

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 933**

51 Int. Cl.:

**A61N 1/36**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2010 E 10749547 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2475422**

54 Título: **Rectificación respiratoria**

30 Prioridad:

**10.09.2009 US 557084**

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

**16.02.2016**

73 Titular/es:

**RESPICARDIA, INC. (100.0%)  
12400 Whitewater Drive, Suite 150  
Minnetonka, MN 55343, US**

72 Inventor/es:

**GELFAND, MARK;  
LYNN, MARK, C.;  
WESTLUND, RANDY, W.;  
JAMES, KRISTOFER, J.;  
PANTELEON, ANTONIS y  
GOBLISH, TODD, P.**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

**ES 2 559 933 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**

Rectificación respiratoria.

5 Antecedentes

[0001] En seres humanos, el intercambio gaseoso se realiza mediante el inflado y desinflado rítmico de los pulmones.

10 Durante los movimientos respiratorios, el pulmón es pasivo y su volumen está determinado por el tamaño del tórax, que a su vez depende principalmente de la actividad de los músculos intercostales y del diafragma.

[0002] El movimiento vertical del diafragma es de aproximadamente 1,5 cm durante la respiración tranquila y puede llegar hasta 7 cm en la respiración profunda.

15 Un descenso del diafragma de 1 cm aumentará la capacidad torácica en aproximadamente 300 mL y causará que una cantidad de aire correspondiente entre en los pulmones.

Así, los movimientos del diafragma pueden ser responsables de aproximadamente 60 - 80% de la dilatación del pulmón y del aire respirado total.

[0003] Un centro de control respiratorio en el cerebro controla los músculos respiratorios.

20 Los músculos respiratorios consisten en los músculos de la bomba respiratoria (diafragma y músculos intercostales) y de las vías respiratorias.

Las señales neuronales que viajan hasta los músculos respiratorios constituyen el impulso respiratorio central.

Mientras que el diafragma es la fuente principal de potencia para la bomba respiratoria, la función de los músculos de las vías respiratorias es mantener la vía respiratoria abierta.

25 Sin impulso neuronal central, la vía respiratoria se puede colapsar u ocluir parcialmente.

[0004] Durante el sueño, el control respiratorio es inconsciente y está determinado por la demanda metabólica (principalmente la necesidad de eliminar el CO<sub>2</sub> de la sangre).

30 En todos los seres humanos, el impulso neuronal central a la bomba respiratoria y a los músculos de las vías respiratorias durante el sueño se reduce en comparación con un estado consciente.

En presencia de una patología moderada, la resistencia de las vías respiratorias al flujo de aire puede aumentar durante el sueño, dando como resultado, por ejemplo, ronquidos.

35 En casos extremos, las vías respiratorias se pueden cerrar completamente dando como resultado una apnea obstructiva del sueño (AOS). En algunos casos, una desregulación del control central puede resultar en respiraciones periódicas y en enfermedades graves que pueden dañar múltiples órganos.

[0005] La apnea central del sueño (ACS) es una forma de respiración periódica que se caracteriza por un impulso respiratorio central oscilante.

40 La ACS se puede caracterizar por un patrón respiratorio típico creciente y decreciente compuesto por apneas e hiperpneas que se alternan (periodos de hiperventilación), históricamente llamada respiración de Cheyne Stokes (CSR).

[0006] La apnea obstructiva del sueño (AOS) se caracteriza por una inestabilidad de las vías respiratorias superiores.

45 Una vía respiratoria colapsada impide o reduce la inspiración ante un esfuerzo respiratorio continuado o en aumento. Un modelo común de AOS en la población general se caracteriza por estimulaciones periódicas que suponen una abertura brusca de las vías respiratorias.

[0007] Los inventores han descubierto que en algunas poblaciones de pacientes, tales como los que padecen insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) por ejemplo, es difícil si no imposible separar los mecanismos subyacentes de AOS y ACS. Un Modelo de CSR puramente central es algo poco común.

50 La presentación común de respiración periódica en pacientes con ICC puede consistir en eventos respiratorios alternantes que pueden incluir hiperpneas, hipopneas, y apneas centrales, obstructivas y mixtas.

55 Existe un solapamiento significativo, y la mayoría de los pacientes experimenta grados variables de ambos eventos centrales y obstructivos.

De hecho, se cree que el impulso respiratorio central oscilante puede llevar al cierre o a la resistencia aumentada de las vías respiratorias superiores.

60 [0008] Después de una serie extensa de experimentos, los inventores se dieron cuenta de que el tratamiento eficaz de muchos casos de respiración periódica requería poner la atención en el impulso neuronal central para respirar, así como en los problemas de las vías respiratorias.

Debido a la relación entre los músculos de la bomba respiratoria y los músculos de las vías respiratorias, los inventores desearon modular la actividad respiratoria intrínseca del cerebro para afectar a ambos aspectos de la respiración.

65 El centro de control respiratorio del cerebro se encuentra en la médula del cerebro y no es directamente accesible para las tecnologías modernas de neuromodulación.

Los inventores se vieron obligados, por lo tanto, a investigar entradas neuronales al cerebro que controlan el comportamiento del centro de control respiratorio.

5 [0009] El centro de control respiratorio del cerebro recibe entradas de quimiorreceptores de la vasculatura arterial (en el arco aórtico, cuerpos carótidos y vasos sanguíneos del propio cerebro) y de mecanorreceptores tales como los músculos de la bomba respiratoria, los receptores de estiramiento pulmonar del pulmón, y los receptores de estiramiento intercostal.

Se conoce que alterar la entrada en el cerebro de quimiorreceptores haciendo que el paciente inhale algo de dióxido de carbono puede controlar la respiración periódica.

10 [0010] Los nervios frénicos controlan el movimiento del diafragma, lo que a su vez puede llevar a la activación de series de entradas neuronales al cerebro, por ejemplo al estirar varios tejidos inervados del tórax.

El reflejo Hering-Breuer es una retroalimentación neuronal potente de los receptores de estiramiento pulmonar al cerebro.

15 Cuando el pulmón se infla y se estira, el centro respiratorio del cerebro suspende el impulso respiratorio.

Se cree que el acompasamiento de la respiración con estímulos externos en seres humanos que duermen implica el reflejo Hering-Breuer así como otras entradas neuronales.

[0011] La tecnología que eligieron los inventores para la investigación fue la estimulación del nervio frénico.

20 Una forma de estimulación del nervio frénico conocida como "ventilación electrofrénica" o "estimulación diafragmática" ha sido usada durante muchos años para reemplazar a la respiración intrínseca.

La fisiología de la estimulación respiratoria es directa.

El nervio frénico se estimula para que tome el control de la respiración al hiperventilar ligeramente al paciente.

25 La consiguiente reducción de la concentración de dióxido de carbono en sangre es detectada por el centro de control respiratorio del cerebro y sustancialmente toda la emisión neuronal del centro (impulso respiratorio central) se detiene.

Un paciente, así estimulado, puede no experimentar trastornos respiratorios mientras está estimulado pero se vuelve temporalmente dependiente de la "estimulación" frénica para la ventilación e intercambio de gas.

30 [0012] Dicha estimulación frénica ha sido usada para tratar la Paraplejia o el Síndrome de Hipoventilación Central Congénito en niños desde la década de los 1960 y evitó con éxito el fallecimiento mediante el reemplazo de la respiración natural con una artificial.

Al encargarse de la respiración, dicha estimulación suprime el impulso respiratorio central intrínseco.

35 Además de eliminar oscilaciones del impulso respiratorio, también pueden eliminar el impulso para mantener la vía respiratoria abierta.

En pacientes con Síndrome de Hipoventilación Central Congénito, esta limitación puede ser superada mediante una traqueostomía (un procedimiento quirúrgico realizado en el cuello para abrir una vía respiratoria directa a través de una incisión en la tráquea).

Una traqueostomía es inaceptable en pacientes con respiración periódica.

40 [0013] En contraste, formas de realización conforme a la presente divulgación aplican estimulación a un único nervio frénico a un índice que en algunas formas de realización está ligeramente por debajo del índice intrínseco del paciente.

45 Estas formas de realización puede suponer el acompasamiento rítmico de la actividad respiratoria central del paciente en lugar de la supresión del impulso intrínseco.

Cuando se aplicó durante la respiración periódica a individuos mientras dormían y se proporcionó dentro de un rango particular de parámetros de estimulación, esta forma de estimulación del nervio frénico resultó frecuentemente en la restauración del ritmo de respiración normal, fue sostenible, y fue bien tolerada durante el sueño natural.

50 [0014] En algunas formas de realización conforme a la presente divulgación, la estimulación produce contracciones acompasadas de un hemidiafragma inervado por el nervio estimulado y consecuentes inflados de pulmón acompasados.

El ritmo de respiración intrínseco del paciente se modula por estimulación, y se vuelve más regular y exhibe una menor periodicidad.

55 Se cree que la mejora de la respiración se consigue mediante el mecanismo de distensión pulmonar y el acompasamiento rítmico de las neuronas en el centro respiratorio cerebral, entre otros mecanismos, en lugar de mediante el control de la respiración en sí.

60 La respiración espontánea y el accionamiento respiratorio central preferiblemente se conservan, dando así como resultado el beneficio de un tono muscular de la vía respiratoria mantenido y una regulación natural de los gases en sangre.

[0015] Otra forma de realización conforme a la presente divulgación trata sobre la monitorización y el control de la estimulación diafragmática y el acompasamiento rítmico de la estimulación.

65 Esta forma de realización se basa en la suposición de que cuando la estimulación acompasa rítmicamente la respiración, la potencia espectral de la señal respiratoria en el rango inmediato de la frecuencia de impulso será significativamente superior que en otras bandas de frecuencia.

En una forma de realización, se puede calcular una proporción de varianza total de señal respiratoria que cae en la banda estrecha centrada en la frecuencia de estimulación a la varianza total en la banda de frecuencia respiratoria más amplia.

5 Puede esperarse que el valor de esta proporción aumentará de forma proporcional al acompasamiento rítmico de la de respiración por estimulación, permitiendo así un tratamiento guiado y calibrado basado en el efecto de la estimulación sobre la respiración real.

Dos métodos de cálculo ejemplares se describen aquí para dicha proporción: el método de espectro y el método de histograma.

10 Debe entenderse que estos métodos no son las únicas formas de determinar la eficacia de captura del acompasamiento rítmico o de músculos o nervios por el análisis de frecuencia, y otros métodos se les ocurrirán a los expertos en la técnica con la lectura de la presente divulgación.

[0016] Los inventores observan una regularización ocasional del ritmo respiratorio y una resolución de la apnea tanto central como obstructiva durante la estimulación frénica unilateral.

15 Los inventores observaron que la estimulación frénica impide y corrige la periodicidad intrínseca de la respiración en pacientes que muestran frecuentemente respiración oscilatoria durante el sueño.

Los inventores observan que la respiración del paciente, que antes era altamente irregular, se acompasa gradualmente al ritmo de la estimulación frénica y lo sigue si se cambia el índice de estimulación.

20 Los inventores también han observado una asociación fija y repetitiva entre el estímulo externo y actividad inspiratoria neuronal en el centro de control respiratorio del cerebro.

Los inventores confirmaron que la respiración del paciente estaba acompasada rítmicamente, y era de hecho espontánea, al hacer las siguientes observaciones:

(1) Cuando la estimulación se detuvo bruscamente el paciente no paró de respirar.

25 En algunos casos los pacientes continuaron respirando "como si siguieran siendo estimulados" siguiendo las señales que ya no estaban presentes durante varios minutos antes de volver al patrón anterior a la estimulación.

(2) Como sólo se estimuló un nervio frénico, el segundo pulmón era libre de inflarse y desinflarse sin la influencia directa de la estimulación.

30 Los inventores confirmaron el movimiento independiente del pulmón no estimulado mediante mediciones de la impedancia transtorácica independiente.

(3) Con frecuencia, se observó que los pacientes insertaban o intercalaban pequeñas respiraciones espontáneas entre respiraciones acompasadas con la estimulación, confirmando así que el accionamiento respiratorio central permanecía activo.

Estas respiraciones intercaladas no interfirieron con con el patrón de acompasamiento rítmico.

35 [0017] Se cree que la estabilización de los gases sanguíneos y la eliminación o reducción de la hipoxia y de estimulaciones intermitentes asociadas a la hiperventilación mediante el acompasamiento con estimulación frénica mejora el tono de la vía respiratoria.

40 La hipoxia es un estímulo excepcionalmente fuerte para hiperventilar, como también lo es la estimulación neurológica que sigue frecuentemente a la hipoxia.

La gravedad de la hiperventilación que sigue a la hipoxia intermitente determina la reducción posterior de CO<sub>2</sub> en la sangre que produce la retirada del estímulo neuronal tanto para los músculos de la bomba respiratoria como para los músculos de las vías respiratorias.

Lo contrario también es cierto.

45 La reducción de la hipoxia y la consiguiente hiperventilación exacerbada por la hipoxia debería ayudar a mantener el impulso respiratorio y a mantener el tono del músculo neuronal de las vías respiratorias tras el fin de la hiperpnea transitoria.

50 [0018] Otra forma en la que se cree que la ACS reduce la estabilidad de las vías respiratorias superiores e induce la AOS es al favorecer periodos de hipopnea.

Durante la hipopnea, la actividad tanto de los músculos de la bomba respiratoria (por ejemplo, el diafragma) como de los músculos dilatadores de las vías respiratorias superiores (por ejemplo, el geniogloso) se reduce.

55 Por lo tanto, un patrón respiratorio creciente y decreciente del impulso respiratorio central en un individuo con unas vías respiratorias superiores propensas a padecer un colapso puede tener como resultado una apnea/hipopnea obstructiva durante los periodos de hipopnea debido a hipotonía de las vías respiratorias superiores (bajo tono muscular).

Es razonable asumir que lo opuesto también es cierto.

La reducción de la hipopnea en pacientes con ACS ayudará a estabilizar las vías respiratorias mediante el aumento del tono muscular de las vías respiratorias.

60 [0019] En el contexto de esta divulgación, hipopnea se refiere de forma general a una reducción transitoria del flujo de aire (durante el sueño) que dura al menos 10 segundos debido a una respiración transitoria poco profunda, o un índice respiratorio anormalmente bajo.

65 En la bibliografía médica, a veces se distinguen una respiración que es demasiado superficial (hipopnea) o demasiado lenta (bradipnea).

La hipopnea es menos grave que la apnea (que es una pérdida más completa de flujo de aire) pero puede asimismo

suponer una disminución de la cantidad de movimiento de aire hacia el interior de los pulmones y puede causar que descieran los niveles de oxígeno en la sangre (hipoventilación).

5 [0020] No hay consenso científico firme en cuanto a la definición cerrada o cuantitativa de la hipopnea y se entiende que con frecuencia se usan muchas definiciones en la bibliografía científica y pueden ser aplicadas.

[0021] Por ejemplo, en su investigación, que sirvió como base para esta divulgación, los inventores usaron una reducción transitoria de la respiración (flujo de aire) de >30% durante una duración de 10 a 60 segundos acompañada de una desaturación de oxígeno detectable (4%) como definición "técnica" cuantitativa de hipopnea.  
10 En el alcance estrecho de esta definición cuantitativa, la hipopnea y la hipoventilación transitoria son equivalentes para fines prácticos.

[0022] Cuando se define ampliamente, la hipoventilación es el estado en que una cantidad reducida de aire entra en los alveolos de los pulmones, dando como resultado una disminución de los niveles de oxígeno y/o un aumento de los niveles de dióxido de carbono en la sangre.

La hipoventilación también puede ser definida ampliamente, y quizás mejor, como la respiración que no es adecuada para satisfacer las necesidades del cuerpo.

La hipoventilación se puede deber a hipopnea o a una función pulmonar reducida.

20 La hipoventilación puede ser transitoria (como un resultado de hipopnea) o prolongada debido a varias patologías tales como enfermedades congénitas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) u obesidad.

[0023] Los inflados periódicos del pulmón desempeñan un papel importante en el mantenimiento del equilibrio neuronal simpático-parasimpático, el ritmo cardíaco y la regulación de la presión sanguínea.

25 Tan pronto como a principios de la década de 1940 muchas de estas interacciones fisiológicas fueron relacionadas con retroalimentaciones neuronales que señalaban la expansión pulmonar al sistema nervioso autónomo.

La función del sistema nervioso autónomo en la homeostasis del cuerpo es particularmente importante durante el sueño.

Estas retroalimentaciones beneficiosas han sido calificadas según el inflado del pulmón.

30 [0024] La importancia de las retroalimentaciones neuronales de los receptores de estiramiento de los pulmones a los múltiples centros del cerebro que controlan la actividad cardiovascular puede ser demostrada de la mejor manera por la denominada arritmia sinusal respiratoria.

La arritmia sinusal respiratoria (ASR) es un cambio de la frecuencia cardíaca que ocurre en sincronía con la respiración, por lo que el intervalo R-R de un electrocardiograma se acorta durante la inspiración y se prolonga durante la espiración.

35 Aunque la ASR se ha usado como índice de la función vagal cardíaca, también es un fenómeno fisiológico que refleja interacciones respiratorio-circulatorias universalmente observadas en vertebrados.

Algunos estudios han demostrado que la eficiencia del intercambio de gas pulmonar es mejorada por la ASR, lo que sugiere que la ASR puede desempeñar un papel fisiológico activo.

40 La sincronización de la frecuencia de la ventilación alveolar y su perfusión con la ASR en cada ciclo respiratorio podría reducir el gasto de energía suprimiendo latidos innecesarios durante la espiración y la ventilación inefectiva durante el reflujo de la perfusión.

45 la ASR o la variabilidad de la frecuencia cardíaca en sincronía con la respiración es un fenómeno biológico, que puede tener una influencia positiva en el intercambio de gases a nivel del pulmón a través de una sincronización eficiente de la ventilación/perfusión.

[0025] Los inventores observaron un aumento de la ASR cuando los pacientes con ICC fueron tratados conforme a formas de realización de la invención.

50 Es razonable esperar que seguirán otros beneficios tales como la dilatación de vasos sanguíneos y la reducción de arritmias malignas.

[0026] La estimulación frénica o del diafragma conforme a formas de realización de la presente divulgación puede expandir la respiración o el volumen pulmonar para combatir los efectos de la hipopnea.

55 También se espera que la estimulación tenga como resultado expansiones del pulmón prolongadas a diferencia del patrón creciente y decreciente que se encuentra en la ACS.

También se puede esperar de estas mejoras un beneficio adicional para el tono de las vías respiratorias.

60 En pacientes con una ACS considerable, el colapso de las vías respiratorias superiores y la AOS resultante pueden ser secundarios a la retirada del estímulo neuronal y mecánico a las vías respiratorias provocado por una reducción de la activación parasimpática y una disminución del inflado pulmonar durante los episodios centrales de apnea/hipopnea.

[0027] El beneficio clínico puede derivar del acompasamiento del ritmo respiratorio intrínseco por estimulación.

65 Un volumen pulmonar aumentado, una composición de gases en sangre estabilizada y una hipoventilación reducida sugieren una mejora de la dinámica de las vías respiratorias además de la corrección primaria de la inestabilidad respiratoria central.

[0028] Los músculos dilatadores de las vías respiratorias superiores desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la permeabilidad de las vías respiratorias.

Se conoce que muchos de los músculos dilatadores faríngeos demuestran una actividad fásica inspiratoria, la aparición de la cual precede a la actividad diafragmática.

5 Es decir, los músculos de las vías respiratorias se contraen en sincronización con la respiración ligeramente antes que los músculos de la bomba respiratoria, "preparando" así la vía respiratoria faríngea para el desarrollo de presión negativa durante la inspiración.

[0029] El músculo faríngeo mejor estudiado es el geniogloso.

10 El geniogloso recibe información del centro de control respiratorio del cerebro (o más precisamente del generador de patrón central respiratorio del tronco encefálico) localizado en la médula.

El nervio hipogloso activa el geniogloso, y se ha detectado que el nervio hipogloso envía la información 50-100 ms antes que el nervio frénico en pacientes sanos.

15 [0030] Las entradas quimiorreceptoras son también importantes para influir a las emisiones del nervio motor hipogloso.

Un CO<sub>2</sub> en sangre bajo (hipocapnia) reduce la activación y un CO<sub>2</sub> alto (hipercapnia) la aumenta.

20 Así, puede ser útil para cualquier tratamiento de respiración periódico el evitar la hipocapnia y la reducción de la activación de los músculos de las vías respiratorias que acompaña a la hipocapnia.

[0031] Formas de realización conforme a la presente divulgación son utilizables para tratar la respiración periódica en pacientes que están durmiendo, pero también pueden usarse para regularizar la respiración en personas que están en descanso y que padecen enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca, hipertensión, COPD, y otras afecciones para las que una eficacia mejorada de la respiración es ventajosa.

25 [0032] En una forma de realización conforme a la presente divulgación, una zona de frecuencia medida es definida en base a señales fisiológicas medidas asociadas a la contracción intrínseca de un músculo.

Una zona de frecuencia de estimulación se define en base a la frecuencia de estimulación de un generador de impulsos eléctricos configurado para estimular el músculo o un nervio asociado al músculo a una frecuencia diferente que la frecuencia intrínseca.

30 El músculo o un nervio asociado al músculo es estimulado, y el impacto de la estimulación se determina mediante una comparación de la potencia medida de un conjunto de señales que caen dentro de la zona de frecuencia medida con la potencia medida del conjunto de señales que caen dentro de la zona de frecuencia de estimulación.

En variaciones de esta forma de realización, la señal fisiológica es una señal que representa la respiración.

35 En otra forma de realización, el músculo es un músculo diafragma.

En otra forma de realización, la zona de frecuencia medida comprende un rango de frecuencias inmediatas a la frecuencia de respiración de un paciente.

40 [0033] En otra forma de realización conforme a la presente divulgación, un sistema para la estimulación eléctrica de un nervio o músculo incluye un generador de impulsos eléctricos que suministra energía para estimular un músculo a una primera frecuencia, la primera frecuencia diferente de una segunda frecuencia a la que el músculo se contrae intrínsecamente.

45 El sistema de esta forma de realización también tiene un sensor que detecta la actividad fisiológica indicativa de la contracción del músculo estimulado y una memoria electrónica para almacenar una colección de datos generados por el sensor a lo largo de un periodo de tiempo.

Un analizador de frecuencias analiza la colección de datos para determinar la distribución de la potencia a través de una banda de frecuencia para la actividad fisiológica detectada y el circuito del sistema es capaz de comparar la potencia de una banda inmediata a la frecuencia de estimulación con la potencia total a través de la banda de frecuencia para la actividad fisiológica detectada.

50 [0034] En otra forma de realización conforme a la presente divulgación, un sistema para la estimulación eléctrica de un nervio o músculo incluye un generador de impulsos eléctricos que suministra energía para estimular un músculo a una primera frecuencia, la primera frecuencia diferente de una segunda frecuencia a la que el músculo se contrae intrínsecamente.

55 El sistema de esta forma de realización también tiene un sensor que detecta la actividad fisiológica indicativa de la contracción del músculo estimulado y una memoria electrónica para almacenar un conjunto de datos generados por el detector durante un periodo de tiempo.

60 Un analizador de frecuencias analiza el conjunto de datos para determinar la distribución de potencia a través de una banda de frecuencia para la actividad fisiológica detectada y el circuito del sistema es capaz de comparar la potencia de una banda inmediata a la frecuencia de estimulación con la potencia total a través de la banda de frecuencia para la actividad fisiológica detectada.

En esta forma de realización, el circuito es capaz de aumentar la energía proporcionada por el generador de impulsos si la proporción de la potencia de la banda inmediata a la frecuencia de estimulación a la potencia total está por debajo de un umbral.

65 [0035] En otra forma de realización conforme a la presente divulgación, un sistema para tratar alteraciones

respiratorias incluye un generador de impulsos eléctricos capaz de proporcionar señales de estimulación eléctricas a un nervio frénico o diafragma de un paciente con una frecuencia de señal predeterminada.

Esta forma de realización tiene un sensor de respiración capaz de detectar una señal representativa de la respiración del paciente y un comparador de frecuencias que compara la densidad de potencia de la distribución de frecuencia de las señales de respiración detectadas sobre unas bandas de frecuencia de estimulación con la densidad de potencia de las señales de respiración detectadas sobre una banda de frecuencia respiratorias. El sistema incluye un circuito de ajuste de potencia que ajusta la potencia de las señales de estimulación eléctricas proporcionadas por la generación de impulso eléctrico basándose en la comparación de las densidades de potencia. En varias formas de realización, el circuito de ajuste de potencia podría ajustar la corriente de estimulación, el voltaje de estimulación, la frecuencia de los impulsos en un tren de impulsos, una duración de impulso de los impulsos de un tren de impulsos, u otros parámetros.

[0036] En otra forma de realización conforme a la presente divulgación, un nervio frénico o diafragma se estimula a una frecuencia por debajo de un índice de respiración intrínseco.

La estimulación se entrega a una intensidad suficiente para acompañar la respiración mientras que el impulso intrínseco para respirar permanece intacto.

En algunas formas de realización, el impulso respiratorio se manifiesta como un acompañamiento 2:1, en otros como una respiración espontánea de un pulmón no-estimulado, en otros como respiraciones menores intercaladas entre respiraciones acompañadas, y en otros como una activación periódica de músculos de las vías respiratorias.

[0037] En otra forma de realización conforme a la presente divulgación, los trastornos respiratorios se tratan mediante la detección de una señal representativa de la respiración de un paciente y mediante un análisis de frecuencia de la señal representativa de la respiración sobre un rango de frecuencias que concuerda con la respiración.

Esta forma de realización incluye los pasos de determinar un índice o frecuencia de respiración intrínseco y estimular un hemidiafragma del paciente a una frecuencia diferente de la frecuencia de respiración intrínseca.

En esta forma de realización, se lleva a cabo un análisis de frecuencia de la señal respiratoria durante la estimulación.

Un índice de captura se determina por división de la distribución de potencia en un rango de frecuencias inmediato a la frecuencia de estimulación a la potencia del rango de frecuencias de acuerdo con la respiración para determinar un índice de captura.

Los parámetros de estimulación son modificados basados en el índice de captura calculado.

En algunas formas de realización, la señal representativa de la respiración puede ser la impedancia transtorácica.

En algunas formas de realización, la frecuencia de estimulación es inferior a la frecuencia de respiración intrínseca.

[0038] En otra forma de realización conforme a la presente divulgación, los trastornos respiratorios se tratan mediante la detección de una señal representativa de la respiración de un paciente y la realización de un análisis de frecuencia de la señal representativa de la respiración sobre un rango de frecuencias de acuerdo con la respiración.

Esta forma de realización incluye los pasos de determinar un índice o frecuencia de respiración intrínseco y estimular un hemidiafragma del paciente a una frecuencia diferente de la frecuencia de respiración intrínseca.

En esta forma de realización, se realiza un análisis de frecuencia de la señal respiratoria durante la estimulación.

Un índice de captura se determina mediante la división de la distribución de potencia en un rango de frecuencias inmediato a la frecuencia de estimulación a la potencia del rango de frecuencias de acuerdo con la respiración para determinar un índice de captura.

Los parámetros de estimulación son modificados basados en el índice de captura calculado.

En algunas formas de realización, la potencia de estimulación es aumentada si el índice de captura está por debajo de un umbral determinado.

En algunas formas de realización, la potencia de estimulación es disminuida si el índice de captura está por encima de un umbral determinado.

Breve descripción de los dibujos

[0039]

La Figura 1 es una forma de onda de los datos de respiración de un paciente no tratado.

La Figura 2 es una forma de onda de la respiración del paciente de la Figura 1 durante el tratamiento conforme a formas de realización de la invención.

La Figura 3 es un gráfico espectral de los datos de respiración presentados en la Figura 1.

La Figura 4 es un gráfico espectral de los datos de respiración presentados en la Figura 2.

La Figura 5 es un gráfico de datos experimentales acerca de trastornos respiratorios en un paciente tratada conforme a formas de realización de la invención.

La Figura 6 es una forma de onda de los datos de respiración y de estimulación asociados al tratamiento de un paciente conforme a formas de realización de la invención.

La Figura 7 es un organigrama de control conforme a formas de realización de la invención.

La Figura 8 es una vista esquemática de un paciente y un dispositivo de tratamiento conforme a formas de realización de la invención.

#### Descripción detallada

[0040] La Figura 1 es una forma de onda de los datos de respiración de un paciente no tratado.

La forma de onda representa 60 segundos de datos adquiridos durante el tiempo en el que el paciente estaba dormido.

El trazo 101 representa la respiración normal (en descanso) de este paciente.

El trazo 101 se adquirió a las 10:42 de la noche justo antes de que el paciente recibiera el tratamiento.

El rastro 101 representa el flujo de aire hacia adentro y hacia afuera de los pulmones del paciente monitoreados con un medidor de flujo (sensor térmico).

A esa hora el paciente no muestra respiración periódica o apneas y el paciente está respirando regularmente a 24 respiraciones por minuto (0,4 Hz).

[0041] La Figura 2 es una forma de onda de la respiración del paciente de la Figura 1 durante el tratamiento conforme a formas de realización de la invención.

Esta forma de onda también representa 60 segundos de datos adquiridos cuando el paciente estaba dormido.

El paciente tiene ACS y fue tratado utilizando estimulación transvenosa del nervio frénico derecho.

EL trazo 103 representa trenes impulsos de estimulación.

Los trenes de impulsos de estimulación fueron aplicados a un índice constante de 18 por minuto (0,3 Hz frecuencia del impulso), en este caso por debajo del índice de respiración nativo del paciente de 24 respiraciones por minuto.

Cada tren de impulsos dura 1,67 segundos.

Durante la aplicación del tren de impulsos, el nervio frénico derecho fue estimulado y los músculos del hemidiafragma derecho se contrajeron (fase de estimulación 104).

Cada tren de impulsos es seguido por la fase de relajación 105 que también dura 1,67 segundos en este ejemplo.

Durante la fase de relajación, el nervio frénico no es estimulado.

El modelo de estimulación 103 representa por lo tanto el 50% de la estimulación del ciclo de trabajo (50% inspiración - 50% espiración).

Otros ciclos o proporciones de trabajo pueden utilizarse para conseguir los objetivos de la invención.

[0042] Cada tren de impulsos 104 está compuesto de series de impulsos individuales (no mostrados) suministrados por un generador de impulsos.

El generador de impulsos puede ser externo o implantado.

En este ejemplo los impulsos duran 150 $\mu$ s (microsegundos) y se aplican a una frecuencia de 20 Hz.

El generador de impulsos de este ejemplo aplicó impulsos de una forma preprogramada controlada para alcanzar una amplitud de corriente máxima preprogramada de 4.9 mA.

Para aumentar la comodidad del paciente, la amplitud de corriente eléctrica de los impulsos en el tren de impulsos se puede aumentar gradualmente, mantener constante y luego disminuir gradualmente en el mismo tren de impulsos.

Otras formas de tren de impulsos se pueden utilizar para provocar las respuestas de contracción y de relajación deseadas del músculo del diafragma sin desviarse del alcance de esta divulgación.

[0043] El trazo 102 representa la respiración del paciente durante la terapia de estimulación.

Similar al trazo 101 de la Figura 1, consiste en respiraciones individuales monitoreadas por un medidor de flujo.

Cada respiración consiste en una fase de inspiración 106 y una fase de espiración 107.

Se puede observar que hay en su mayoría respiraciones grandes 108 y algunas respiraciones menores 109.

Las respiraciones grandes son sincronizadas en fase con los impulsos de estimulación 103 y se puede decir que la respiración del paciente está acompasada con la estimulación.

Estas respiraciones grandes aparecen al mismo ritmo que el índice del tren de impulsos de estimulación de 18 por min (0,3 Hz).

[0044] Cuando sólo respiraciones grandes aparecen en serie, éstas indican el acompasamiento 1:1 (una respiración por cada tren de impulso de estimulación).

Cuando aparecen respiraciones pequeñas, éstas pueden aparecer de varias formas.

En algunos casos, las respiraciones pequeñas están intercaladas entre las respiraciones grandes a un índice que corresponde generalmente al índice de respiración espontánea de 24 respiraciones por minuto (0,4 Hz).

En algunos casos, las respiraciones pequeñas aparecen sólo ocasionalmente como lo requiera la demanda metabólica.

En otros casos, periodos de respiraciones intercaladas corresponden a un acompasamiento 2:1 (dos respiraciones para cada tren de impulsos de estimulación).



En cualquier caso, la existencia de respiraciones pequeñas y espontáneas o 2:1 acompasadas apoyan la inferencia de que mientras se acompasa la respiración de esta forma, el centro de control respiratorio sigue estando activo

5 [0045] Mientras las respiraciones del trazo 102 aparecen en la misma frecuencia básica que la estimulación 103, no están necesariamente sincronizadas de forma exacta a la estimulación.  
La inspiración 106 puede empezar a un tiempo de retraso diferente después del inicio de los trenes de impulso de estimulación 104 e incluso pueden bajo circunstancias determinadas preceder a la aparición del tren de impulsos de estimulación correspondiente.

10 [0046] En la forma de realización representada en la figura 2, la estimulación se aplica al índice algo inferior al índice de respiración espontáneo en descanso (en este ejemplo: 18 vs. 24 /min).  
La estimulación puede acompasar la respiración espontánea pero no la reemplaza.  
El acompasamiento es evidente gracias al retraso de tiempo variable y al ángulo de fase entre los trenes de impulsos de estimulación y el esfuerzo de inspiración del paciente.  
15 Más pruebas adicionales del acompasamiento es la apariencia periódica de acompasamiento 2:1 y 1:1 u otras respiraciones pequeñas que no están acompasadas, que muestran que el impulso respiratorio no es suprimido, sino acompasado.

20 [0047] La Figura 3 es un gráfico espectral de los datos de respiración presentados en la Figura 1.  
Ondas de forma periódicas tales como las ondas de forma respiratorias ilustradas por la Figura 1 se pueden analizar utilizando varios métodos de dominio de frecuencia, el más común de los cuales es el análisis espectral.

[0048] La Figura 3 muestra el espectro de respiración espontánea normal del paciente ilustrado por el trazo 101 de la Figura 1.  
25 Tal espectro puede ser obtenido mediante la realización de la Transformada Rápida de Fourier (FFT) en 2 - 3 minutos de los datos de señal respiratoria obtenidos digitalmente (en este ejemplo, el flujo de aire).  
El espectro puede ser un espectro de potencia, un espectro de densidad de potencia o un espectro de magnitud.  
También se puede considerar que el espectro de potencia proporciona qué frecuencias contribuyen más a la varianza de la señal.  
30 Cuanto mayor es la amplitud, más alta es la varianza.  
Este es una definición amplia significativa de "espectro de potencia". Se entiende que muchos métodos numéricos existen para calcular la distribución de frecuencias de señales periódicas, y todos se contemplan aquí.  
El "espectro" se puede calcular para el rango de frecuencias respiratorias naturales que generalmente están entre 0 y 1,0 Hz.  
35 En la forma de realización descrita, se descubrió el rango de frecuencias de aproximadamente 0,1 a 0,5 Hz.  
El rango seleccionado se denomina "banda de frecuencia respiratoria" (RFB) para fines de esta divulgación.  
Otros rangos de frecuencia podrían ser seleccionados, y la selección de este rango es meramente ilustrativa.

40 [0049] En la figura 3, la RFB 204 está indicada por el marco cuadrado que incluye todas frecuencias respiratorias importantes para determinar la eficacia del acompasamiento en este ejemplo.  
El hecho de que la frecuencia respiratoria natural del paciente tenga un máximo de 0,4 Hz 202 se puede esperar a partir del trazo de respiración 101 de la Figura 1.  
Otra banda de frecuencia importante para la determinación del acompasamiento es denominada "banda de frecuencia de estimulación" (SFB).  
45 Está representada por la banda estrecha cuadrada 203 y en este caso se centra en la frecuencia a la que los trenes de impulso de estimulación se aplican como en el trazo 103 de la Figura 2.

[0050] El gráfico espectral de la Figura 3 corresponde al periodo en el que la terapia de estimulación no se aplica.  
50 La potencia en la banda SFB es baja si la frecuencia central, en este caso 0,3 Hz, es significativamente diferente de la frecuencia respiratoria dominante 202.

[0051] La eficacia del acompasamiento respiratorio se puede determinar por comparación de la potencia espectral de la banda SFB con la potencia espectral total o con la potencia espectral de otras bandas de frecuencia, por ejemplo.  
55 Los inventores han encontrado útil designar un índice de captura (CI) como una medida de la eficacia del tratamiento.  
El índice de captura se calcula mediante la división de la potencia espectral de la SFB entre la potencia espectral de la RFB.  
El índice de captura representa la fracción del gráfico espectral total de la respiración que cae en la banda estrecha inmediata a la frecuencia de estimulación.  
60 Puede esperarse que el valor del índice de captura aumente proporcionalmente con el acompasamiento de la respiración mediante la estimulación.  
Así, la frecuencia de estimulación se convierte en la frecuencia dominante de la señal respiratoria a medida que el acompasamiento aumenta.  
65 Hay muchos cálculos numéricos que pueden utilizarse para calcular el índice de captura.  
Por ejemplo, los inventores han usado la siguiente metodología, entre otras.

[0052] Un gráfico espectral es una técnica gráfica para examinar la estructura cíclica en el dominio de frecuencia. Estrictamente definido es una transformada de Fourier alisada de la función de autocovarianza.

La frecuencia se mide en ciclos por unidad de tiempo.

5 El gráfico espectral se visualiza con un eje vertical de varianza alisado (potencia) y un eje horizontal de frecuencia (ciclos por observación).

[0053] Las computaciones para generar las varianzas alisadas pueden estar incluidas y no son discutidas más aquí. Los gráficos espectrales son una técnica fundamental en el análisis de frecuencia de series temporales y resultan familiares a los expertos en la técnica. Los gráficos espectrales se pueden utilizar para determinar cuántos componentes cíclicos hay en una forma de onda cíclico, si hay o no una frecuencia de ciclo dominante, y si la hay, cuál es la frecuencia de ciclo dominante.

Para los fines de esta divulgación, el grado de "dominación" de la frecuencia dominante (estimulación) se refiere al índice de captura.

[0054] En el ejemplo mostrado en la figura 3, el CI (índice de captura) fue computado como: (potencia en el rango de frecuencia de estimulación +/- 0,0183 Hz) / (potencia de 0,1 a 0,5 Hz).

El ancho del Numerador en este ejemplo es 0,0366 Hz.

Se calcula a partir del valor de frecuencia de estimulación redondeado a la "clase" FFT más cercana con el ancho de Numerador de 3 clases por debajo y 3 clases por encima (6 clases en total).

La resolución en el dominio de frecuencia en este ejemplo es 0,0061 Hz/bin.

Esto se denomina el "ancho de clases". La elección de +/- 3 clases fue para responder por algo o la "distribución de clases" que se ve cuando la frecuencia de estimulación no es una frecuencia de clase FFT exacta y para alguna varianza natural en la frecuencia de la respiración compasada.

Los intervalos FFT se fijan por la tasa de muestreo de datos (400 muestras/seg) y la longitud FFT (216=65.636).

[0055] El índice de muestreo de datos fue 400 muestras/seg.

Se entiende que otros índices de muestreo inferiores, por ejemplo 20 muestras/segundo, pueden ser además adecuados para cálculos u otras aplicaciones de software insertados.

La longitud del registro de fue 65.536 muestras (esto corresponde a 164,84 segundos).

Si se usa una tasa de muestreo de toma de datos inferior, se necesitan significativamente menos muestras, pero no es probable que menos de, por ejemplo, 1.024 o 2.048.

Otras longitudes de registro, tales como por ejemplo 2,3 y 5 minutos también se usaron con éxito.

En este ejemplo, el índice de captura se calcula como la proporción de la suma de las magnitudes de una banda de frecuencia de  $\pm 3$  clases de ancho (0,0366 Hz), centrada alrededor del índice de estimulación conocido y la suma de las magnitudes (o potencia) de 0,1 a 0,5 Hz.

Otros anchos de ventana para la SFB y RFB podrían usarse usarse en diferentes formas de realización, y la SFB no necesita ser centrada en la frecuencia de estimulación.

Común a todas formas de realización, la "banda de frecuencia de estimulación" SFB es más estrecha que la "banda de frecuencia respiratoria" (RFB), tal como por ejemplo < 10% de RFB e incluida en la RFB.

[0056] La Figura 4 es un gráfico espectral de los datos de respiración presentados en la Figura 2.

La estimulación se ha encendido en este ejemplo y se ha aplicado a la frecuencia programada de 0,3 Hz como ilustra el trazo 103 en la Figura 2.

[0057] Se puede observar que el valor máximo 302 de espectro de potencia de la señal respiratoria (flujo de aire) está a la frecuencia 0,3 Hz que corresponde exactamente a la frecuencia de estimulación.

La potencia de respiración Natural a 0,4 Hz se refleja en un valor máximo menor 301.

Se aprecia que la presencia de la potencia de frecuencia de respiración natural en el espectro puede variar dependiendo de la fuerza de estimulación y del impulso respiratorio intrínseco del paciente.

La presencia de actividad respiratoria notable a la frecuencia respiratoria natural sugiere que el impulso respiratorio está acompasado pero sigue activo, es decir no está suprimido o durmiente.

La potencia de la SFB 303 en este ejemplo representa una fracción mayor de la RFB 304 que en el ejemplo ilustrado por la Figura 3.

Por lo tanto, se puede esperar que el índice de captura (SFB/RFB) también aumente significativamente.

De hecho, los cálculos muestran que el índice de captura aumentó en este ejemplo de 0,24 (Figura 3) a 0,46 (Figura 4).

Métodos de cálculo diferentes pueden resultar en diferentes números pero el índice de captura aumenta significativamente cuando la respiración del paciente se acompasa.

[0058] La Figura 5 es un gráfico de datos experimentales relacionados con trastornos respiratorios en un paciente tratado conforme a formas de realización de la invención.

La Figura 5 ilustra la importancia práctica de la clasificación de capturas con el objetivo de restaurar la respiración normal en el ajuste de la respiración periódica.

La gravedad de la respiración periódica está comúnmente caracterizada por el índice de apnea hipopnea (IAH).

El IAH es la suma total de eventos respiratorios (apneas e hipopneas) que ocurren en una hora.

Un IAH > 15 es considerado significativo y un IAH > 30 grave y muy peligroso.

Existen métodos clínicos estándar conocidos para calcular el IAH durante estudios del sueño que utilizan la polisomnografía (PSG).

5 La PSG es una prueba diagnóstica durante la cual varias variables fisiológicas se miden y se registran durante el sueño.

El gráfico de la Figura 5 fue obtenido por investigadores que usaron la PSG en un paciente que padecía respiración periódica grave mientras se sometía a un tratamiento de estimulación conforme a formas de realización de la invención.

El IAH del paciente se expresa en el eje Y como función de índice de captura en el eje X.

10 Durante el experimento, la energía de estimulación (en este caso, corriente de estimulación) fue variada generando niveles diferentes de activación diafragmática y, como resultado, niveles diferentes de acompasamiento. El índice de captura fue calculado más tarde utilizando un registro digitalizado del estudio de sueño y una metodología equivalente a las descritas en esta divulgación.

15 [0059] Se puede observar que durante periodos de tiempo en los que el índice de captura era más alto, se redujo el IAH.

La estimulación que dio como resultado índices de captura superiores a 0,5, como se ha calculado en este ejemplo, eliminó prácticamente de forma completa la respiración periódica.

20 [0060] Se entiende que el uso de la FFT y el cálculo de espectro respiratorio no es la única forma para implementar el cálculo del índice de captura.

Por ejemplo, la forma de onda respiratoria se puede procesar y presentar como una serie de números que corresponden a duración de las respiraciones.

25 Una serie que representa los últimos 3-4 minutos de datos respiratorios pueden consistir, por ejemplo, en 60 - 80 duraciones de respiraciones.

Entonces se puede construir un histograma de duraciones de respiraciones que represente la distribución de frecuencia de las duraciones de respiraciones.

Si la respiración intrínseca se acompasa a una frecuencia de estimulación, la frecuencia de incidencia de duraciones de respiraciones que corresponde con la longitud de onda de esta frecuencia aumentará.

30 Por ejemplo, si la frecuencia de estimulación es de 20 /minuto, la duración de la respiración es de 3 segundos.

A medida que la captura y el acompasamiento aumentan, las respiraciones de aproximadamente 3 segundos de duración ocurrirán más y más frecuentemente.

Para compensar la variabilidad natural, las respiraciones que tienen una duración de, por ejemplo, entre 2,84 y 318 segundos se pueden incluir en el numerador del cálculo del índice de captura.

35 Este rango de duraciones de respiraciones corresponde a la banda de frecuencia +/- 0.0183 Hz usada en el ejemplo basado en el espectro antes descrito.

[0061] El índice de captura en este método es computado como: (suma de ocupaciones de duraciones de respiraciones en rango de frecuencia de estimulación +/- banda seleccionada) / (suma de ocupaciones de todas las duraciones de respiraciones en el rango respiratorio).

40 El rango respiratorio de las duraciones de respiraciones pueden ser por ejemplo de 2 a 10 seg.

El rango de duración de respiraciones de 2 a 10 segundos corresponde a la frecuencia respiratoria 0,1 a 0,5 Hz.

45 [0062] El método de verificación de capturas basado en histogramas es matemáticamente diferente del método basado en espectros, pero similar en su principio.

Se basa en la suposición de que cuando la estimulación acompasa la respiración, las duraciones de respiraciones de la señal respiratoria en el rango inmediato de la frecuencia de impulso ocurrirá con una frecuencia significativamente más alta que las de otras bandas de frecuencia respiratoria.

50 Por lo tanto el índice de captura (CI) sigue siendo calculado como la proporción de la varianza de la señal respiratoria que cae en la banda estrecha centrada en la frecuencia de estimulación a la varianza total en la banda de frecuencia respiratoria más amplia.

Los inventores han demostrado en pacientes que el valor de índice de captura calculado utilizando el método de histograma aumentó de forma proporcional al acompasamiento de la respiración por estimulación, lo que permitió un tratamiento guiado y estrechamente correlacionado con la captura calculada utilizando el método de espectro.

55 Se aprecia que otros métodos de cálculo de índice de captura basados en principios similares son posibles y se le ocurrirán a los expertos en la técnica al leer esta divulgación.

[0063] La Figura 6 es una forma de onda de los datos de respiración y de estimulación asociados al tratamiento de un paciente conforme a formas de realización de la invención.

60 El trazo superior 501 representa una respiración del paciente (flujo de aire).

El eje X representa 16 minutos de datos registrados y las respiraciones individuales están comprimidas en comparación con las Figuras 1 y 2 que mostraban sólo un minuto de datos.

Durante este periodo de tratamiento la energía de estimulación (corriente) fue primero reducida gradualmente y luego desactivada completamente.

65 El trazo inferior 503 representa la corriente eléctrica de estimulación.

Durante los primeros 3 minutos la corriente fue mantenida constante a aproximadamente 5 mA.

La respiración 501 fue suficientemente acompasada y la respiración periódica no estuvo presente. Durante el periodo entre 3 y 10 minutos del segmento registrado la corriente 503 fue gradualmente reducida. Se puede observar que la respiración periódica ya no está controlada, y después de 10 minutos volvieron las apneas 504 e hiperpneas 503 alternantes que indican el patrón típico de respiración periódica conocido como respiración de Cheyne-Stokes.

[0064] La Figura 7 es un organigrama de control conforme a formas de realización de la presente divulgación. La Figura 7 ilustra un método y algoritmo potencial que se sirve de la clasificación de capturas para implementar y mejorar el tratamiento contra los trastornos respiratorios. Se entiende que la metodología de índice de captura propuesta tiene implicaciones amplias para tratamientos respiratorios que utilizan la estimulación del nervio frénico o del diafragma y potencialmente para la ventilación mecánica.

[0065] Una forma de realización conforme a la presente divulgación emplea un cálculo de captura de tipo índice introducido en un algoritmo en un microprocesador de un generador de impulsos implantable (IPG) que es capaz de ajustar energía de estimulación del nervio frénico en respuesta al índice de captura calculado. El índice de captura se puede calcular en base a 2-3 minutos del historial de una señal respiratoria, por ejemplo en la impedancia transtorácica, y los parámetros de estimulación pueden ser ajustados automáticamente en base al índice de captura calculado.

[0066] El algoritmo introducido de esta forma de realización es capaz de determinar el índice respiratorio en descanso intrínseco del paciente 601. Este índice puede ser, por ejemplo, de entre 6 y 40 respiraciones/minuto, pero en una población prevista de pacientes con respiración periódica es posible entre 12 y 30 respiraciones/minuto. El algoritmo es capaz de aplicar trenes de impulsos de estimulación al nervio frénico del paciente a un índice establecido que en algunas formas de realización es algo inferior al índice intrínseco 602. Puede ser, por ejemplo, 2-4 respiraciones inferior al índice intrínseco. Por lo tanto, si el algoritmo ha determinado que el paciente estaba respirando a 20 respiraciones por minuto, el índice de estimulación puede establecerse automáticamente en 16 respiraciones por minuto, por ejemplo. Después de que el software introducido haya recopilado suficiente información de señal respiratoria (esta puede ser por ejemplo 3 minutos de datos digitalizados a 20 muestras por segundo), se puede calcular un índice de captura 603.

[0067] Ya que condiciones fisiológicas como la postura del paciente, estado de sueño, fatiga del diafragma y otros pueden influir en la respuesta al acompasamiento, es de esperar que el índice de captura no sea constante con el tiempo. Puede haber un valor asignado programado de índice de captura que indica el acompasamiento deseado. Este valor puede estar en el rango de 0,2 a 0,8 por ejemplo. Conforme a la técnica conocida de ingeniería de control por realimentación, un algoritmo introducido puede comparar el índice de captura real con el objetivo 604 y aumentar la energía de estimulación si el índice de captura está por debajo del objetivo o reducirlo si está por encima de éste 605. La energía de estimulación se puede ajustar mediante la variación de la corriente proporcionada, voltaje, frecuencia o duración del impulso. Por ejemplo, la corriente de estimulación se puede aumentar o disminuir en el rango entre 1 y 10 mA en pasos adecuados. De forma alternativa, la duración del impulso de estimulación se puede aumentar o disminuir en el rango de 100 a 500  $\mu$ s en pasos adecuados, por ejemplo. Un algoritmo de control por realimentación se puede implementar en el software IPG introducido, tal como un regulador PI o PID conocido en el campo de la ingeniería de control. En la forma de realización usada por los inventores para reunir datos experimentales, la corriente de estimulación fue manipulada por pasos de 0,1 a 0,5 mA para conseguir el índice de captura deseado.

[0068] La Figura 8 es una vista esquemática de un paciente y dispositivo de tratamiento conforme a formas de realización de la presente divulgación. Un generador de impulsos implantable 702 se programa para generar trenes de impulsos de estimulación 703 a un ritmo fijo. Un nervio frénico derecho del paciente 705 inerva el hemidiafragma derecho 706. Los trenes de impulsos de estimulación 703 se transmiten al nervio frénico derecho 705 a través del cable de electrodo 704.

[0069] Se podría estimular o el nervio frénico o el propio hemidiafragma. Uno o más electrodos podrían ser colocados en el diafragma, adyacentes al nervio (por ejemplo, electrodo tipo cuff), por vía intravenosa próximos al nervio, o en cualquier otra ubicación adecuada para proporcionar una estimulación apropiada. El/los electrodo(s) podría(n) estar conectado(s) a un generador de impulsos eléctricos mediante tecnología con cable o sin cables.

El generador de impulsos podría ser implantado en el paciente o estar localizado externamente.

[0070] El nervio frénico derecho 705 conduce la estimulación al hemidiafragma derecho 706, que responde con el movimiento descendente 707.

5 El movimiento descendente 707 del diafragma produce el inflado de los pulmones y la activación de receptores de estiramiento en el interior de la cavidad torácica.

Se cree que el estiramiento periódica genera un ritmo regular periódico de las entradas de retroalimentación neuronal 708 al cerebro 701.

Las neuronas respiratorias del cerebro son acompasadas por la entrada neuronal 708.

10 La fuerza de estimulación 703 suscita una respuesta proporcional del hemidiafragma estimulado 706.

El movimiento diafragmático aumentado por consiguiente resulta en la entrada neuronal regular periódica aumentada 708 al cerebro 701.

15 [0071] Cuando las señales alcanzan la fuerza necesaria, el acompasamiento respiratorio está presente y el acoplamiento fijo y repetitivo deseado se establece temporalmente entre la estimulación, inflado mecánico de los pulmones y la actividad inspiratoria neuronal en el centro de control respiratorio del cerebro.

El acompasamiento puede ocurrir a una proporción de 1:1 (un inflado mecánico para un esfuerzo respiratorio neuronal), pero se pueden ver otras proporciones integrales, así como un comportamiento aperiódico y caótico ocasional en la transición entre patrones de acompasamiento con una proporción integral diferente.

20 La proporción 2:1 de dos inflados estimulados para un esfuerzo respiratorio neuronal se observa comúnmente junto con la proporción 1:1.

25 [0072] El cerebro responde al acompasamiento con la secuencia periódica regular de impulso respiratorio 709 que es enviada a los músculos respiratorios del diafragma a través de los nervios frénicos tanto derecho 705 como izquierdo 712 así como a través de los nervios de control de las vías respiratorias 710 a los músculos de las vías respiratorias dando como resultado la dilatación deseada de la vía respiratoria 711.

El hemidiafragma 715 está inervado por el nervio frénico izquierdo 712 que no está estimulado por el IPG y por lo tanto puede exhibir ocasionalmente un comportamiento independiente en respuesta a las señales que vienen del cerebro 701 y no es directamente afectado por el IPG 702.

30 Se conoce que los grupos musculares de los hemidiafragmas derecho e izquierdo están inervados separadamente por los nervios frénicos derecho e izquierdo y se mueven independientemente en respuesta a señales de estos nervios.

La actividad respiratoria sincronizada del hemidiafragma no estimulado es una indicación de acompasamiento en lugar del ritmo de la respiración.

35 [0073] El IPG 702 se puede equipar con cables adicionales 713 y medios para medir la respiración como por ejemplo a través de detección de impedancia transtorácica 714.

El Software incorporado en la lógica programable del IPG puede responder a los cambios en la respiración mediante el ajuste del ritmo del tren de impulsos de estimulación 703.

40 La detección respiratoria 714 puede ser también usada por la lógica del IPG para ajustar y cambiar el índice de trenes de impulso de estimulación 703 dependiendo del índice respiratorio intrínseco detectado 709.

[0074] Un experto en la técnica apreciará que la presente divulgación se puede practicar con formas de realización diferente de las descritas.

45 Las formas de realización descritas se presentan para fines de ilustración y no de limitación.

La invención es definida sólo por las reivindicaciones que siguen.

**REIVINDICACIONES**

1. Sistema para la estimulación eléctrica de un músculo que comprende:

- 5 A. un generador de impulsos eléctricos que entrega energía para estimular al músculo a una primera frecuencia, la primera frecuencia diferente de una segunda frecuencia a la que el músculo se contrae intrínsecamente;
- B. un sensor que detecta la actividad fisiológica indicativa de la contracción del músculo estimulado;
- 10 C. una memoria electrónica para almacenar un conjunto de datos generados por el sensor a lo largo de un periodo de tiempo;
- D. un analizador de frecuencia que analiza el conjunto de datos para determinar la distribución de la potencia a través de banda de frecuencia para la actividad fisiológica detectada; y
- E. circuito para comparar la potencia de una banda de frecuencia de estimulación con una potencia total a través de la banda de frecuencia para la actividad fisiológica detectada, donde dicha banda de frecuencia
- 15 de estimulación:
- comprende la primera frecuencia;
  - es más estrecha que la banda de frecuencia para la actividad fisiológica detectada; y
  - está incluida en la banda de frecuencia para la actividad fisiológica detectada.

20 2. Sistema según la reivindicación 1 que comprende además un circuito configurado para aumentar la energía entregada por el generador de impulsos si la proporción de la potencia en la banda de frecuencia de estimulación a la potencia total es inferior a un umbral.

25 3. Sistema según la reivindicación 1 donde el generador de impulsos eléctricos entrega la energía para estimular el músculo mediante la estimulación de un nervio asociado al músculo.

4. Sistema según la reivindicación 1 para tratar un trastorno respiratorio, donde:

- A. el generador de impulsos eléctricos es capaz de proporcionar señales de estimulación eléctricas al nervio frénico o diafragma de un paciente a una frecuencia de señal predeterminada;
- 30 B. el sensor es un sensor de respiración capaz de detectar una señal representativa de la respiración del paciente;
- C. el circuito para comparar la potencia es un comparador de frecuencia que compara la densidad de potencia de la distribución en frecuencias de las señales de respiración detectadas sobre la banda de frecuencia de estimulación con la densidad de potencia de las señales de respiración detectadas sobre una
- 35 banda de frecuencia respiratoria; el sistema comprende además
- D. un circuito de ajuste de potencia que ajusta la potencia de las señales de estimulación eléctricas proporcionadas por la generación de impulsos eléctricos en función de la comparación de las densidades de potencia.

40 5. Sistema según la reivindicación 4, donde el circuito de ajuste de potencia ajusta una corriente de estimulación.

6. Sistema según la reivindicación 4, donde el circuito de ajuste de potencia ajusta un voltaje de estimulación.

45 7. Sistema según la reivindicación 4, donde el circuito de ajuste de potencia ajusta una frecuencia de los impulsos de un tren de impulsos.

8. Sistema según la reivindicación 4, donde el circuito de ajuste de potencia ajusta una duración de impulso de los impulsos de un tren de impulsos.

FIGURA 1

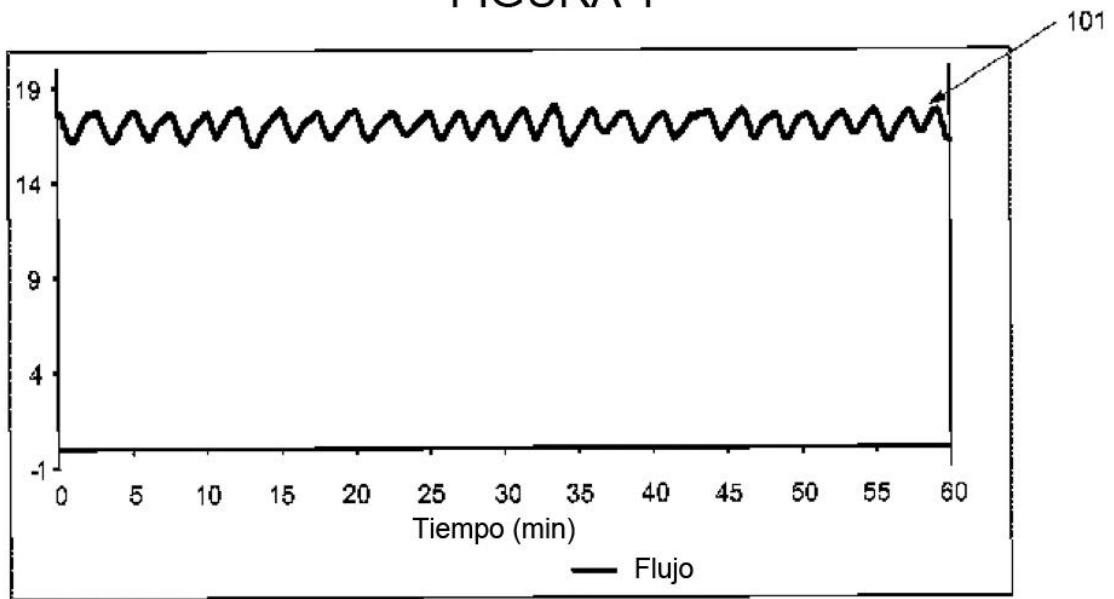


FIGURA 2

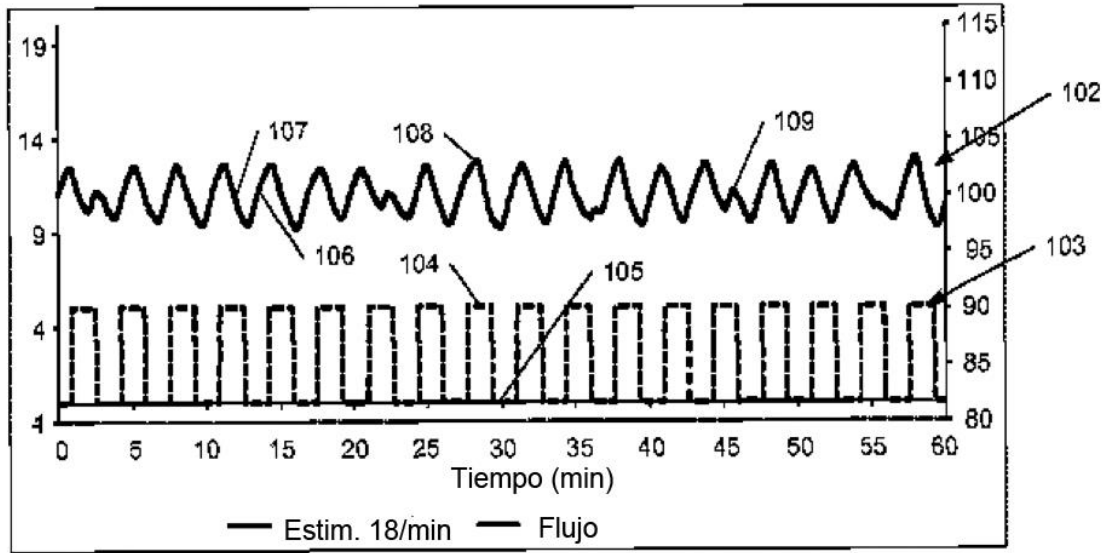




FIGURA 3

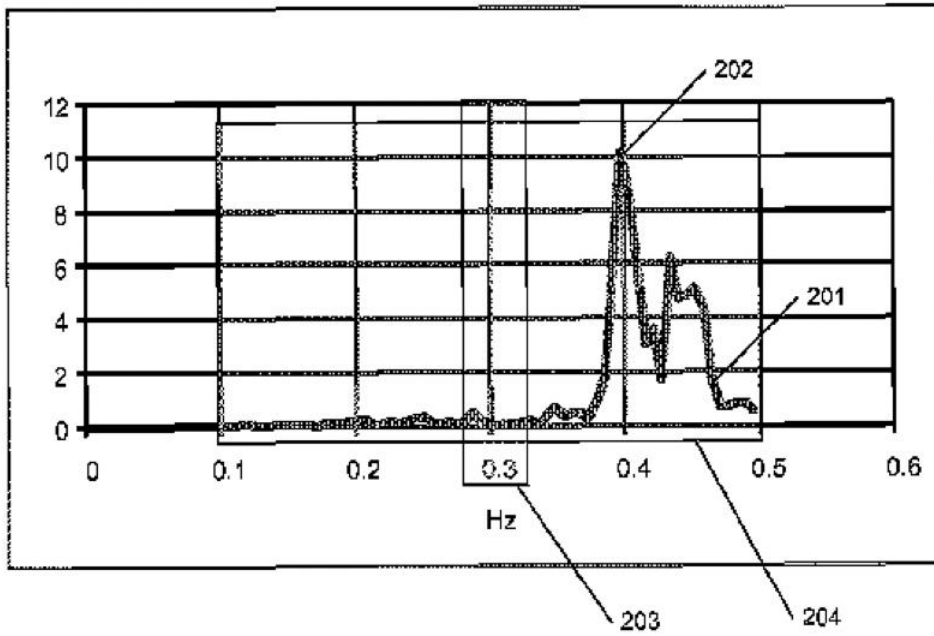


FIGURA 4

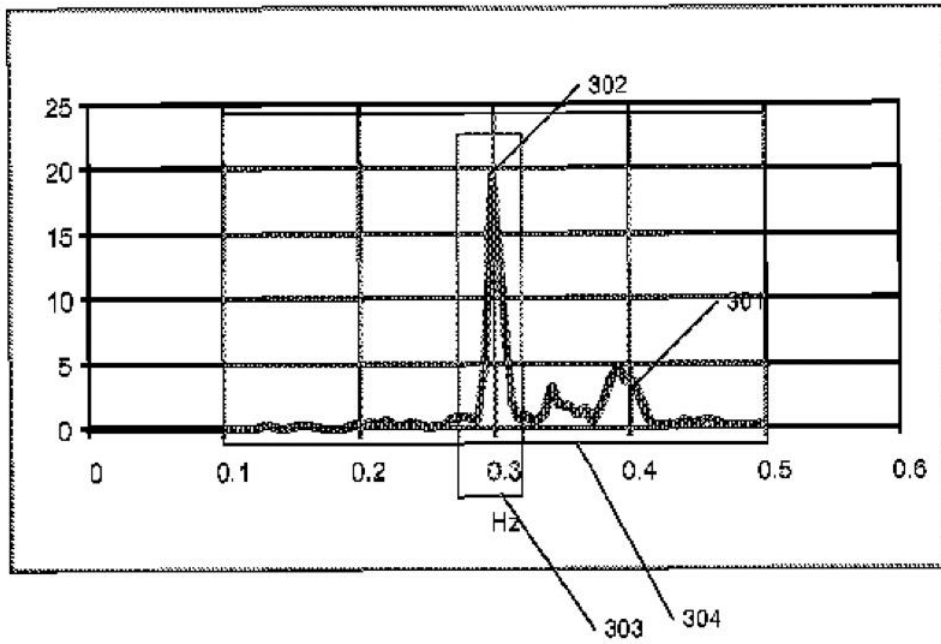


FIGURA 5

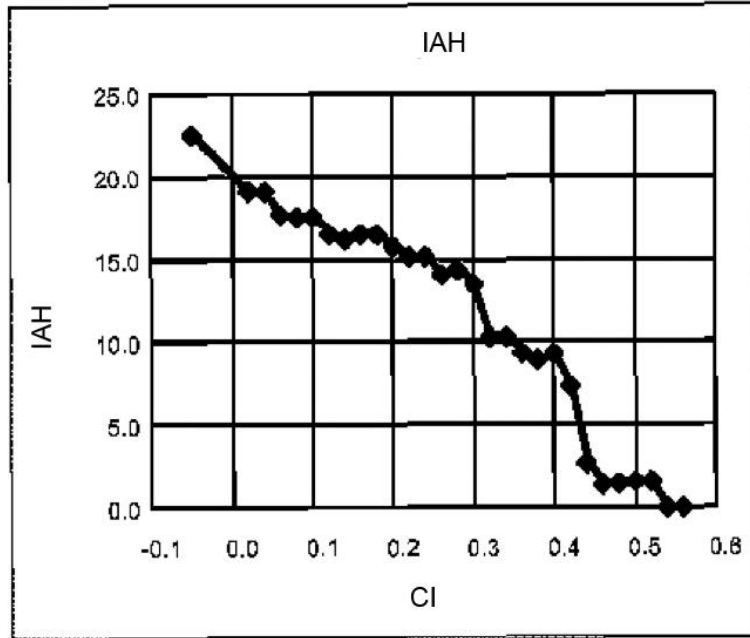


FIGURA 6

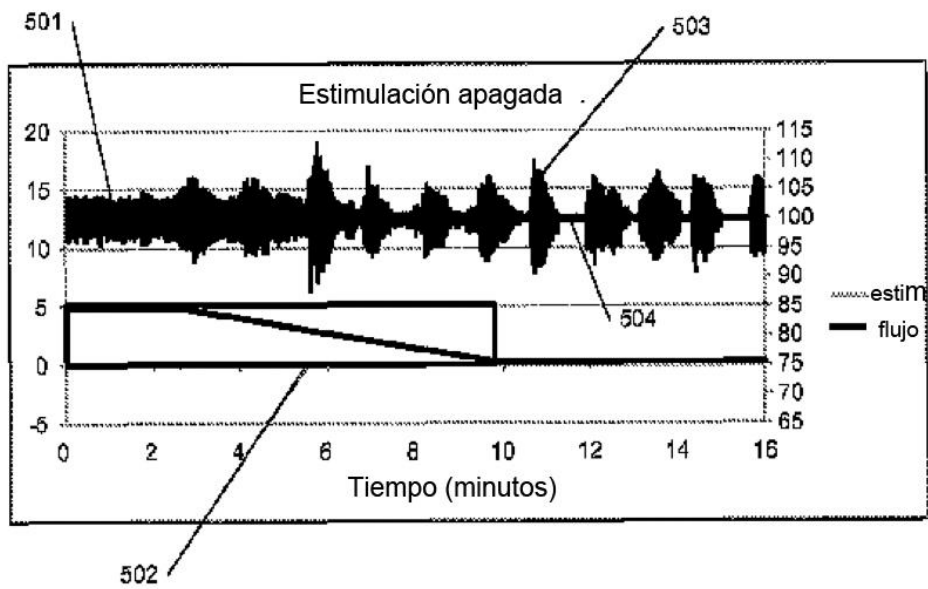


FIGURA 7

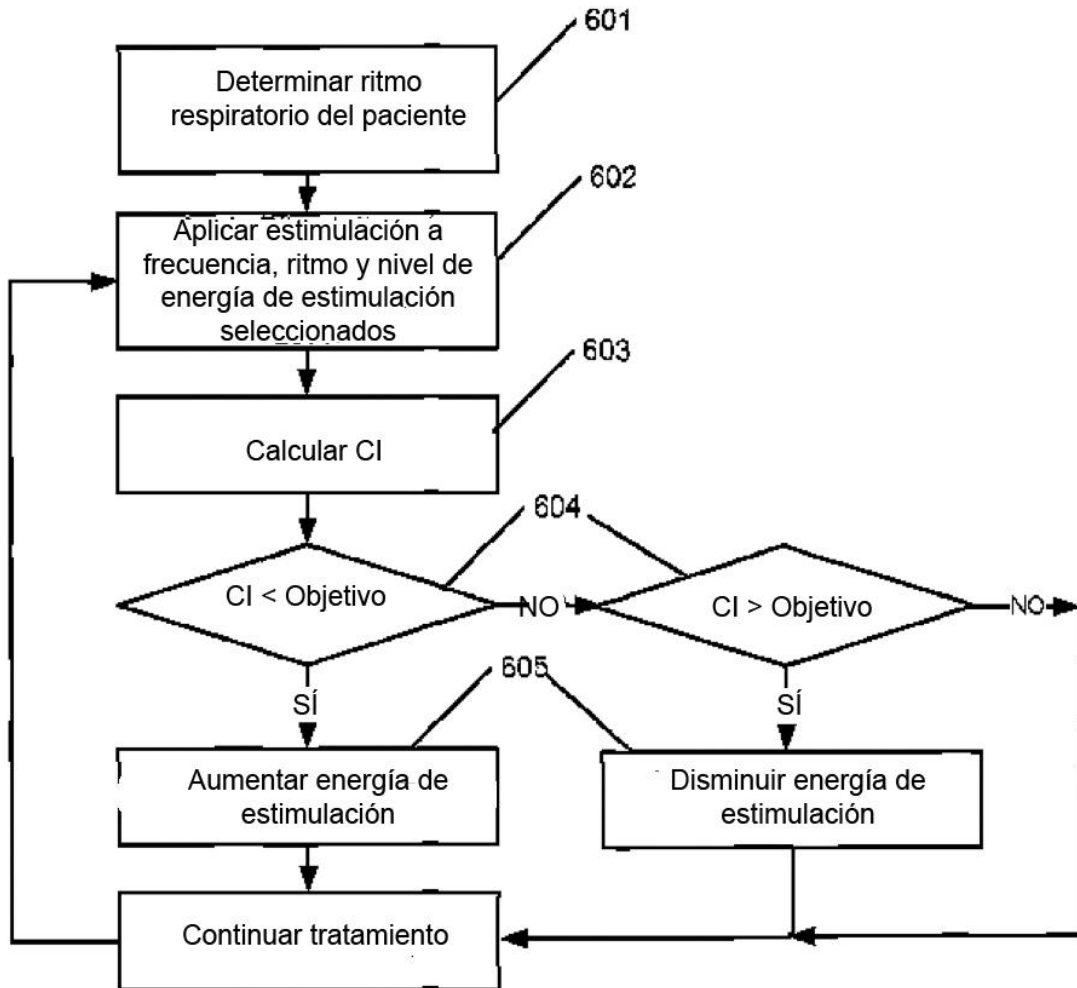


FIGURA 8

