adicionales, el intervalo intermicrorráfaga puede ser tan largo como 4 segundos ó 6 segundos. En algunas modalidades, el intervalo intermicrorráfaga puede ser tan largo como 10 segundos. Cada microrráfaga comprende una serie de pulsos que, en algunas modalidades, pretenden imitar la actividad aferente endógena en el nervio vago. En una modalidad, la microrráfaga puede simular la acción vagal aferente endógena, tal como los potenciales de acción asociados con cada ciclo cardiaco y respiratorio.

Las vías aferentes vagales centrales implican dos o más sinapsis antes de producir actividad en el cerebro anterior. Cada transferencia sináptica es un sitio potencial de facilitación y un filtro temporal no lineal, por el cual la secuencia de intervalos intermicrorráfaga y/o de intervalos interpulso dentro de una microrráfaga puede optimizarse. Sin limitarse por la teoría, se cree que el uso de las microrráfagas mejora la eficacia de la VNS al aumentar la facilitación sináptica y al "ajustar" el tren de estímulo de entrada para maximizar el potencial evocado del cerebro anterior.

Las Figuras 4A-4C ilustran los efectos de la modificación de los diferentes parámetros de la señal eléctrica exógena en el VEP medido en el tálamo de un mono. La Figura 4A ilustra los efectos de variar el número de pulsos en una microrráfaga. La Figura 4B ilustra los efectos de variar el intervalo interpulso entre los pulsos de una microrráfaga que tiene sólo dos pulsos. La Figura 4C ilustra los efectos de variar el intervalo intermicrorráfaga entre microrráfagas adyacentes que tienen sólo dos pulsos cada una.

La traza superior 320 de la Figura 4A proporciona el potencial promedio (después de 20 pulsos) medido en el tálamo del mono mientras que una ráfaga de pulsos separados uniformemente que tenían un intervalo interpulso de 4 segundos se aplicaba al nervio vago.

Una traza 340 de la Figura 4A representa el potencial promedio (después de 20 microrráfagas) medido en el tálamo del mono mientras que una ráfaga de pulsos que tenía microrráfagas de dos pulsos cada una se aplicaba al nervio vago. El intervalo intermicrorráfaga era de aproximadamente 4 segundos y el intervalo interpulso era de aproximadamente 3

milisegundos. El VEP (es decir, la diferencia entre los potenciales mínimo y máximo observados después de cada microrráfaga) se mejora notablemente en la traza 340 en comparación con el VEP de la traza 320.

5 Una traza 350 representa el potencial promedio (después de 20 microrráfagas) medido en el tálamo del mono mientras que una ráfaga de pulsos que tenía microrráfagas de tres pulsos cada una se aplicaba al nervio vago. El intervalo intermicrorráfaga era de aproximadamente 4 segundos y el intervalo interpulso era de aproximadamente 3 milisegundos. El VEP se mejora notablemente en la traza 350 en comparación con el VEP de la traza 340.

10 Una traza 360 representa el potencial promedio (después de 20 microrráfagas) medido en el tálamo del mono mientras que una ráfaga de pulsos que tenía microrráfagas de cuatro pulsos cada una se aplicaba al nervio vago. El intervalo intermicrorráfaga era de aproximadamente 4 segundos y el intervalo interpulso era de aproximadamente 3 milisegundos. El VEP se mejora notablemente en la traza 360 en comparación con el VEP de la traza 350.

15 Con referencia a la Figura 4B, se ilustra el efecto del intervalo interpulso en el VEP. Las trazas 500, 510, 520, 530, y 540 representan el potencial promedio (después de 20 microrráfagas) medido en el tálamo del mono mientras que una ráfaga de pulsos que tenía microrráfagas de dos pulsos cada una, separadas por un intervalo intermicrorráfaga de 4 s se aplicaba al nervio vago. Los intervalos interpulso eran de aproximadamente 40 milisegundos, aproximadamente 20 milisegundos, aproximadamente 10 milisegundos, aproximadamente 6.7 milisegundos, y aproximadamente 3 milisegundos para las trazas 500, 510, 520, 530, y 540, respectivamente. El VEP es apenas visible en la traza 500. El VEP se mejora notablemente en la traza 510 en comparación con el VEP de la traza 500. El VEP se mejora notablemente en la traza 520 en comparación con el VEP de la traza 510. El VEP se mejora notablemente en la traza 530 en comparación con el VEP de la traza 520. Sin embargo, el VEP en la traza 540 es notablemente menor que el VEP de la traza 530.

25 Con referencia a la Figura 4C, se ilustra el efecto del intervalo intermicrorráfaga en el VEP. Las trazas 600, 610, 620, 630, y 640 representan el potencial promedio (después de 20 microrráfagas) medido en el tálamo del mono mientras que una ráfaga de pulsos que tenía microrráfagas de dos pulsos cada una, con los pulsos que se separaban por un intervalo interpulso de 6.7 milisegundos, se aplicaba al nervio vago. Los intervalos intermicrorráfaga correspondían a las microrráfagas que ocurrían a una frecuencia de microrráfaga de aproximadamente 10 Hz, aproximadamente 3 Hz, aproximadamente 1 Hz, aproximadamente 0.3 Hz, y aproximadamente 0.25 Hz para las trazas 600, 610, 620, 630, y 640, respectivamente. El VEP es apenas visible en la traza 600. Debido a que el intervalo intermicrorráfaga era lo suficientemente corto, la traza 600 muestra un segundo objeto de microrráfaga 606 a la derecha del primer objeto de microrráfaga 602. El VEP se mejora notablemente en la traza 610 en comparación con el VEP de la traza 600. El VEP se mejora notablemente en la traza 620 en comparación con el VEP de la traza 610. El VEP se mejora notablemente en la traza 630 en comparación con el VEP de la traza 620. Sin embargo, el VEP en la traza 640 es notablemente menor que el VEP en la traza 630.

40 Como se representa en las Figuras 4A-4C, el VEP se mejora enormemente (resultando en un eVEP) y se optimiza mediante el uso de una microrráfaga de pulsos (dos o más, Figura 4A) a intervalos interpulso adecuados (en este caso, 6.7 milisegundos fue óptimo para el primer intervalo interpulso, mostrado en la Figura 4B) y a un intervalo intermicrorráfaga (es decir, la frecuencia de microrráfaga) que se aproxima al ciclo R-R (es decir, la frecuencia a la que la porción de la onda R aparece en la traza de ECG) del mono (en este caso, aproximadamente 0.3 Hz, como se muestra en la Figura 4C).

45 Los resultados experimentales representados en las Figuras 3D-3F y 4A-4C se obtuvieron usando una ráfaga de pulsos que incluía microrráfagas que no se sincronizaban con el ciclo cardiaco. En experimentos adicionales, se mostró el efecto de la sincronización de las ráfagas de pulsos con el ciclo cardiaco. Específicamente, un solo pulso se suministró en diferentes momentos después de cada tres ondas R. Los valores del VEP obtenidos luego se correlacionaron con la respiración. Con respecto a la sincronización con el ciclo cardiaco, los experimentos mostraron que el mayor VEP se obtuvo cuando el pulso se suministró dentro de 250 milisegundos después de la iniciación de una respiración (la cual se acompaña de una disminución en el intervalo R-R). Con respecto al periodo de retardo, los experimentos mostraron que la mayor mejora en el VEP se obtuvo cuando el pulso se suministró aproximadamente 400 milisegundos después de la onda R.

55 Además, los datos experimentales mostraron que al sincronizar el pulso correctamente, se obtuvo una mejora en la eficacia en el orden de un factor de diez. Específicamente, cuando el pulso se suministró de aproximadamente 0.5 segundos a aproximadamente 1.0 segundos tras el inicio de la respiración y dentro de 50 milisegundos después de la onda R, el VEP tuvo una amplitud de pico a pico de aproximadamente 0.2 mV a aproximadamente 0.4 mV. En contraste, cuando el pulso se suministró aproximadamente 250 milisegundos tras el inicio de la inspiración y aproximadamente 400 milisegundos después de la onda R, el VEP tuvo una amplitud de pico a pico de aproximadamente 1.2 mV a aproximadamente 1.4 mV. Como máximo, esto corresponde aproximadamente a una mejora de siete veces en el VEP. Estos datos muestran que al

sincronizar la estimulación con respecto a los ciclos cardiorrespiratorios del mono, la eficacia del pulso de estímulo puede mejorarse en gran medida con respecto a la del suministro del estímulo asincrónico. Estas mediciones se realizaron en un mono bajo anestesia profunda. En consecuencia, los expertos deberían esperar un efecto aún mayor en un ser humano despierto.

5

El uso de pares de pulsos es una herramienta fisiológica estándar para producir respuestas centrales mediante la estimulación de las fibras aferentes de pequeño diámetro. Sin embargo, de acuerdo con la presente invención, una ráfaga de pulsos que incluye microrráfagas de pulsos que tienen una secuencia adecuada de intervalos interpulso mejora enormemente el efecto de la VNS. Mediante la selección de los parámetros de la señal adecuados (por ejemplo, ancho de pulso, frecuencia de pulso, intervalo(s) interpulso, frecuencia de microrráfaga, duración de la microrráfaga, número de de pulsos en las microrráfagas, etc.), la señal eléctrica exógena aplicada al nervio vago puede comprender una serie de microrráfagas que cada una proporciona un eVEP.

10

Como se ilustra en las Figuras 4A y 3E, una duración de la microrráfaga mayor que aproximadamente 10 milisegundos (correspondiente a 4 pulsos que tienen un intervalo interpulso de aproximadamente 3 milisegundos) produce un eVEP máximo en el tálamo del mono y un intervalo interpulso de aproximadamente 6 milisegundos a aproximadamente 9 milisegundos produce una facilitación máxima del segundo pulso mediante el primer pulso. En consecuencia, una breve microrráfaga de pulsos con una duración total de aproximadamente 10 milisegundos a aproximadamente 20 milisegundos y que tiene un intervalo interpulso inicial de aproximadamente 6 milisegundos a aproximadamente 9 milisegundos y los intervalos subsiguientes de duración similar o mayor, puede producir un VEP óptimo. Esto se debe a que tales microrráfagas de pulsos simulan el patrón de potenciales de acción de origen natural en las fibras vagales aferentes de pequeño diámetro que provocan la respuesta central que la presente terapia mejorada y optimizada está sumamente interesada en evocar (ver más adelante). La selección de un intervalo intermicrorráfaga adecuado para separar una microrráfaga de la siguiente puede realizarse experimentalmente, aunque como se observó anteriormente, un periodo de al menos 100 milisegundos (preferentemente al menos 500 milisegundos, y con mayor preferencia al menos un segundo) y al menos igual a la duración de la microrráfaga puede ser deseable.

15

20

25

La secuencia más efectiva de los intervalos interpulso variará con la HRV del paciente (sincronización cardíaca y respiratoria) y también entre pacientes individuales, y por lo tanto, en algunas modalidades, los parámetros de la señal eléctrica exógena, tales como el número de pulsos en una microrráfaga, el(los) intervalo(s) interpulso, el(los) intervalo(s) intermicrorráfaga, la duración de la ráfaga de pulsos, el(los) periodo(s) de retardo entre cada onda QRS y una microrráfaga, la amplitud de corriente, las ondas QRS del ciclo cardíaco después de las cuales se aplicará una microrráfaga, el ancho de pulso, y similares, pueden optimizarse para cada paciente. Como una secuencia de microrráfaga estándar para el uso inicial, una microrráfaga de 2 ó 3 pulsos que tiene un intervalo interpulso de aproximadamente 5 milisegundos a aproximadamente 10 milisegundos puede usarse para aproximar la corta ráfaga de actividad postcardíaca endógena.

30

35

El intervalo intermicrorráfaga puede determinarse empíricamente al proporcionar microrráfagas con un intervalo intermicrorráfaga que disminuye constantemente hasta que el eVEP comienza a declinar. En algunas modalidades, el intervalo interpulso varía entre los pulsos. Por ejemplo, el intervalo interpulso puede incrementarse entre cada pulso sucesivo en la microrráfaga, simulando el patrón de un potencial postsináptico que se desacelera, como se ilustra en la Figura 1. En modalidades alternativas, los intervalos interpulso pueden disminuir entre cada pulso sucesivo en la microrráfaga, o pueden determinarse aleatoriamente dentro de un intervalo preseleccionado, por ejemplo, de aproximadamente 5 milisegundos a aproximadamente 10 milisegundos. Alternativamente, el intervalo interpulso puede permanecer constante entre pulsos sucesivos en la microrráfaga (es decir, proporcionar un simple tren de pulsos). Además, en un método descrito más adelante, los intervalos interpulso pueden especificarse entre cada par sucesivo de pulsos usando el VEP determinado por un EEG. Estas modificaciones a la metodología de la VNS convencional producen una mejora significativa de la eficacia de la VNS que es aplicable para todos los protocolos de VNS y para muchas condiciones médicas diferentes, que incluyen trastornos del sistema nervioso.

40

45

Como se observó anteriormente, los parámetros de estimulación (por ejemplo, el(los) intervalo(s) interpulso, el(los) intervalo(s) intermicrorráfaga, el número de pulsos por microrráfaga, etc.) pueden optimizarse individualmente para cada paciente. La optimización se lleva a cabo mediante el uso de electrodos de superficie para detectar un VEP de campo lejano, que se origina en el tálamo y otras regiones del cerebro anterior, y mediante la variación de los parámetros del estímulo para maximizar el VEP detectado. Como se ilustra en la Figura 5, el equipo estándar de registro de EEG 700 y una colocación de electrodos 710 de 16 conductores o de 25 conductores de los electrodos de superficie de EEG 712, tales como los que típicamente se usan clínicamente para registrar los potenciales evocados somatosensoriales o auditivos, permite que se detecte el VEP presente en el cerebro anterior del paciente, usando la sincronización de la microrráfaga de estímulo de la VNS para sincronizar los promedios de aproximadamente 8 eventos a aproximadamente 12 eventos. El

50

55

equipo de registro de EEG 700 puede usarse para producir formas de onda de EEG continuas 720 y registros 730 de las mismas. Al poner a prueba los efectos de la variación de los parámetros de la señal eléctrica exógena, el VEP puede optimizarse para cada paciente.

5 La señal eléctrica exógena usada para suministrar la VNS se optimiza en los pacientes individuales mediante la selección de los parámetros de estímulo que producen el mayor efecto medido por los electrodos de superficie de EEG 740. La amplitud de corriente del pulso y el ancho de pulso se optimiza primeramente midiendo el tamaño del VEP provocado por los pulsos individuales (y no las microrráfagas). El número de pulsos, los intervalos interpulso, y los intervalos intermicrorráfaga se optimizan entonces (usando la amplitud de corriente y el ancho de pulso determinados previamente) mediante la medición de la magnitud del VEP evocado por las microrráfagas, así como también los efectos sobre la desincronización en los registros continuos de EEG. Puede ser deseable determinar el número de pulsos primeramente y luego determinar los intervalos interpulso entre esos pulsos. En modalidades alternativas, puede ser deseable determinar el número de pulsos primeramente, seguido por la duración de la microrráfaga, y por último, los intervalos interpulso entre los pulsos.

15 Debido a que los grandes eVEP registrados en el tálamo, el cuerpo estriado, y la corteza insular del mono anestesiado y que se muestran en las Figuras 4A-4C, son suficientemente grandes que si se evocan en un paciente humano, los eVEP son observables en un EEG estándar detectado usando electrodos adyacentes al cuero cabelludo del paciente humano, el EEG estándar puede usarse para indicar los efectos de las modificaciones de los parámetros de la señal eléctrica exógena. De esta manera, el EEG puede usarse para optimizar o ajustar empíricamente los parámetros de la señal eléctrica exógena. Para un paciente humano, este método proporciona una forma segura y no invasiva de adaptar los diferentes parámetros de la señal para el paciente y/o el tratamiento de la condición médica del paciente.

25 El eVEP registrado en el tálamo derecho y el cuerpo estriado derecho es significativo para los efectos antiepilépticos de la VNS, mientras que el eVEP registrado en la corteza insular izquierda es más significativo para los efectos antidepresivos de la VNS. Mediante el uso de la localización de EEG regional sobre los electrodos frontales derecho o izquierdo, los parámetros de la señal eléctrica exógena pueden optimizarse adecuadamente para lograr un eVEP en la región adecuada del cerebro del paciente individual. Además, la magnitud del VEP medido puede ajustarse adecuadamente para el paciente.

30 Los parámetros óptimos de la señal eléctrica exógena para provocar unos eVEP desde estas dos áreas (tálamo/cuerpo estriado derecho y corteza insular izquierda, respectivamente) pueden ser diferentes. Ambos eVEP son identificables mediante el uso de métodos de registro de EEG conocidos en pacientes humanos despiertos. Por lo tanto, los registros de EEG que hicieron uso de estos métodos pueden usarse para evaluar el eVEP en el área adecuada. El registro de EEG puede usarse para recolectar muestras del eVEP en el(las) área(s) adecuada(s) y esas muestras pueden usarse fácilmente para una optimización paramétrica, en un paciente que sufre de un trastorno del sistema nervioso tal como la epilepsia o la depresión. Del mismo modo, los parámetros de la señal eléctrica exógena usados para la sincronización con la HRV pueden seleccionarse basado en sus efectos sobre el VEP y sobre el potencial evocado relacionado con el latido del corazón, ambos de los cuales pueden medirse usando métodos de registro de EEG no invasivos conocidos que usan electrodos de EEG unidos al cuero cabelludo del paciente.

40 Con referencia a la Figura 6, se proporciona un EEG ilustrativo. Un par de trazas 810 y 812 corresponden al potencial presente en el cuerpo estriado izquierdo y en la corteza insular izquierda y un par de trazas 820 y 822 corresponden al potencial presente en el cuerpo estriado derecho y en la corteza insular derecha. Aunque las mismas trazas 810, 812, 820 y 822 representan el potencial presente en el cuerpo estriado y en la corteza insular, el potencial en el cuerpo estriado puede distinguirse del potencial en la corteza insular por su sincronización. Los experimentos han mostrado que los pulsos aplicados al nervio vago alcanzan el núcleo parafascicular en el tálamo en aproximadamente 18 milisegundos y la porción basal del núcleo medial ventral en aproximadamente 34 milisegundos. El núcleo parafascicular proyecta entonces el estímulo hacia el cuerpo estriado y la porción basal del núcleo medial ventral proyecta el estímulo hacia la corteza insular. En consecuencia, el potencial evocado por la ráfaga de pulsos en el cuerpo estriado aparecerá en las trazas 810, 812, 820 y 822 antes que el potencial evocado en la corteza insular. Mediante el análisis de las trazas 810, 812, 820 y 822, el potencial en el interior del cuerpo estriado y/o la corteza insular puede observarse y el parámetro de la señal usado para generar esos potenciales puede modificarse para mejorar y/o optimizar esos potenciales.

55 En la Figura 6, el fuerte VEP mostrado en las trazas 820 y 822 correspondientes al tálamo derecho y al cuerpo estriado derecho (o los ganglios basales) se asocia con los efectos antiepilépticos de la VNS. Como se mencionó anteriormente, la diferenciación entre el tálamo derecho y la corteza insular derecha puede llevarse a cabo mediante el análisis de la sincronización del eVEP observado en las trazas 820 y 822. El fuerte VEP mostrado en las trazas 810 y 812 correspondientes al tálamo izquierdo y a la corteza insular izquierda se asocia con los efectos antidepresivos de la VNS. Las trazas 830 y 832 en la porción central del EEG representan un débil VEP en el tálamo. Debido a que el método del EEG

descrito es no invasivo, ofrece un método seguro y efectivo para mejorar y/o optimizar los efectos terapéuticos de la señal eléctrica exógena.

5 La Figura 7 ilustra un método de programación variable del generador de señal eléctrica 200 para optimizar el eVEP en el tálamo y el cuerpo estriado derechos para los pacientes epilépticos, y en la ínsula izquierda para los pacientes que sufren de depresión. Como se muestra en la Figura 7, una computadora 900 puede acoplarse a, y usarse para programar, la vara de programación controlada por computadora 800. La vara de programación 800 puede usar la telemetría por radiofrecuencia para comunicarse con el generador de señal eléctrica 200 y puede programar la duración de la ráfaga, el número de pulsos en una microrráfaga, el(los) intervalo(s) interpulso, la frecuencia de pulso, la duración de la microrráfaga, el intervalo intermicrorráfaga, el ancho de pulso, y la amplitud de corriente de la señal eléctrica exógena suministrada por el generador de señal eléctrica 200 al nervio vago del paciente. Al usar la vara de programación 800, la programación puede realizarse periódicamente o según sea necesario en un generador de señal eléctrica implantado 200. Esto proporciona la capacidad de continuamente optimizar y cambiar la señal eléctrica exógena suministrada por el generador de señal eléctrica 200 dependiendo del EEG, y responder a los cambios en el mismo. Por lo tanto, el presente método de usar una o más de las técnicas referenciadas anteriormente, solas o en combinación, mejora significativamente y/u optimiza las terapias de VNS actualmente disponibles.

20 Varias modalidades de la invención se describieron anteriormente en la Descripción Detallada. Aunque estas descripciones describen directamente las modalidades anteriores, se entiende que los expertos en la técnica pueden concebir modificaciones y/o variaciones de las modalidades específicas mostradas y descritas en la presente. Cualquiera de tales modificaciones o variaciones que caigan dentro del ámbito de esta descripción pretende incluirse en la presente igualmente. Salvo que se indique específicamente, los inventores pretenden que las palabras y frases en la especificación y reivindicaciones ofrezcan los significados ordinarios y habituales para los expertos en la(s) técnica(s) aplicable(s).

25 La descripción anterior de las diferentes modalidades de la invención conocidas por el solicitante en el momento de presentar la solicitud se ha presentado y se hace con los fines de ilustración y descripción. La presente descripción no pretende ser exhaustiva ni limitar la invención a la forma precisa descrita y muchas modificaciones y variaciones son posibles a la luz de las enseñanzas anteriores. Las modalidades descritas sirven para explicar los principios de la invención y su aplicación práctica y para permitir que otros expertos en la técnica utilicen la invención en las diferentes modalidades y con varias modificaciones que sean adecuadas para el uso particular contemplado. Por lo tanto, se pretende que la invención no se limite a las modalidades particulares descritas para llevar a cabo la invención.

35 Aunque se han mostrado y descrito modalidades particulares de la presente invención, resultará obvio para aquellos con experiencia en la técnica que, basado en las enseñanzas en la presente descripción, pueden realizarse cambios y modificaciones sin apartarse de esta invención y sus aspectos más amplios y, por lo tanto, las reivindicaciones anexas abarcan dentro de su alcance todos esos cambios y modificaciones dentro del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además, se entiende que la invención se define solamente por las reivindicaciones anexas. Aquellos con conocimientos en la técnica entenderán que, en general, los términos usados en la presente descripción, y especialmente en las reivindicaciones anexas (por ejemplo, cuerpos de las reivindicaciones anexas) generalmente se consideran como términos "abiertos" (por ejemplo, el término "que incluye" debe interpretarse como "que incluye pero sin limitarse a", el término "que tiene" debe interpretarse como que "tiene al menos", el término "incluye" debe interpretarse como "incluye pero sin limitarse a", etc.). Aquellos con conocimientos en la técnica entenderán, además, que si se desea un número específico de menciones de una reivindicación introducida, dicho intento se mencionará explícitamente en la reivindicación, y en ausencia de esa mención ese intento no está presente. Por ejemplo, como una ayuda para entenderlo, las siguientes reivindicaciones anexas pueden contener el uso de las frases introductorias "al menos uno" y "uno o más" para introducir las menciones de la reivindicación. Sin embargo, el uso de esas frases no implica que la introducción de una mención en la reivindicación de los artículos indefinidos "un" o "uno" limita cualquier reivindicación particular que contiene dicha mención en la reivindicación introducida a las invenciones que contienen solamente una mención de este tipo, aún cuando la misma reivindicación incluya las frases introductorias "uno o más" o "al menos uno" y los artículos indefinidos tales como "un" o "uno" (por ejemplo, "un" y/o "uno" deben interpretarse típicamente como "al menos uno" o "uno o más"); lo mismo es cierto para el uso de los artículos definidos usados para introducir las menciones en la reivindicación. Adicionalmente, aún si se menciona explícitamente un número específico de una mención de la reivindicación introducida, aquellos con experiencia en la técnica reconocerán que esa mención se interpretará típicamente como *al menos* el número mencionado (por ejemplo, la mención mínima de "dos menciones", sin otros modificadores, típicamente significa *al menos* dos menciones, o *dos o más* menciones).

En correspondencia, la invención no está limitada excepto por las reivindicaciones anexas.

Reivindicaciones

- 5
1. Un sistema para tratar una condición médica en un paciente que tiene un nervio vago y un corazón que genera una señal cardiaca que tiene una porción de la onda QRS (174), el sistema que comprende:
- 10
- un sensor (210A o 210B) configurado para detectar al menos una porción de la porción de la onda QRS de la señal cardiaca;
 - un generador de señal eléctrica (200) capaz de identificar la porción de la onda R de al menos una porción de la porción de la onda QRS de la señal cardiaca;
 - la señal cardiaca, en donde cada porción de la onda R se separa de una porción de la onda R sucesiva por un intervalo R-R, cada intervalo R-R tiene una duración y un intervalo R-R anterior que le antecede; y
 - un electrodo (220A o 220B) en comunicación eléctrica con el nervio vago, el electrodo que se configura para suministrar la señal eléctrica pulsada al nervio vago del paciente, la señal eléctrica pulsada que tiene una duración menor que aproximadamente un segundo,
- 15
- en donde la señal eléctrica pulsada se genera en una serie de microrráfagas que tienen un último pulso, cada pulso diferente del último pulso de la serie que se separa de un pulso sucesor en la serie por un intervalo interpulso, cada intervalo interpulso que es menor que aproximadamente 40 milisegundos, en donde en una serie de microrráfagas, cada microrráfaga (170) que comprende de 2 a 20 pulsos eléctricos, y cada una de las microrráfagas que ocurren después de una porción de la onda R seleccionada del ciclo cardiaco,
- 20
- en donde cada una de las microrráfagas se retarda con relación a la porción de la onda R seleccionada para simular la actividad aferente endógena que ocurre en un momento particular en el ciclo cardiaco, caracterizado porque
- 25
- el generador de señal eléctrica se configura además para generar una señal eléctrica pulsada en los intervalos R-R de acortamiento durante variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV), de manera que una señal se genera solamente en una onda R que tiene un intervalo R-R menor que el intervalo R-R precedente, o menor que una media móvil durante varios intervalos R-R.
- 30
2. El sistema de la reivindicación 1, en donde la duración de cada microrráfaga (170) de la señal eléctrica pulsada es menor que aproximadamente 100 milisegundos.
3. El sistema de la reivindicación 1, en donde el intervalo interpulso está en el intervalo de aproximadamente 3 milisegundos a aproximadamente 10 milisegundos.
- 35
4. El sistema de la reivindicación 1, en donde el generador de señal eléctrica se configura para suministrar pulsos eléctricos adicionales después de que el sensor detecta una porción de otra porción de la onda QRS (174) de la señal cardiaca.
- 40
5. El sistema de la reivindicación 1, en donde el generador de señal eléctrica se configura para esperar un periodo de retardo predeterminado después de la detección de la porción de la porción de la onda QRS (174) antes de suministrar la señal eléctrica pulsada, en donde el periodo de retardo predeterminado es de aproximadamente 10 milisegundos a aproximadamente 500 milisegundos.
- 45
6. El sistema de la reivindicación 1, en donde la señal eléctrica pulsada comprende una pluralidad de microrráfagas, y en donde las microrráfagas secuenciales de la pluralidad de microrráfagas se separan por al menos 100 milisegundos.
- 50
7. El sistema de la reivindicación 1, en donde los pulsos eléctricos de cada microrráfaga de la señal eléctrica pulsada se generan en una serie que tiene un primer pulso y un último pulso, en donde la duración del intervalo interpulso se incrementa a lo largo de la serie de pulsos eléctricos desde el primer pulso hasta el último pulso.
- 55
8. El sistema de la reivindicación 1, en donde cada microrráfaga (170) de la señal eléctrica pulsada comprende pulsos eléctricos que tienen un ancho de pulso de aproximadamente 50 microsegundos a aproximadamente 1000 microsegundos, y que tiene una amplitud de corriente del pulso de aproximadamente 0.25 mA a aproximadamente 8 mA.
9. El sistema de la reivindicación 1, en donde la señal eléctrica pulsada ocurre menos de aproximadamente 1000 milisegundos después de una porción de la onda R seleccionada (176).

10. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sistema comprende además:

- 5
- los medios para analizar un EEG del cerebro del paciente creado durante el suministro de la señal eléctrica pulsada al nervio vago del paciente para determinar el potencial evocado vagal observado en un estructura seleccionada del cerebro; y
 - los medios para modificar el valor de un parámetro de la señal basado en el potencial evocado vagal observado en la estructura seleccionada del cerebro para modificar el potencial evocado vagal observado en la misma
- 10
- la serie de ondas QRS para anteceder a cada microrráfaga de la señal eléctrica pulsada.

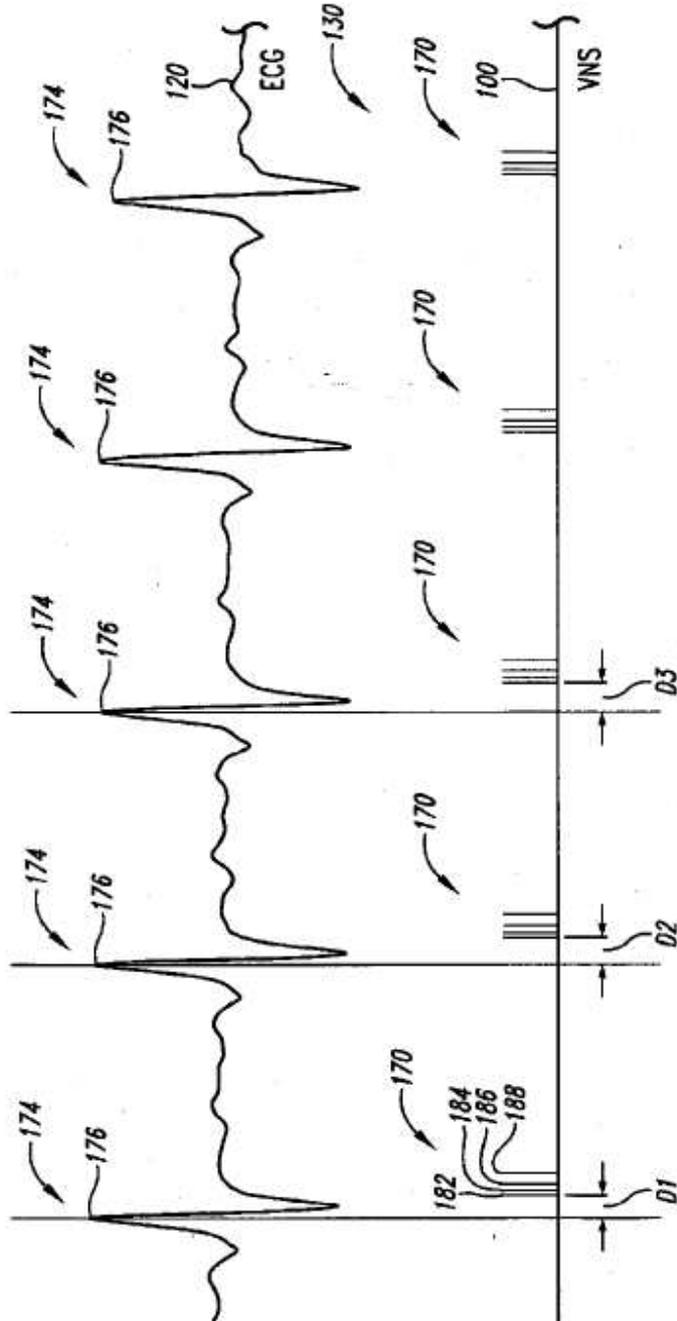


Figure 1

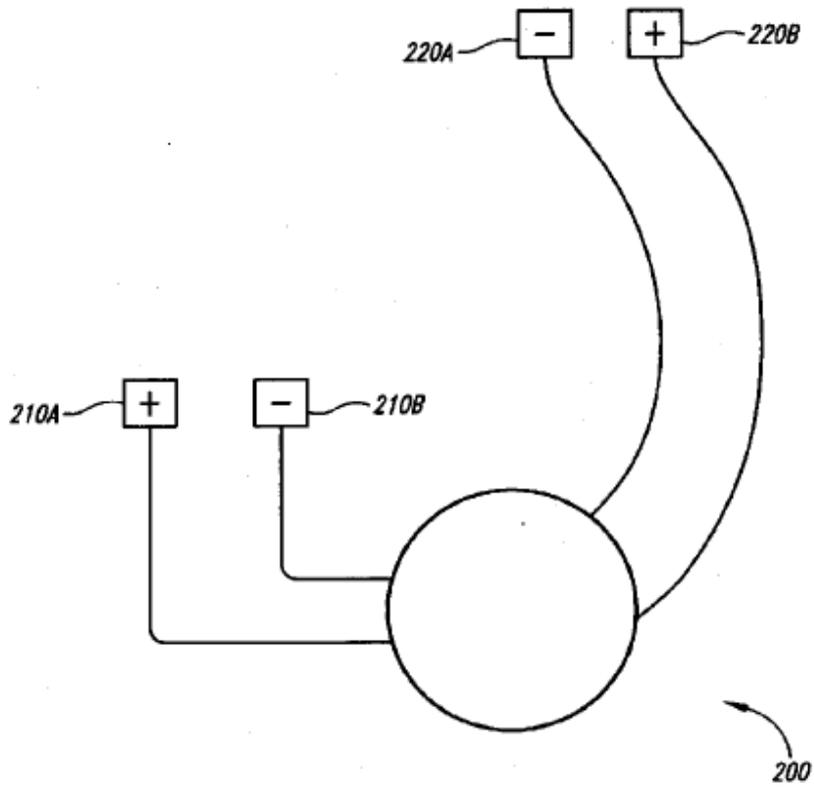


Figura 2A

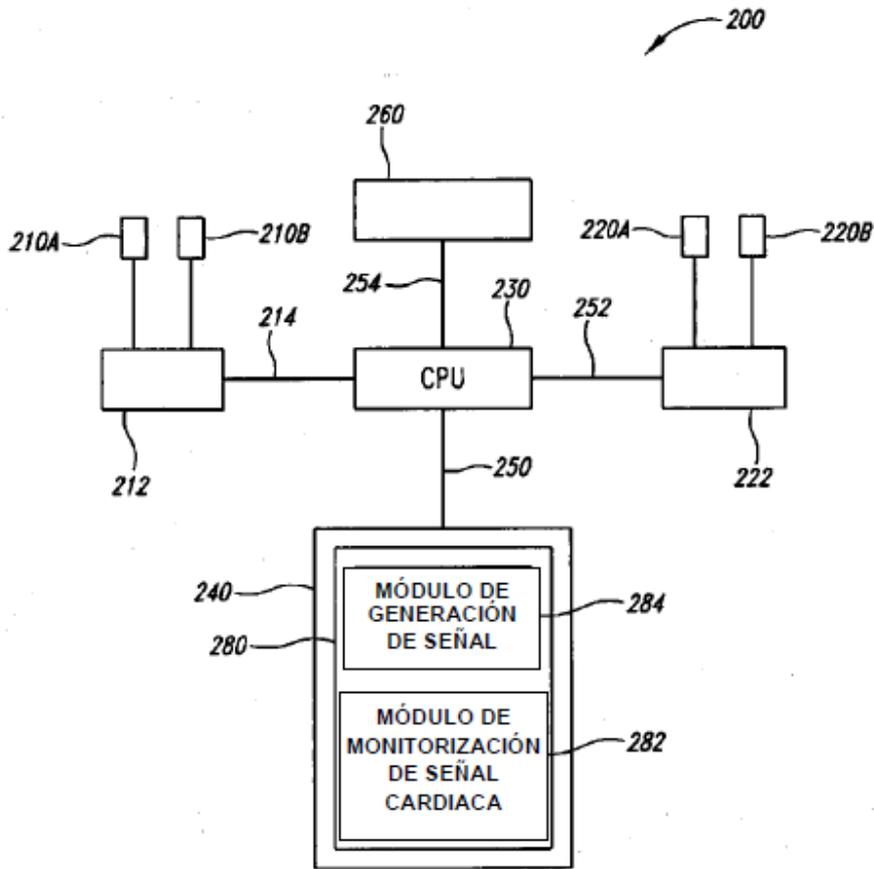


Figura 2B

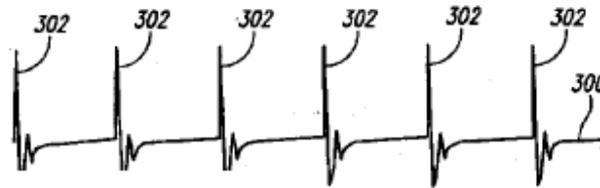


Figura 3A

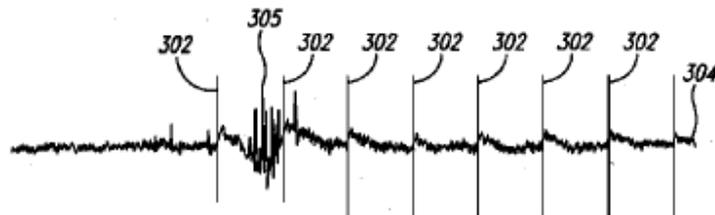


Figura 3B

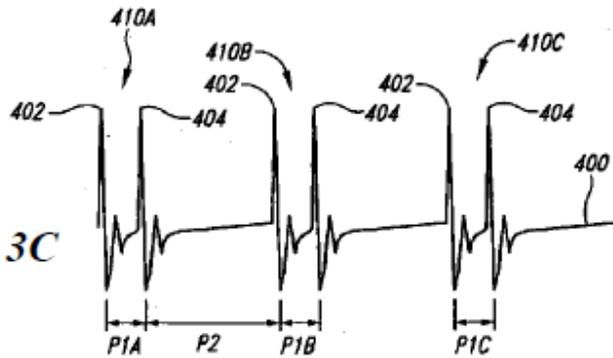


Figura 3C

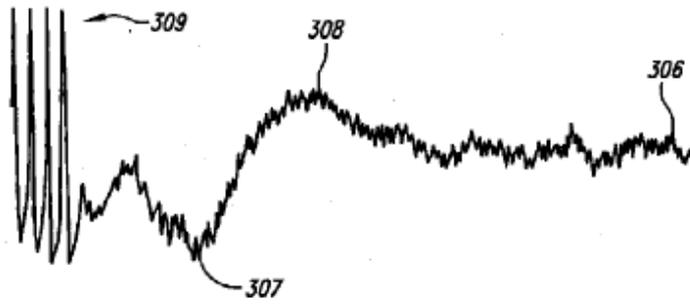


Figura 3D



Figura 3E



Figura 3F

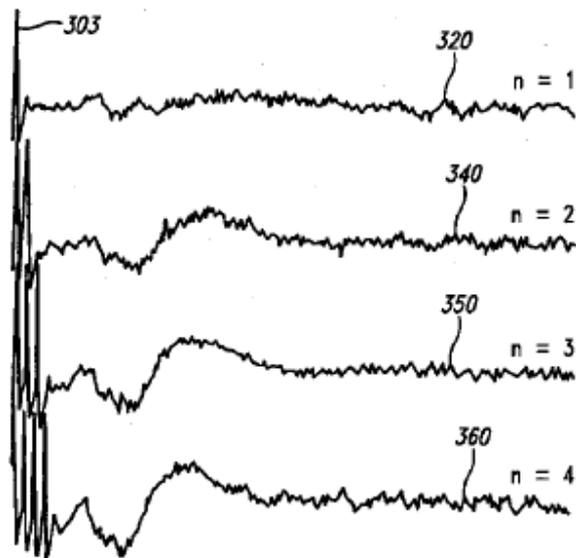


Figura 4A

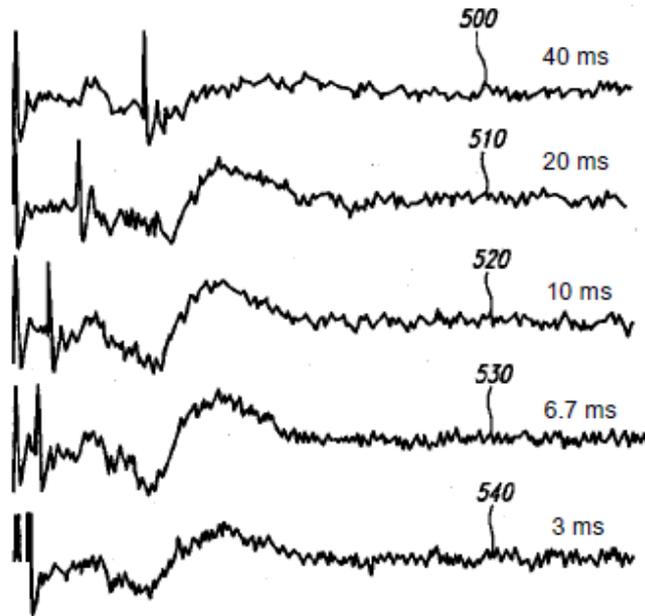


Figura 4B

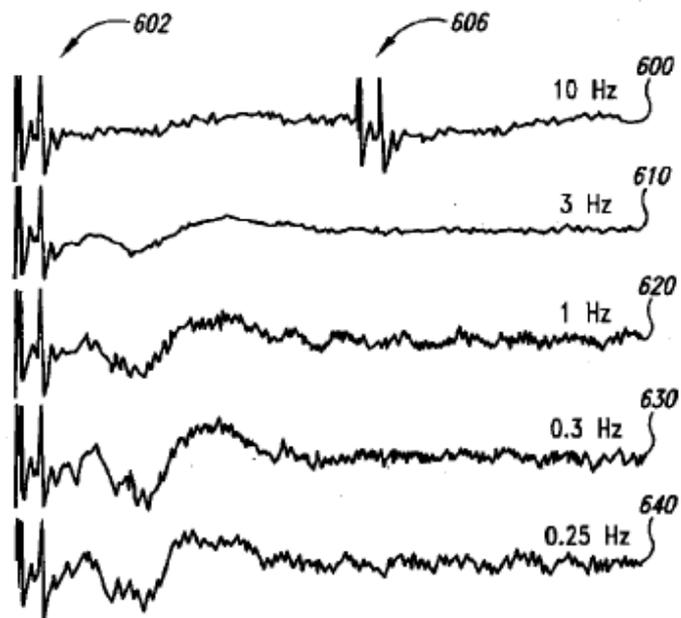


Figura 4C

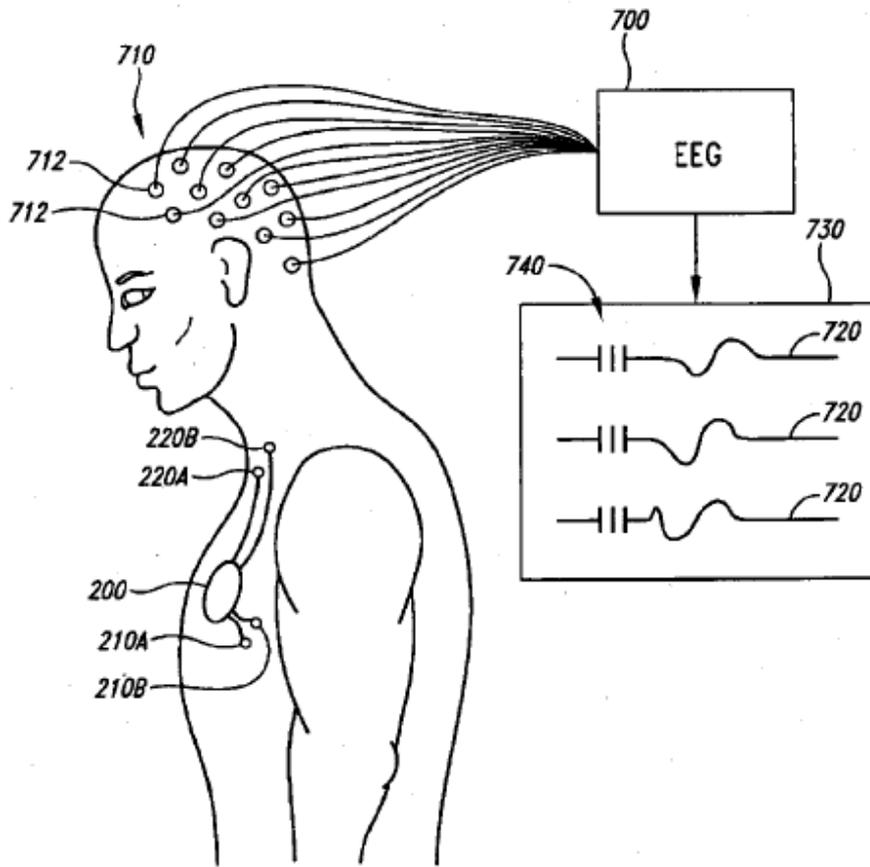


Figura 5

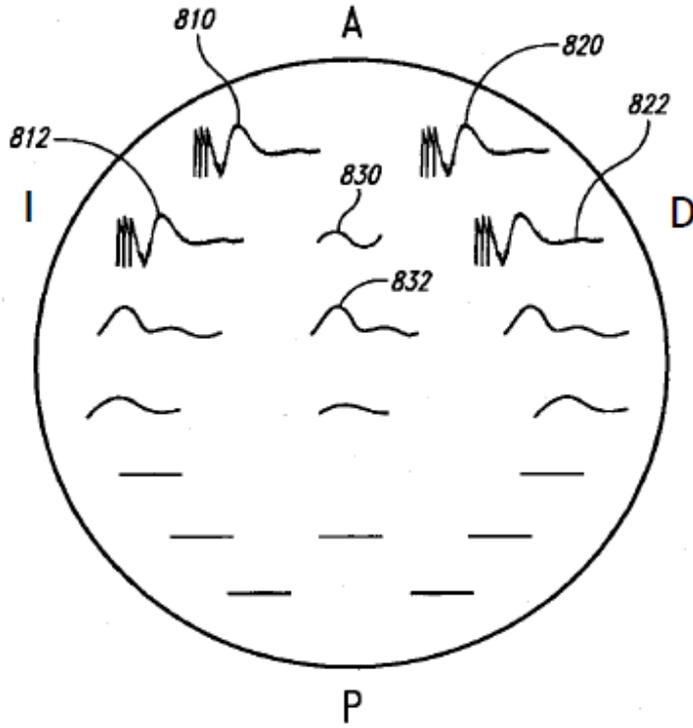


Figura 6

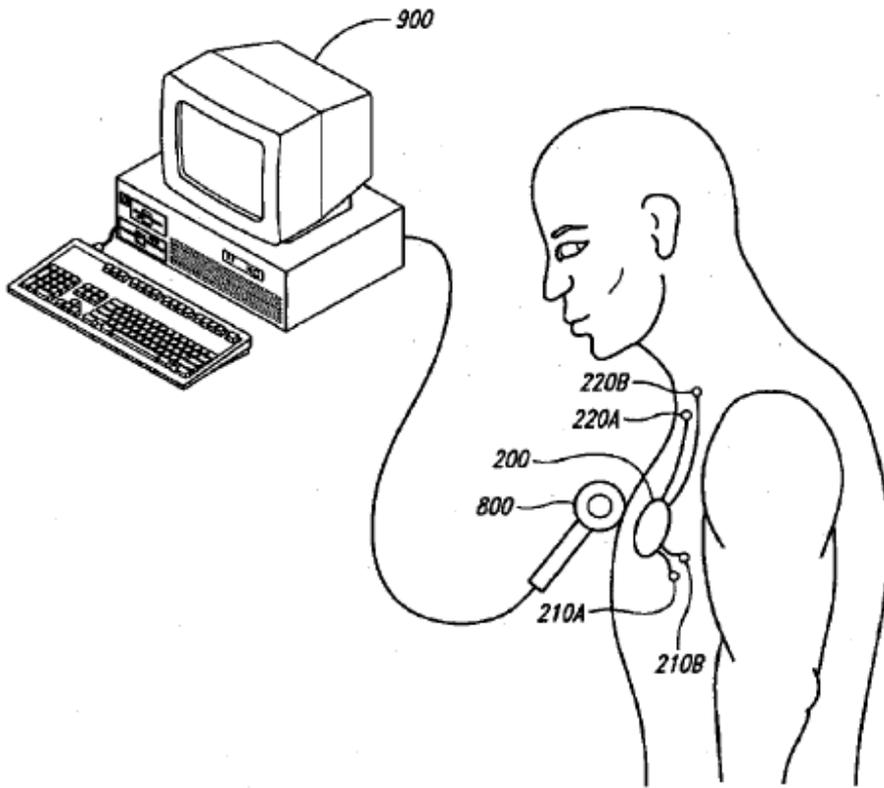


Figura 7