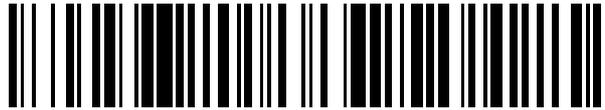


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 634**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2009 E 09745760 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2320997**

54 Título: **Aparato para mejorar el funcionamiento del tejido neurológico**

30 Prioridad:

13.05.2008 US 52705 P

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

15.03.2016

73 Titular/es:

CERBOMED GMBH (100.0%)

Henkestrasse 91

91052 Erlangen, DE

72 Inventor/es:

DIETRICH, STEFAN y

BECK, CHRISTOPH

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 563 634 T3

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

DESCRIPCIÓN

Aparato para mejorar el funcionamiento del tejido neurológico

5 La presente exposición se refiere generalmente a los campos de mejora neuronal, estimulación neuronal y modulación neuronal y a dispositivos médicos y holísticos mínimamente invasivos y no invasivos, implantables capaces de modular, mejorar o estimular el tejido neuronal y/o la funcionalidad relacionada con el tejido neuronal provocando y/o influyendo en la actividad neuronal y en los usos de la misma.

ANTECEDENTES

10 Las últimas décadas han producido nuevas tecnologías apasionantes y emergentes para ayudar a los sistemas de neuro-estimulación que han ganado un rápido crecimiento clínico así como una aceptación por el paciente. Los sistemas de neuro-estimulación son empleados actualmente para tratar numerosas enfermedades debilitadoras, incluyendo el dolor, los desórdenes neurológicos y de movimiento como la enfermedad de Parkinson, epilepsia o temblores, desórdenes cardiovasculares o respiratorios, desórdenes de vejiga, intestinos y sexuales, desórdenes psiquiátricos como una depresión aguda o desórdenes compulsivos obsesivos, desórdenes auditivos y visuales. Las aprobaciones previas al mercado han sido garantizadas para otros sistemas para explorar otras varias aplicaciones. Todos estos sistemas establecen la posibilidad de que el foco futuro no está solo sobre el tratamiento de personas con enfermedades neurológicas o neuro-psiquiátricas, significando 'restaurarlas' al funcionamiento y operación típica humana, sino que esa mejora neuronal puede a) mantener el estado recuperado y b) mejorar mucho el funcionamiento y la operación naturales del tejido neuronal de los vertebrados y/o la funcionalidad relacionada con el tejido neuronal provocando y/o influyendo en la actividad neuronal.

20 Cuando se ha padecido una enfermedad neurológica o neuro-psiquiátrica, esto normalmente significa que se ha perdido el enlace económico-competitivo y emocional-competitivo con los competidores sociales del paciente, por ejemplo en los negocios, educación y vida social.

Con esto en mente, un proceso de rehabilitación completo debería conducir a ventajas competitivas. Éstas no resultarán solo de la recuperación típica. Los pacientes necesitan métodos y dispositivos para volver a ganar su tiempo perdido.

25 Además, muchas personas han de enfrentarse a predeterminaciones desfavorables - social o genéticamente, por ejemplo enfermedades o acceso inadecuado a la educación. Es importante para ellos acelerar su preparación mental para ser competitivos.

30 El documento WO 97/45160 describe un método y aparato para modular plasticidad neuronal en el sistema nervioso. Los métodos descritos generalmente emplean estimulación eléctrica del nervio vago en sujetos humanos o animales mediante aplicación de señales eléctricas moduladoras al nervio vago mediante el uso de un dispositivo neuro-estimulador.

35 El documento US 4.267.838 A1 describe las características de acuerdo al preámbulo de la reivindicación 1, y se refiere generalmente al campo de terapia de acupresión o de digitopuntura y más particularmente a un dispositivo de acupresión perfeccionado en el que pequeños impulsos eléctricos son transmitidos a puntos de acupresión seleccionados para el tratamiento de un paciente.

El documento US 2005/0165460 A1 se refiere generalmente a cirugía y más específicamente a la medición de la impedancia eléctrica y a la estimulación eléctrica de nervios, tales como estimulación transcutánea eléctrica del nervio con unos auriculares portátiles independientes.

RESUMEN DEL INVENTO

40 La presente exposición aborda los problemas indicados anteriormente. El presente invento es como se ha definido en las reivindicaciones adjuntas.

45 Esta exposición basada, en parte, en nuestro descubrimiento de que la estimulación eléctrica ortodrómica transdérmica de fibras nerviosas aferentes parasimpáticas en la pinna humana conduce a respuestas positivas dependiendo de un nivel de oxigenación de la sangre en partes significativas del cerebro humano asociadas con núcleos de transmisión de orden más elevado de trayectos aferentes vagales, sistema límbico así como áreas sensoriales motrices medidas por formación de imágenes por resonancia magnética funcional. En una comparación de activa a línea base, se detectaron áreas significativas de activación en el bulbo raquídeo, más precisamente en el locus cerúleo izquierdo / el tegmento pontino, el tálamo (izquierdo>derecho) / núcleos talámicos anterior y medio / Ncl. paraventriculares, la parte posterior del putamen, el córtex (o corteza) prefrontal izquierdo / superior-frontal, circunvolución postcentral bilateral, la circunvolución cingulada posterior izquierda y la ínsula izquierda. Se encontraron desactivaciones en el núcleo accumbens y en el hemisferio derecho del cerebelo. Así, se ha descubierto que el actual funcionamiento del tejido parasimpático neuronal y estructuras relacionadas pueden ser mejorados por un estímulo aplicado transdérmicamente debido a cambios de perfusión local relacionados con la actividad neuronal, respuestas electro-neuronales-químicas, bioquímicas o neuroplásticas y/o alteraciones en procesos de interacción de 'líneas de suministro del metabolismo - tejido neuronal' en

vertebrados.

5 En una realización, la presente exposición puede ser utilizada para mejorar el rendimiento de estructuras neuronales y trayectos relacionados previamente mencionados en los vertebrados. El método comprende estimulación, en particular estimulación transdérmica, de nervios parasimpáticos aferentes, por ejemplo el nervio vago, sus raíces o partes del mismo, utilizando impulsos y/u ondas de radiación, biofísicos, eléctricos, electroquímicos, electromagnéticos, neuroquímicos, sonoros. Aplicar el método a vertebrados pretende mejorar sus capacidades cognitivas y emocional o parámetros influenciados psico-fisiológicamente, por ejemplo su variabilidad de ritmo cardíaco o calidad de sueño.

10 La estimulación puede ser conseguida mediante cualquier estímulo fisiológicamente adecuado o inadecuado (por ejemplo impulsos y/u ondas de radiación, biofísicos, eléctricos, electroquímicos, electromagnéticos, neuroquímicos, sonoros) apropiados para estimulación de las estructuras neuronales, preferiblemente por diseños de estímulos o señales eléctricos simples o complejos. Cuando se utiliza un estímulo eléctrico, las señales pueden ser o bien unipolares o bien bipolares, típicamente en un rango de 0,01 voltios hasta 100 voltios, dependiendo del área de aplicación y de otros factores. Con el fin de controlar la energía del estímulo eléctrico puede ser aplicado un control de bucle abierto o un control de bucle cerrado. La fuente del estímulo puede estar diseñada como una fuente de tensión accionada por tensión, o una fuente de tensión accionada por corriente, o una fuente de corriente accionada por tensión, o una fuente de corriente accionada por corriente. El rango de frecuencia preferible para estimulación repetitiva, medido en los electrodos, es de desde 0.01 hercios a 1000 hercios. El tiempo de duración de cada estímulo eléctrico puede oscilar típicamente desde 1 μ s a 10 s. Preferiblemente todos los parámetros del estímulo son ajustables de modo preciso en pasos menores de un 1%.

20 La presente exposición puede comprender los siguientes aspectos:

25 Modular, mejorar y/o estimular tejido neuronal y/o la funcionalidad relacionada con el tejido neuronal puede ser conseguido por un método de acuerdo con la presente exposición. En este método, los cambios de perfusión local relacionados con la actividad neuronal, respuestas electro-neuronales-químicas, bioquímicas o neuroplásticas y/o alteraciones en los procesos de interacción en 'líneas de suministro de metabolismo - tejido neuronal' en vertebrados son provocados y/o influenciados por medios de estimulación del tejido neuronal y/o de la funcionalidad relacionada con el tejido neuronal con señales estimuladoras.

30 Al menos un medio de modulación, mejora y/o estimulación capaz de interactuar con el tejido neuronal o con las estructuras biológicas relacionadas con el tejido neuronal es posicionado en contacto con o próximo a dicho tejido neuronal o estructuras biológicas relacionadas con el tejido neuronal. Los estímulos son suministrados al menos a un medio de modulación, mejora y/o estimulación capaz de interactuar directa o indirectamente con un objetivo relacionado con el sistema nervioso axonal próximo.

35 Por medio de dicha estimulación es posible generar información local neurofisiológica, neurovascular, neuroendocrina o neurobioquímica capaz de provocar o disparar efectos en las áreas subcortical y/o cortical del bulbo raquídeo, con el propósito de mejorar el rendimiento de estructuras neuronales y trayectos relacionados en vertebrados que conduce a capacidades cognitivas y emocional mejoradas o para tratar desórdenes y/o síntomas neurológicos y/o neuro-psiquiátricos resultantes de causas subyacentes.

Las señales estimuladoras pueden ser impulsos y/u ondas de radiación, biofísicas, eléctricas, electroquímicas, electromagnéticas, neuroquímicas, sonoras, en que la amplitud de señal y la frecuencia de señal pueden ser moduladas.

40 El método puede ser utilizado con uno más vertebrados, cada uno adecuado para modular, mejorar y/o estimular su tejido neuronal y/o la funcionalidad relacionada con el tejido neuronal y/o que exhiben uno o más desórdenes específicos comunes neurológicos y/o neuro-psiquiátricos.

45 Dichos medios de modulación, mejora y/o estimulación pueden ser posicionados en contacto con o próximos a un nervio de un vertebrado, en el que dicho nervio puede comprender fibras parasimpáticas y/o simpáticas. En particular, el Nervio vago, la rama auricular del nervio vago, y/o el nervio trigémino pueden ser estimulados. La rama auricular del nervio vago puede ser estimulada en la pinna y/o el canal auditivo externo.

Dicha estimulación puede generar potenciales de acción de propagación unidireccionalmente.

Dichas fibras nerviosas parasimpáticas pueden ser aferentes o eferentes.

50 La modulación, mejora y/o estimulación por medio de un método de acuerdo con la presente exposición puede conducir a respuestas positivas dependientes del nivel de oxigenación de la sangre en el sistema nervioso central y/o en el cerebro de un vertebrado, en el que dichas respuestas tienen lugar en el locus cerúleo y/o el tegumento pontino y/o el tálamo (izquierdo>derecho) y/o los núcleos talámicos anterior y medio y/o el Hipocampo y/o Ncl. paraventriculares, y/o la parte posterior del putamen y/o el córtex (o corteza) prefrontal izquierdo y/o superior-frontal y/o la circunvolución postcentral bilateral y/o la circunvolución cingulada posterior izquierda y/o la ínsula izquierda y/o el núcleo accumbens y/o el hemisferio derecho del cerebelo.

5 El método de acuerdo con la presente exposición puede ser utilizado en particular con desorden neurológico y/o neuro-psiquiátrico y/o síntomas resultantes de una causa subyacente seleccionada de un grupo que consiste de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, Temblor, depresión aguda, desórdenes bipolares, ansiedad, desórdenes en los hábitos de comida, desórdenes del sueño, dolor, zumbido de oídos, desórdenes cardiovasculares, fibrilación atrial, epilepsia, esquizofrenia, desórdenes adictivos, demencia, desórdenes de déficit de atención, síndrome premenstrual, obesidad, espasticidad, síndrome de Tourette, distonía, desórdenes de vejiga neurogénicos y psicogénicos, desórdenes de defecación neurogénicos y psicogénicos, desórdenes sexuales neurogénicos y psicogénicos, desórdenes compulsivos obsesivos.

10 Las capacidades cognitiva y emocional mejoradas pueden ser mejora de productividad, atención, aprendizaje, concentración, conocimiento, vigilancia, tranquilización, sedación, evaluación emocional, validación, inteligencia emocional, capacidades decisivas, retentiva, conversación.

15 La estimulación puede ser proporcionada por medio de estimuladores neuronales implantados, incluyendo estimuladores del nervio vago, estimuladores del cerebro en profundidad o estimuladores corticales. La estimulación puede ser también proporcionada por estimuladores mínimamente invasivos. La estimulación puede ser también proporcionada por estimuladores neuronales no invasivos, incluyendo estimuladores transcutáneos del nervio vago o estimuladores magnéticos transcraneales.

20 Para estimulación puede ser utilizado un impulso de estimulación con al menos una anchura de la plataforma de impulso de duración ajustable, una fase posterior ascendente y descendente de duración ajustable y una fase de recuperación de carga de duración ajustable. La característica de estimulación puede ser reproducida.

Dichos medios de modulación, mejora y/o estimulación pueden comprender al menos un electrodo de estimulación.

La exposición también se refiere a un método de generar respuestas dependientes del nivel de oxigenación de la sangre en núcleos de transmisión de orden más elevado de trayectos vagales aferentes, en que el método puede comprender una o más de las siguientes operaciones:

- 25 – generar la propagación de potenciales de acción de la rama auricular del nervio vago por medio de estimulación,
- configurar la propagación de dichos potenciales de acción para pasar a través del canalículo mastoideo
- configurar la propagación de dichos potenciales de acción para pasar el rostrato de Ganglio
- configurar la propagación de dichos potenciales de acción para generar respuestas dependientes del nivel de oxigenación de la sangre en el bulbo raquídeo
- 30 – configurar la propagación de dichos potenciales de acción para generar respuestas dependientes del nivel de oxigenación de la sangre en el Tálamo.

35 Dicho método de generar respuestas dependientes del nivel de oxigenación de la sangre en núcleos de transmisión de orden más elevado de trayectos aferentes vagales puede comprender además medios de influir en la propagación de dichos potenciales de acción hacia áreas del cerebro subcorticales y corticales asociadas con trayectos vagales y límbicos. El invento está descrito en las reivindicaciones adjuntas siguientes. Los ejemplos, realizaciones o aspectos de la presente exposición que no caen dentro del marco de dichas reivindicaciones son proporcionados con propósitos de ilustración solamente y no forman parte del presente invento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

Una realización ilustrativa de un dispositivo de acuerdo con la presente descripción está mostrada en el dibujo, en el que:

40 La fig. 1 es un diagrama de circuito esquemático de un dispositivo para estimulación transdérmica de la rama auricular del nervio vago, y

La fig. 2 muestra el dispositivo de estimulación, diseñado como un dispositivo para situar detrás de la oreja.

La fig. 3 muestra el método y diseño de estimulador tVNS

La fig. 4 muestra un protocolo de evaluación

45 Las figs. 5 y 6 muestran cortes del cerebro

La fig. 7 es un diagrama de la actividad neuronal y

Las figs. 8 y 9 son diagramas funcionales.

El dispositivo de estimulación de esta realización está diseñado y es adecuado para estimulación transdérmica del nervio vago en el área del canal auditivo externo y/o en la aurícula por electrodos de estimulación insertables en el canal auditivo externo.

5 El diagrama de circuito de un dispositivo 1 para estimulación transdérmica del nervio vago está mostrado esquemáticamente en la fig. 1. La rama auricular en particular es estimulada con el fin de influir en los parámetros psicovegetativos. De este modo, por ejemplo, pueden reducirse los niveles de estrés, o puede ejercerse una influencia positiva sobre depresiones u otras perturbaciones neuro-psiquiátricas.

10 El dispositivo 1 está compuesto principalmente de la unidad 11 de electrodo de estimulación (indicada con líneas de trazos en el lado izquierdo de la fig. 1) y de la unidad de control 4 (indicada con líneas de trazos en el lado derecho de la fig. 1).

La estimulación del nervio tiene lugar mediante el electrodo 2 de estimulación. El electrodo 3 de referencia sirve como un punto de referencia eléctrico. Ambos electrodos 2, 3 forman la unidad 11 de electrodo de estimulación. Los electrodos 2 y 3 para estimulación transdérmica son conocidos, comercialmente disponibles y fáciles de producir.

15 La frecuencia de estimulación y la intensidad de estimulación son predeterminadas y generadas por la unidad de control 4. Éstos parámetros son ajustados por distintos elementos de control 12. Se necesitan señales oscilatorias para estimulación transdérmica. Son generadas por un oscilador 13 situado en la unidad de control 4. Las señales de entrada y salida que son entregadas mediante un circuito 15 de entrada/salida de la unidad 11 de electrodo de estimulación son procesadas en un circuito 14 de lógica y control. La corriente es suministrada desde una batería 10.

20 Como puede verse a partir de la fig. 2, el dispositivo 1 es similar en estructura a un audífono situado por detrás de la oreja y tiene un alojamiento 5. La unidad de electrodo de estimulación en forma de una cabeza de electrodo o de un electrodo 7 de oreja es insertada en el canal auditivo externo de tal manera que el electrodo de estimulación 2 y el electrodo de referencia 3 lleguen a descansar sobre la superficie de la piel. La conexión entre la cabeza de electrodo 7 y la parte del alojamiento 5 mostrada en el lado izquierdo de la fig. 2 está diseñada como una pieza 6 de extensión en forma de arco, a través del cual todas las líneas de entrada y salida entre la unidad de electrodo de estimulación y la unidad de control están también encaminadas; la pieza 6 de extensión en forma de arco es ajustada sobre el margen superior de la aurícula. En el extremo de la conexión o enlace, la unidad de control 4 está situada en el alojamiento 5 con un tamaño aproximado de 5 cm x 2 cm x 1 cm.

25 Integrado en la unidad de control 4 hay, en el primer caso, un regulador 16 de intensidad de estimulación para regular la amplitud (intensidad) de la señal de estimulación. Las amplitudes elevadas estimulan el nervio más que las amplitudes bajas. Además, la intensidad de estimulación requerida varía entre individuos.

30 La unidad de control 4 también contiene un regulador 17 de frecuencia de estimulación para regular el diseño de frecuencia de la señal de estimulación. Así, señales que se siguen una a otra en rápida sucesión pueden ser controladas justo como lo pueden ser señales que se siguen una a otra en un intervalo mayor.

35 Un interruptor 18 de activación/desactivación está también previsto para activar y desactivar el dispositivo 1. Un compartimiento 19 de batería es utilizado para acomodar una pequeña batería de célula botón, preferiblemente de tamaño 13 a 675.

Un ejemplo de la acción del dispositivo propuesto sobre el nervio vago es el siguiente: La corriente aplicada es de entre 0,25 y 1,5 mA. La frecuencia de la corriente es de entre 20 y 30 Hz. La anchura del impulso es de entre 250 y 500 ms. La corriente es aplicada cada 3 a 5 minutos durante cerca de 30 segundos.

40 El dispositivo 1 de estimulación propuesto es muy pequeño y por ello eminentemente adecuado para uso doméstico. Permite una gran libertad para el usuario, debido a que su colocación detrás de la oreja es muy ventajosa y discreta.

45 Los electrodos de estimulación y referencia 2, 3 deben tener contacto eléctrico con la superficie de la piel del paciente, y este contacto es permitido por los puntos de contacto 8, 9 que pueden ser diseñados como pequeñas bolas metálicas. Los electrodos 2, 3 se encuentran sobre la cara inferior del tragus, es decir una parte anatómica de la aurícula. La distancia entre los puntos de contacto 8, 9 es preferiblemente de entre 1 mm y 15 mm, particularmente del modo preferible entre 2 mm y 6 mm.

50 En otra variante de la solución, la pieza para la oreja puede ser insertada más lejos en el canal auditivo y puede también proporcionarse allí estimulación del nervio vago. Con este propósito, los electrodos 2, 3 pueden estar diseñados como electrodos de superficie plana, por ejemplo. Otras terminaciones nerviosas del nervio vago son estimuladas más profundamente dentro del canal auditivo.

Los electrodos 2, 3 están conectados a cables (no mostrado) que son encaminados de una manera disimulada dentro de la pieza para la oreja. Las conexiones de cable a su vez son conectadas a la unidad de control 4 preferiblemente situada detrás de la oreja. La conexión es establecida a través de la pieza 6 de extensión en forma de arco, como se ha explicado. La frecuencia de estimulación, intensidad de estimulación, duración del impulso, intervalos de estimulación y

forma de la corriente son ajustadas mediante el regulador 17 de frecuencia de estimulación.

De un modo similar a un audífono en la oreja, la tecnología completa pueden ser también integrada en un dispositivo que viene a situarse en la concha de la oreja y se ajusta en ella.

5 El dispositivo es alimentado con corriente por la batería 10 y por ello es independiente de una fuente de corriente externa. Puede preverse que la corriente sea suministrada a través de una batería recargable 10, que está integrada en el alojamiento 5. Para la operación de recarga, el dispositivo 1 es insertado en una pequeña caja especialmente diseñada que está conectada a una fuente de corriente externa y que carga la batería 10 durante la noche por inducción, por ejemplo.

10 La pieza para la oreja puede adicionalmente estar provista con un sensor para medir el pulso y la saturación de oxígeno. Tales sensores son conocidos para la medición de la función respiratoria y del pulso y están comercialmente disponibles. Los valores medidos puede ser registrados o grabados en un chip de memoria situado en el alojamiento 5 por detrás o dentro de la oreja, de tal modo que puedan ser leídos posteriormente por un médico mediante una interfaz inalámbrica y pueden ser evaluados utilizando software. A partir del cambio en la variabilidad del ritmo cardíaco calculado por el software, el médico es capaz de obtener información importante relativa al efecto de modulación psicovegetativa del dispositivo de estimulación y es así también provisto con datos de control sobre el curso de la terapia.

15 El dispositivo descrito puede ser construido de acuerdo con valores estándar, o la pieza para la oreja y otras partes pueden ser fabricadas individualmente.

En una realización alternativa, la cabeza de electrodo 7 y la unidad de control 4 están almacenadas separadamente y están conectadas mediante un cable.

20 En otra alternativa, la tecnología de estimulación pueden estar integrada en un teléfono móvil y en su unidad de manos libres. La unidad de control 4 y su electrónica pueden en este caso estar integradas en los circuitos del teléfono móvil. La unidad de estimulación 7 con el electrodo de estimulación 2 y el electrodos de referencia 3 pueden ser instalados en la pieza para la oreja de la unidad de manos libres. La comunicación entre la pieza para la oreja y el teléfono móvil puede ser inalámbrica, por ejemplo por medio de tecnología Bluetooth, o puede ser mediante un cable de conexión.

25 Es también posible que la tecnología sea integrada en auriculares y dispositivos por ejemplo para la reproducción de medios digitales. Estos pueden ser reproductores MP3 o, en particular, reproductores MD o Discmans.

30 La fig. 3 está dividida en cuatro secciones, en las que la sección A muestra el lugar de aplicación del electrodo. El electrodo de estimulación está colocado en el tragus de la pinna izquierda. En la sección B se ha mostrado, que el electrodo de estimulación bipolar está hecho de plata y colocado sobre un cuerpo acrílico para un ajuste confortable en la pinna. De acuerdo con la sección C, para estimulación fMRI, el estimulador tVNS es colocado fuera de la sala del escáner y conectado a los electrodos por un cable MR compatible. Con referencia a la sección D, el estímulo fue un impulso rectangular monofásico modificado con una anchura de impulso de 250 μ s y la amplitud variaba entre 4 y 8 mA.

EJEMPLO

Introducción

35 La estimulación del nervio vago (VNS) del estado actual de la técnica comprende un dispositivo implantable, llamado la prótesis Neuro-Cybernetic (NCP_) (Cyberonics Inc., Houston, Tx, Estados Unidos de Norteamérica) w33x. Ha mostrado tener efectos clínicos beneficiosos en el tratamiento de la epilepsia w3, 36x y recientemente resultados prometedores en el tratamiento de pacientes con depresión refractaria a la terapia w20, 22, 28, 29x. Actualmente, la VNS requiere una intervención quirúrgica para implantar la unidad de estimulación en el pecho y conectar una agrupación de electrodos envueltos o enrollados alrededor la rama del nervio vago cervical izquierdo en el cuello. La agrupación entrega corriente eléctrica con parámetros variables, tales como amplitud, anchura del impulso, frecuencia y relación de tiempo de activado/desactivado, al nervio con el objetivo de influir beneficiosamente en las áreas del cerebro implicadas en el ataque de epilepsia o depresión. Aunque prometedor, el dispositivo implantable actual tiene numerosas desventajas, en particular costes elevados, el requisito de una infraestructura clínica para intervención quirúrgica, riesgos quirúrgicos, un procedimiento quirúrgico irreversible, un riesgo de daños en el nervio y alteraciones de la voz cuando el dispositivo es activado. Además, los efectos a largo plazo de este método no son conocidos. Con esto en mente, un método no invasivo para estimular el nervio vago tendría beneficios sustanciales para pacientes neurológicos y neuro-psiquiátricos. En el año 2000, Ventureyra w35x propuso un concepto no invasivo estimulando la zona de Ramsey Hunt en la pinna, un área de piel delimitada alimentada por los genículos ganglionares del intermedio nervioso. Se sugirió que los estímulos podrían alcanzar el nervio vago y el núcleo del tracto solitario a través del nervio intermedio de Wrisberg, una rama del nervio facial. Fallgatter y col., w6, 7x y Polak y col., w25x investigaron además la posibilidad de estimular representaciones cutáneas del nervio vago en el canal auditivo externo incluyendo el lado interior del tragus utilizando técnicas establecidas de potenciales acústicos evocados antes para utilizar como un útil de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. La asunción de que la VNS transcutánea directa (tVNS) del oído externo es posible es razonada a partir de interpretar la anatomía funcional. La rama auricular del nervio vago (ramus auricularis nervi vagi) atraviesa el canalículo mastoideo y la fisura petrotimpánica y es distribuida al lado interior

de la pinna y al canal auditivo externo. Irritaciones de este nervio son principalmente responsables de reacciones vegetativas, tales como el reflejo de la tos y las náuseas w12, 32x. La neurobiología funcional de cómo trabaja la VNS - invasiva o no invasiva - es muy mal comprendida. Varios grupos han utilizado tomografía de emisión de positrones w4, 8, 10, 11, 14x, tomografía computarizada de emisión con un solo fotón w27, 34, 37, 39x o formación de imágenes por resonancia magnética funcional dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD fMRI) w2, 16, 17, 21, 23, 24, 31x para estudiar los efectos en el cerebro de la VNS utilizando el NCP_ implantable. La literatura parece inconsistente debido a metodologías, hallazgos y conclusiones cuestionables. Sobre todo, sin embargo, la VNS causa cambios agudos y a largo plazo en las áreas del cerebro adscritas al sistema del nervio vago e implicadas en el comienzo de los desórdenes neuro-psiquiátricos. A fecha de hoy, solamente se ha realizado un estudio de fMRI para evaluar los efectos agudos cuando se somete a tVNS en el canal externo humano w13x. Este experimento fue realizado utilizando un dispositivo diseñado y aprobado para la estimulación del tejido neuromuscular. Las características de la estimulación fueron una anchura de impulso de 20 ms y una frecuencia de 8 Hz. Desgraciadamente, no se proporcionó información sobre la forma de impulso elegida (ya sea simétrica o asimétrica). La principal diferencia entre la estimulación neuromuscular y la estimulación del tejido neuronal, sin embargo, son los parámetros de la señal de salida. Nuestra interpretación de la investigación y literatura psicofísica muestra que la tVNS en el lado interior del tragus (estimulación parasimpática) requiere incluso parámetros de estimulación más específicos. Como ejemplo, Lomarev y col., w17x han informado que la VNS a 20 Hz da como resultado activaciones significativas en el cerebro, mientras que a 5 Hz no se alcanzó una diferencia significativa de estimulación comparada con la línea base. Los autores concluyeron que la actividad de VNS depende de la frecuencia a favor hacia 20 Hz. La literatura actual soporta estos resultados w38x. La estimulación a baja frecuencia entre 0,5 y 10 Hz activa el sistema simpático, mientras que a 20-25 Hz es más adecuada para activación del nervio parasimpático. Cambiar la anchura de impulso hacia 200-500 ms es por ello razonable. Por último pero no menos importante, creemos que utilizar dispositivos adecuados para estimulación neuromuscular conduce más bien a sensaciones desagradables sobre la piel que de nuevo activarán trayectos de dolor y al sistema simpático. El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos de nuevos ajustes de parámetros proporcionados por un nuevo dispositivo de tVNS que utiliza BOLD fMRI. Este estudio contribuye al campo, debido a que es tanto un estudio de viabilidad como del modo de acción de la tVNS en sujetos saludables.

Materiales y métodos

Sujetos

Un total de cuatro voluntarios masculinos saludables (de edades comprendidas entre 26-32 años) tomó parte en este estudio. Los participantes tenían una edad media de 30 años ("2,7). Se utilizó un cuestionario detallado para ganar información de anamnesis general. Ningún voluntario había tenido una diagnosis clínica de epilepsia, depresión o desórdenes neurofuncionales o había sufrido tratamiento de terapia asociado en el pasado o de derecho durante el estudio. En una sesión de entrenamiento, todos los sujetos se familiarizaron con el procedimiento de estimulación. Todos los sujetos informaron que fueron utilizados a la amplitud de estímulo después de unos pocos segundos y así la corriente fue elevada escalonadamente hasta un nivel en el que se alcanzó una sensación constante. La estimulación fue siempre mantenida por debajo de un umbral de dolor (entre 4 y 8 mA). El algoritmo de estimulación (véase la sección siguiente) fue realizado como en la última sesión de fMRI. Para este procedimiento, los sujetos se encuentran horizontalmente en un sofá de examen. La presión sanguínea y el ritmo cardíaco fueron registrados de manera continua durante la sesión de entrenamiento (utilizando instrumentos AD, PowerLab_ 4/25T y Chart_Software, Spechbach, Alemania). Se realizó una medición de flujo Doppler Láser en la yema del dedo índice para medir el flujo de sangre periférico en la piel (Sonda OxyFlo XP, Oxford Optronix Ltd., Reino Unido).

Procedimiento de estimulación

Se realizó la tVNS en el lado interior del tragus izquierdo (fig. 3A) utilizando un estimulador de nervio eléctrico autónomo conectado con conductores de fibra de carbono a una agrupación de electrodos acrílicos utilizando un electrodo de estimulación de plata de ley y un electrodo de referencia (fig. 3B). La distancia de centro a centro de los electrodos superficiales fue de aproximadamente 8 mm. La agrupación fue fijada a la piel con una cinta adhesiva y se sellaron los canales del oído por protección del oído. Todos los componentes de la agrupación de electrodos y los conductores de conexión al estimulador fueron fabricados sin el uso de ningún componente ferromagnético dentro del campo magnético del escáner. Los conductores de conexión fueron colocados sobre el pecho del sujeto a lo largo del eje longitudinal del cuerpo. El estimulador de tVNS fue colocado fuera de la sala del escáner (fig. 3C). El estímulo fue un impulso rectangular monofásico modificado (fig. 3D) con una anchura de impulso de 250 ms. La amplitud de la corriente eléctrica fue variada individualmente entre 4 y 8 mA. El ajuste individual de la intensidad de estimulación fue realizado adicionalmente antes de la exploración. La frecuencia de estimulación fue mantenida a 25 Hz, que se sabe activa las fibras del nervio parasimpático w36x.

Protocolo experimental

Se realizaron sesiones de MRI funcionales utilizando el siguiente protocolo: el experimento duró 700 s y fue comenzado con una línea base que duró 100 s. Esto fue seguido por un primer periodo de estimulación de 50 s y una interrupción/línea base de 100 s. Se realizaron cuatro secuencias de estimulación y línea base alternativas de acuerdo con el esquema representado en la fig. 4.

Formación de imágenes por resonancia magnética

Se realizó un MRI funcional con un escáner 1.5-Tesla Avanto MRI (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemania) en el Instituto de Formación de Imágenes y Terapia, Erlangen, Alemania. La cabeza del sujeto fue fijada en una antena de cabeza mediante almohadillas de caucho y se taponaron ambos oídos. Se grabó una secuencia de gradiente eco rápida (MPRAGE) preparada por magnetización consistente de 176 rebanadas sagitales de 1 mm de grosor y en resolución en plano de una matriz de 256=256 píxeles (campo de visión 224=224 mm²). Se obtuvieron imágenes ponderadas T2* funcionales utilizando una técnica de formación de imágenes plana de eco consistente en 36 rebanadas axiales (TRs110ms, TEs60 ms, angles908 de volteo, tiempo de rebanada de 5000 ms por bloque de 30 rebanadas, grosor de rebanada de 3 mm, campo de visión 224=224 mm², 64=64 píxeles). Los posibles movimientos de la cabeza del sujeto fueron corregidos utilizando la función de corrección de movimiento del software del SYNGO_scanner (Siemens Medical Solutions).

Análisis de datos y estadísticas

Se analizaron datos psicofísicos con SCOPE_ y CHART_ (AD Instruments, Spechbach, Alemania). Se realizó un tratamiento posterior al MRI funcional utilizando BrainVoyager_OX (BrainInnovations, Holanda) con corrección de movimiento, filtro temporal de paso alto y eliminación de tendencia lineal. Un modelo lineal general (GLM) para múltiples estudios fue utilizado para detectar las áreas activadas del cerebro. Para presentar los grupos activados en diferentes lugares del cerebro, las imágenes funcionales fueron registradas al mismo tiempo con el conjunto de datos tridimensional (3D) MPRAGE evitando las rutinas de acuerdo al BrainVoyager_OX. Se mezclaron las transformaciones resultantes en un mapa de activación 3D de solapamiento. Se identificaron las regiones de interés (RoI) (fig. 5) basándose en un atlas del cerebro humano impreso w19x y se compararon con conjuntos de datos de fMRI. En el caso de solapamientos, se incluyeron grupos en análisis estadístico subsiguiente. Las áreas de interés fueron: BS: bulbo raquídeo, Tha: tálamo; PFC: córtex prefrontal; POC: circunvolución postcentral; PCI: cíngulo posterior, ínsula; NC: núcleo caudado; Amy: amígdala; Hipp: hipocampo; Put: putamen; DAC: cíngulo anterior y NC: núcleo accumbens.

Resultados

La anamnesis general fue sin hallazgos patológicos. Las imágenes estructurales ponderadas en T1 de alta resolución no mostraron anomalías o patologías obvias de cerebro. No hubo efectos adversos durante la sesión de entrenamiento y el experimento de fMRI. Los parámetros de la tVNS elegidos aseguraron que no había reflejos de tos como se informó ocasionalmente en la literatura como resultado de irritaciones del nervio vago w12x.

Psicofísica

La evaluación de los parámetros psicofisiológicos presión sanguínea, ritmo cardíaco y flujo Doppler láser mostraron que no hubo cambios significativos durante la sesión de entrenamiento (ensayo t). Después de la estimulación, todos los sujetos informaron de una condición relajada pero concentrada.

Aplicaciones corticales y subcorticales

Los resultados principales están presentados en la fig. 6 y en la Tabla 1. En la comparación Tvns_BASELINE, se detectaron áreas significativas de activación en el bulbo raquídeo, más precisamente en el locus cerúleo izquierdo, el tálamo (left4right), el córtex prefrontal izquierdo, circunvolución postcentral derecha e izquierda, circunvolución cingulada posterior y la ínsula izquierda. Se encontraron desactivaciones en el núcleo accumbens derecho y en el hemisferio derecho del cerebelo.

En la fig. 6 resultados funcionales de MRI del multiestudio GLM en un diseño de presentación mezclado de activaciones y desactivaciones. La fila izquierda muestra rebanadas axiales, la fila central rebanadas sagitales diferentes y la fila derecha rebanadas coronales con áreas activadas en el multiestudio GLM. La cuarta fila horizontal muestra desactivaciones encontradas en el multiestudio GLM en vistas axial y sagital.

Discusión

El modo de acción de la VNS es aún comprendido con dificultad. El BOLD fMRI ha sido estudiado previamente en pacientes bien con depresión o bien con epilepsia resistente al tratamiento utilizando el NCP_w2, 16, 17, 21, 23, 24, 31x. Hemos revisado los recientes estudios de fMRI/VNS (Tabla 2) y el campo es muy inconsistente debido a normalizaciones erróneas en los métodos y en los diversos diseños experimentales. No obstante, hay algún acuerdo a través de los estudios relativo a estructuras neuro-anatómicas implicadas en el tratamiento de la señal de VNS. Recientemente, Kraus y col., w13x informaron de desactivaciones de BOLD fMRI de estructuras del cerebro límbicas y temporales utilizando técnicas de tVNS no invasivas en sujetos saludables. Los autores propusieron que las tVNS aplicadas al lado del interior del tragus se desplazan a lo largo de la rama auricular del nervio vago hacia el bulbo raquídeo donde las señales son procesadas. Sin embargo, Kraus y col., w13x podrían no mostrar activaciones del bulbo raquídeo que son consideradas como obligatorias para otras actividades subcorticales y corticales. Eligiendo ajustes de parámetros más específicos e impulsos adecuados para la activación del sistema nervioso parasimpático (véase lo anterior), nuestro estudio mostró una activación más robusta en el locus cerúleo izquierdo (LC), un núcleo del bulbo raquídeo que ha sido recientemente

relacionado con la depresión clínica w1x. El LC es el lugar principal de norepinefrina en el cerebro y algunos antidepresivos se cree que actúan en este área como inhibidores de readmisión de norepinefrina. Además, el LC ha sido estudiado en relación a la VNS. En un estudio experimental en animales, Groves y col., w9x demostraron respuestas neuronales directas procedente del LC después del desafío agudo de la VNS y resumieron un impacto preeminente del LC para VNS. Krahl y col., w15x mostraron que lesionar el LC en ratas minimiza la supresión de ataque inducida por la VNS. Las proyecciones del LC están lejos, por ejemplo, dentro del bulbo raquídeo, del cerebelo, el tálamo y el hipotálamo, las amígdalas y el córtex. El LC recibe una entrada constante y excitante desde el cortex prefrontal, un área responsable de funciones ejecutivas, tales como la determinación del bien y el mal o el control social. De manera interesante, nuestro estudio ha mostrado una activación significativa del córtex prefrontal durante la tVNS aguda. Datos de morfometría w26x y de formación de imágenes funcionales w5x han resumido que las anomalías anatómicas funcionales pueden estar relacionadas con el comienzo de desórdenes depresivos. Los pacientes deprimidos sufren disminuciones del grosor cortical, tamaños neuronales y volumen de área. El tálamo se cree que transmite información de manera selectiva a distintas partes del córtex. Desempeña también una misión importante en la regulación de los estados del sueño y está implicado en la conciencia. Utilizando tVNS, hemos producido una activación bilateral (left4right) de este área. Hemos identificado la circunvolución cingulada posterior, una parte del sistema límbico, como otra área activada del cerebro. Los estudios de formación de imágenes funcionales han encontrado de manera consistente que los estímulos emocionales activan el cortex cingulado posterior w18x. Esta región puede mediar interacciones de procesos emocionales y relacionados con la memoria. Además, hemos observado desactivaciones significativas en el núcleo accumbens derecho (NAc). Este núcleo se ha pensado que desempeña una misión importante actuando como una "transmisión de motivación" entre el sistema límbico y los sistemas implicados en los controles motores. Además, parece estar implicado de manera profunda en los procesos de generación de recompensa, placer y adicción. El NAc ha sido estudiado recientemente en relación a la depresión refractaria a la terapia. Schlaepfer y col., w30x utilizaron una estimulación profunda del cerebro para estimular este núcleo junto con áreas estriadas ventrales. Sus hallazgos, en tres pacientes con depresión refractaria, sugieren que la estimulación del NAc podría ser un nuevo enfoque prometedor para condiciones depresivas refractarias al tratamiento.

Conclusión

Muchos estudios han revelado que la VNS tiene claramente efectos sobre el cerebro. Como hay algún acuerdo con los estudios de fMRI revisados sobre la VNS y nuestros resultados relativos a las estructuras neuro-anatómicas implicadas en el tratamiento de señales de la VNS, nuestros dispositivo y ajustes de parámetros son factibles y adecuados para los procedimientos científicos de tVNS. Nuestro dispositivo y los parámetros pueden activar las áreas del cerebro corticales así como las subcorticales incluyendo el bulbo raquídeo. Las tecnologías del estado de la técnica actual para terapia y diagnosis implican infraestructura clínica (por ejemplo, para formación de imágenes) o requieren intervenciones quirúrgicas. Debido a la consistencia de nuestros resultados con la VNS tradicional, sugerimos que esta tVNS no invasiva de la rama auricular del nervio vago en el tragus izquierdo abriría nuevas aplicaciones prometedoras para diagnosticar y tratar condiciones neuro-psiquiátricas, tales como depresiones o epilepsia resistentes al tratamiento.

La fig. 7 es una vista esquemática que muestra el recorrido en el tiempo de la señal fuera de la región de interés focalizada en un núcleo del bulbo raquídeo (Locus cerúleo). En este ejemplo, la rama auricular del nervio vago fue estimulada en el canal del oído externo izquierdo y se evaluaron cambios en la perfusión local utilizando un diseño de bloques clásico con 4 veces una estimulación de 30 segundos y 5 períodos de descanso cada uno de 60 segundos. La actividad neuronal está relacionada con tales cambios de perfusión y cambios de la relación oxi-hemoglobina a desoxi-hemoglobina. La medición fue realizada utilizando formación de imágenes por resonancia magnética funcional.

La fig. 8 es una vista esquemática del trayecto neuronal que sigue a la estimulación eléctrica del tejido neuronal de acuerdo con la realización preferida, iniciado en un nervio autonómico de un vertebrado y seguido por la propagación de potenciales de acción en el bulbo raquídeo, tálamo y núcleos de transmisión más elevados (en este ejemplo del nervio vago) o núcleos del sistema límbico.

La fig. 9 muestra la realización preferida alternativa en la que la estimulación transcutánea del nervio vago es aplicada a la rama auricular del nervio vago y la propagación del potencial de acción sigue el trayecto mostrado.

El invento está descrito en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Medios para estimular el tejido neuronal, en el que dichos medios para estimular el tejido neuronal están previstos para suministrar estímulos mediante los cuales cambia la perfusión local relacionada con la actividad neuronal, las respuestas electro-neuro-químicas, bioquímicas, moduladoras de las neuronas o neuroplásticas y/o alteraciones en los procesos de interacción de 'líneas de suministro del metabolismo - tejido neuronal' en vertebrados pueden ser provocadas y/o influenciadas,
- en que los estímulos suministrables por los medios para estimular el tejido neuronal son estímulos eléctricos,
- en que dichos medios están dispuestos para estimular la Rama auricular del Nervio en la pinna y/o el canal auditivo externo,
- 10 en que dichos medios incluyen un alojamiento (5) de agrupación de electrodos acrílico adecuado para ser posicionado en el lado interior del tragus de la pinna izquierda y alojar un electrodo de estimulación (2) y un electrodo de referencia (3),
- en que los medios comprenden además un estimulador eléctrico autónomo (4) de nervios,
- y caracterizado por que el electrodo (2) de estimulación es un electrodo de estimulación de plata de ley, los electrodos (2), (3) son electrodos de superficie plana,
- 15 en que dicho estimulador eléctrico autónomo (4) de nervio está conectado con conductores de fibra de carbono a los electrodos (2, 3) alojados en el alojamiento (5) acrílico de la agrupación de electrodos y está previsto para proporcionar un estímulo como un impulso rectangular monofásico modificado con una anchura de impulso de 250 ms y una amplitud variable entre 4 y 8 mA y una frecuencia de estimulación de 25 Hz.
- 20 2. Medios según la reivindicación 1, caracterizados por que los estímulos generan potenciales de acción que se propagan unidireccionalmente.
3. Medios según la reivindicación 1 ó 2, caracterizados por que el impulso de estimulación como un impulso rectangular monofásico modificado es inmediatamente seguido por una fase de recuperación de carga de duración ajustable.
4. Medios según la reivindicación 3, caracterizados por que la característica de estimulación está reproducida.
- 25 5. Medios según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dichos medios para estimular el tejido neuronal incluyen una pieza para la oreja fabricada individualmente.
6. Medios según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que los electrodos (2, 3) comprenden puntos de contacto (8, 9) que están separados en 8 mm.

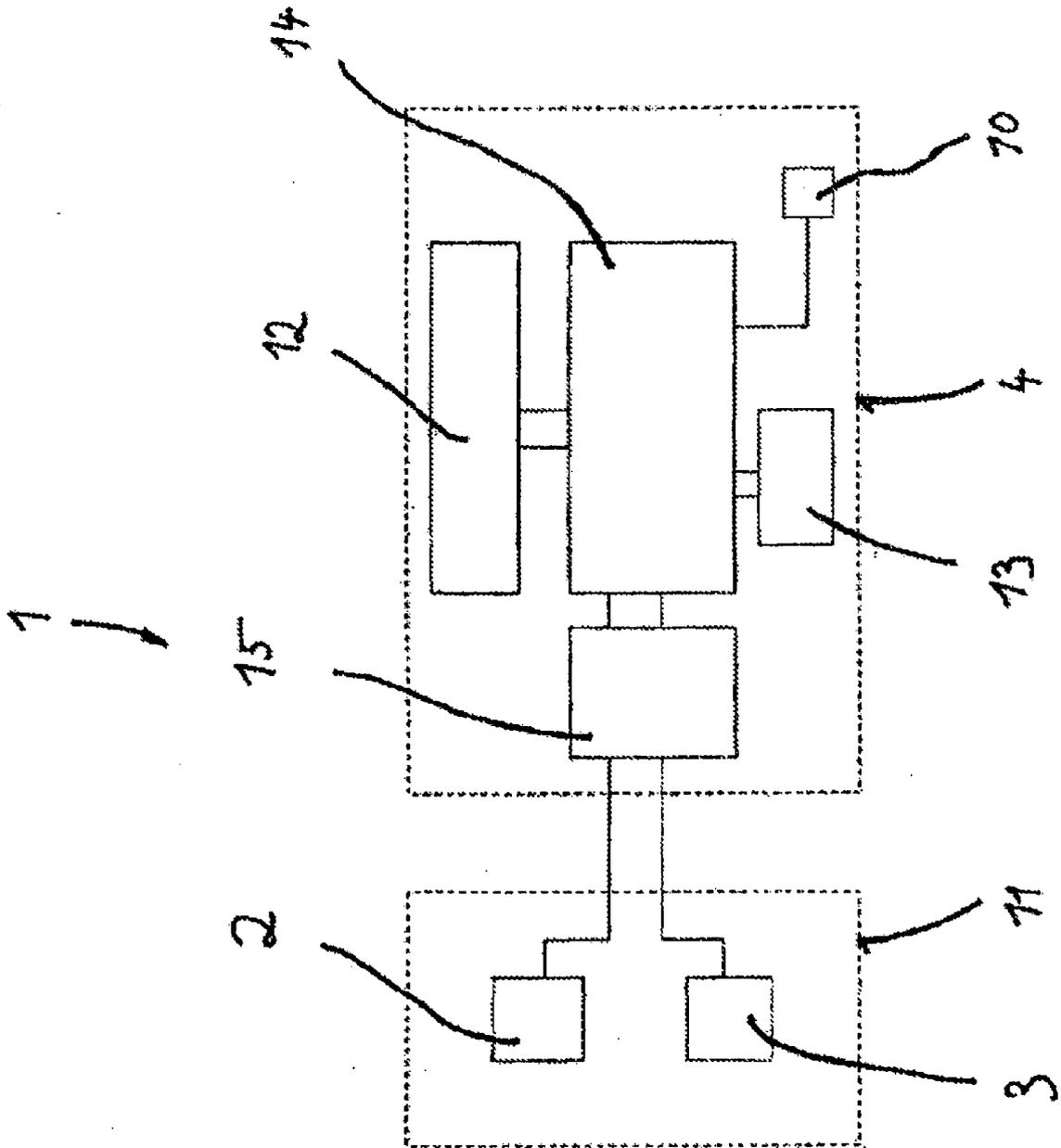


Fig. 1

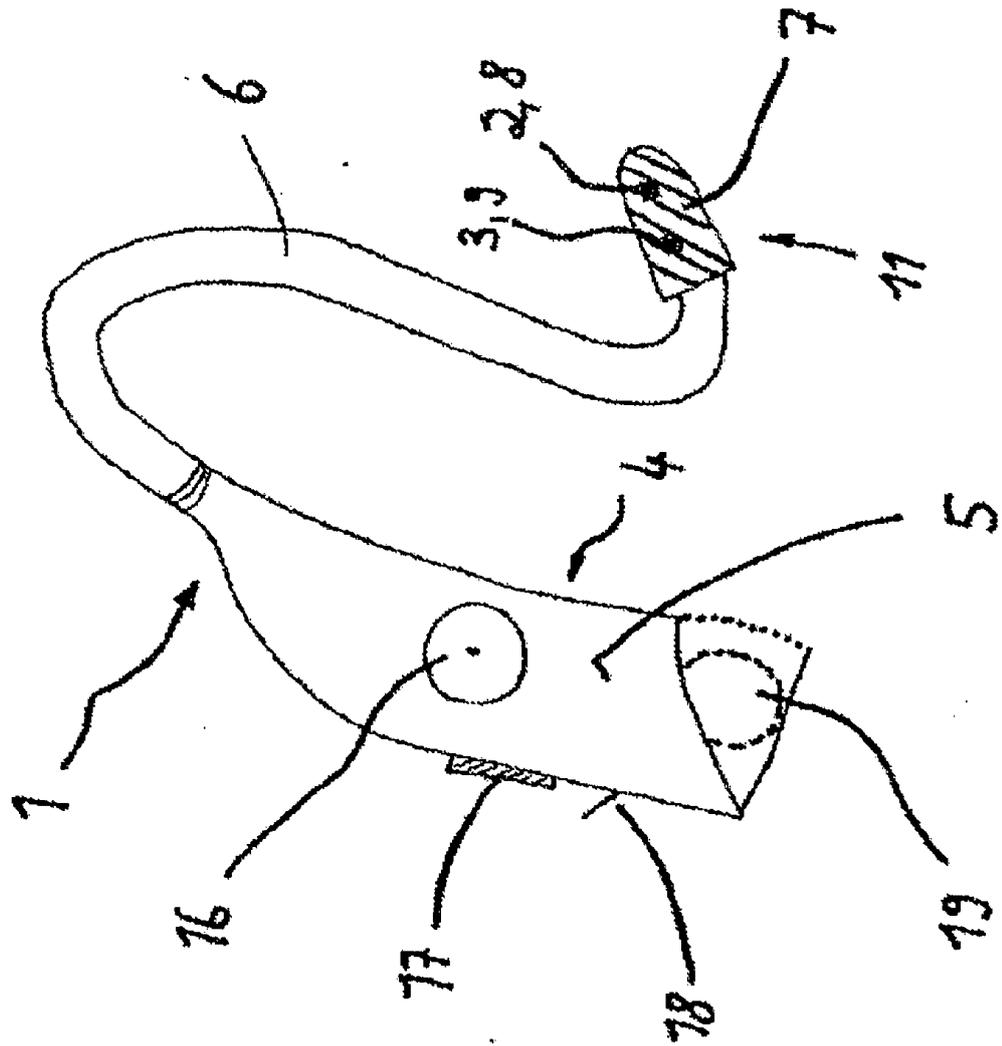


Fig. 2

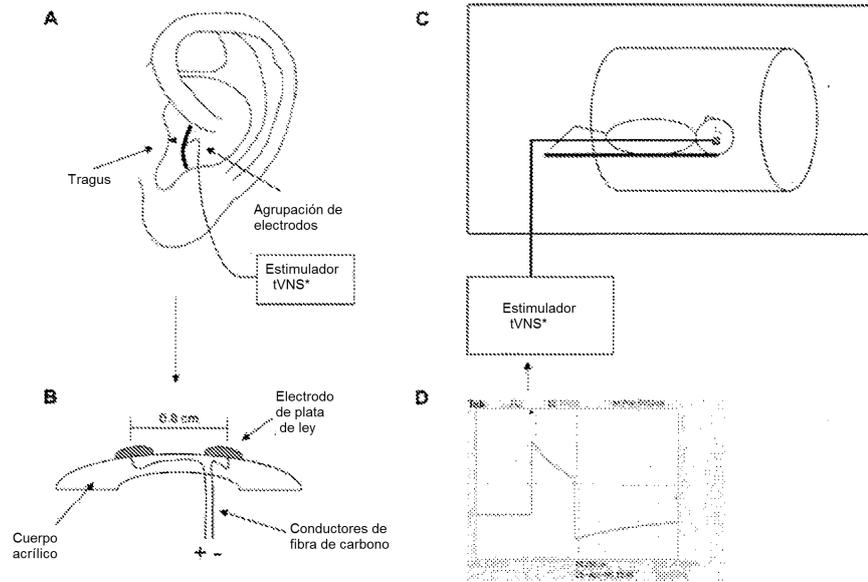
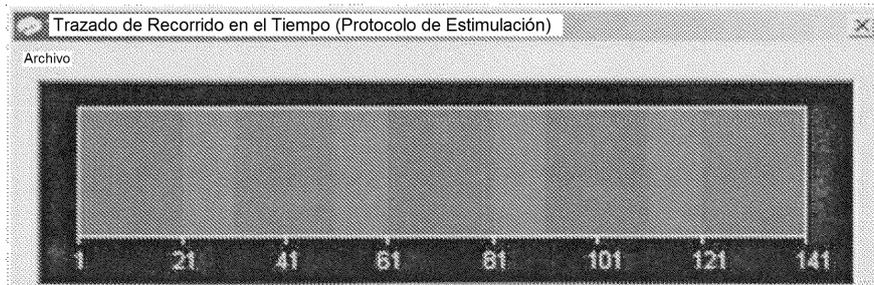


Fig. 3



Protocolo de estimulación fMRI y evaluación con BrainVoyager OX

Fig. 4

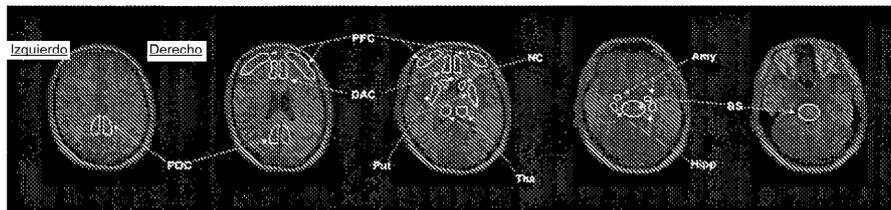


Fig. 5

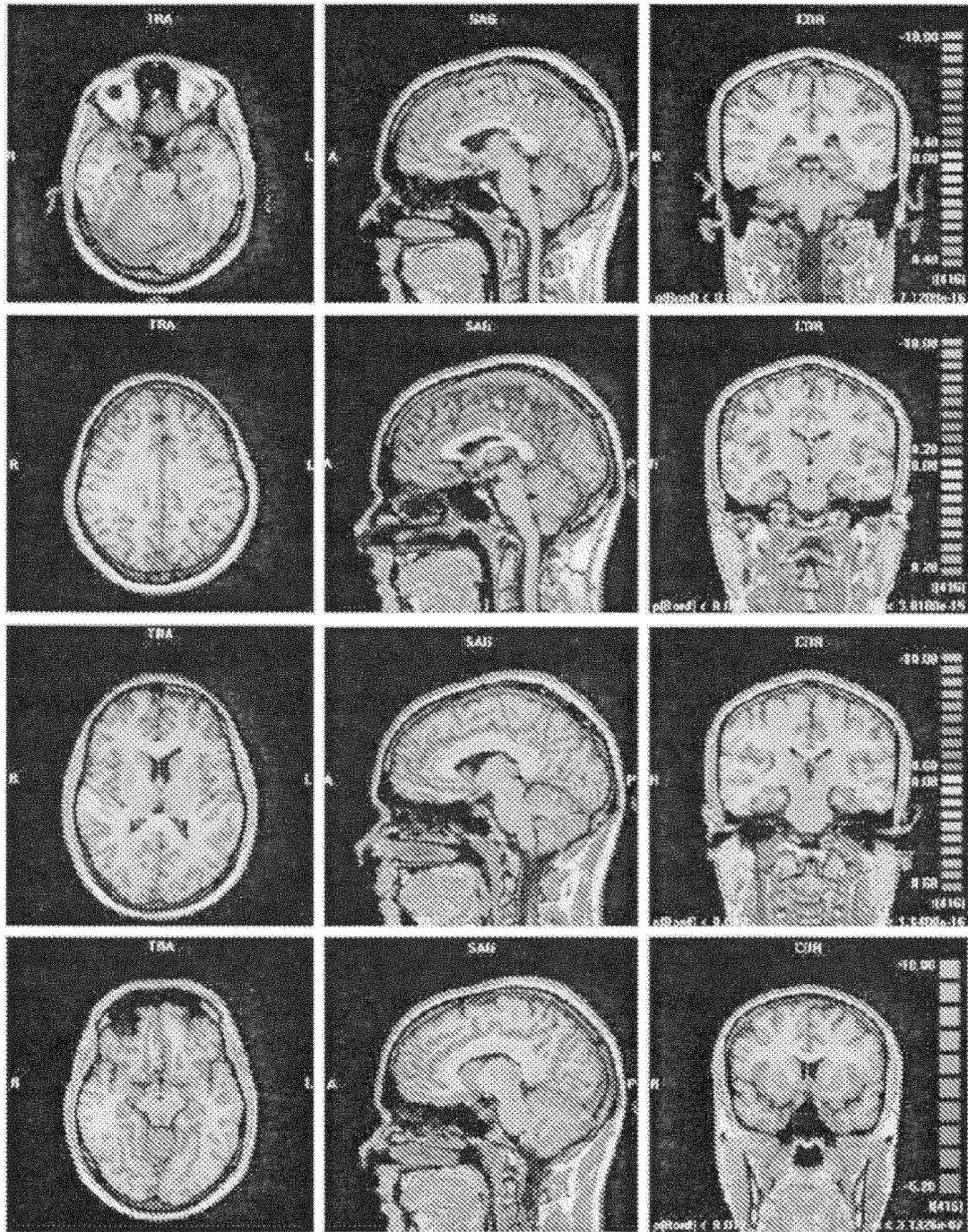


Fig. 6

Región de Recorrido en el Tiempo de Señal de Interés / cambios de perfusión local relacionados con actividad Neuronal medidos por formación de imágenes por resonancia magnética funcional

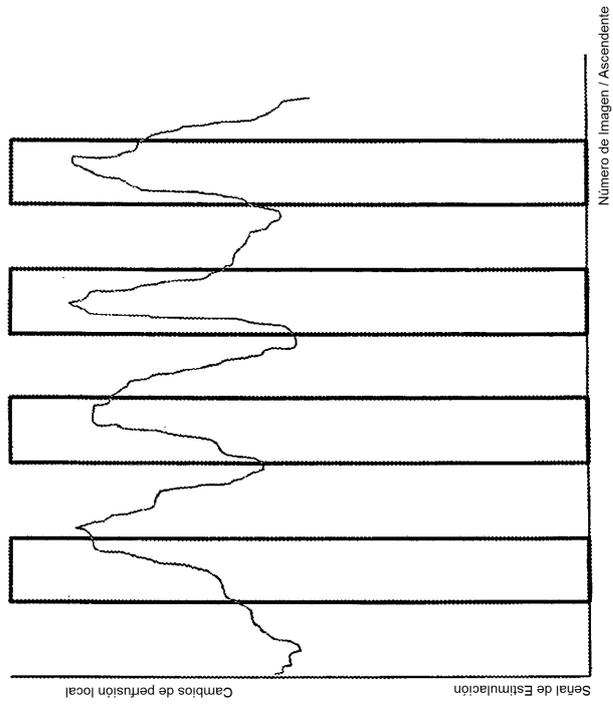


Fig. 7

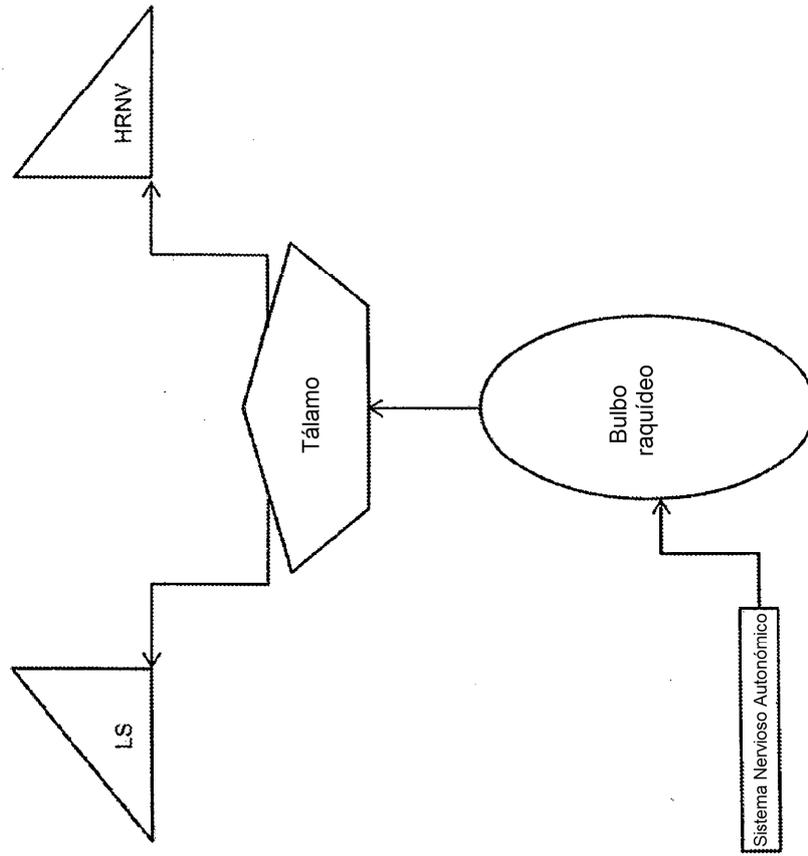


Fig. 8

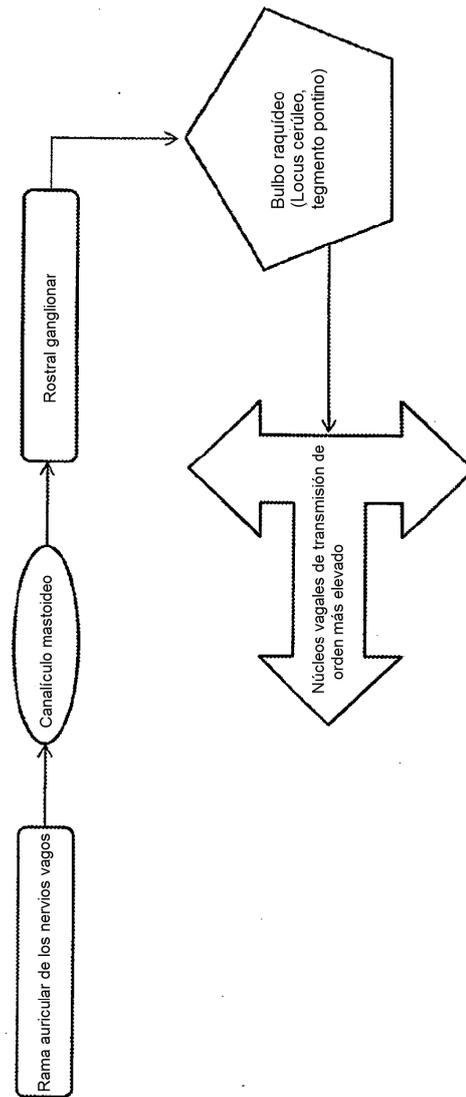


Fig. 9

Tabla 1 Descripciones de regiones del cerebro evaluadas

Caracterización de activaciones y desactivaciones cerebrales inducidas por tVNS		
Región cerebral	Evento	Lado
Bulbo raquídeo (incluyendo locus cerúleo)	↑	Izquierdo
Tálamo	↑	Izquierdo>>derecho
Hipotálamo		
Putamen		
Núcleo caudado		
Córtex orbitofrontal		
Córtex prefrontal	↑	Izquierdo
Circunvolución procentral		
Circunvolución postcentral	↑	Bilateral
Circunvolución cingulada anterior		
Circunvolución cingulada posterior	↑	Izquierdo
Insula	↑	Izquierdo
Amígdala		
Hipocampo		
Parahipocampo		
Núcleo accumbens	↓	Izquierdo
Lóbulo parietal		
Lóbulo occipital		
Hemisferio del cerebelo	↓	Izquierdo

Una correlación positiva en el multiestudio GLM es presentada en la columna "Evento" con una ↑ y un contraste en BOLD negativo con una ↓.

La columna "lado" indica el área cortical activada ipsi (=izquierdo), contralateral (=derecho) o bilateral. La activación en el tálamo izquierdo será significativamente mayor que el tálamo derecho.

Tabla 2 Resumen de la literatura actual de estudios fMRI de estimulación del nervio vago (VNS)

Alteraciones de actividad cerebral inducida por VNS en distintos estudios fMRI	Bonning y col (2001) [ref]---	Lomarev y col (2002) [17]	Sachdev y col (2002) [ref]---	Narisyan y col (2002) [ref]---	Liu y col (2003) [ref]---	Mu y col (2004) [ref]---	Naras y col (2007) [ref]---
Condición	Depresión resistente al tratamiento	Depresión resistente al tratamiento	Ataque parcial intractable	Epilepsia refractaria medicame	Ataque parcial complejo	Depresión resistente al tratamiento	Depresión resistente al tratamiento
Estructuras							
Bulbo raquídeo						? Izq.	
Tálamo							
Hipotálamo	? Izq.	? Izq.		? bilat.			? bilat.
Hemisferio del cerebelo							
Lóbulo frontal			? bilat.				
Córtex prefrontal							
Circunvolución frontal superior						? bilat.	
Circunvolución orbitofrontal	? bilat.	? bilat.			? bilat.	? der.	
Circunvolución postcentral						? bilat.	? Izq.
Circunvolución entorhinal							
Lóbulo temporal	? Izq.	? Izq.		? Izq.	? Izq.	? der.	? bilat.
Insula	? Izq.	? Izq.		? bilat.	? Izq.	? Izq.	
Amígdala							
Hipocampo							
Circunvolución parahipo cámpica							
Núcleo accumbens							
Lóbulo parietal	? bilat.	? bilat.					
Lóbulo occipital	? bilat.	? bilat.					
Putamen				? Izq.			
Observaciones							Grupo de VNS activo

Dependiendo de los protocolos de estimulación y escaneado, se ha encontrado que diferentes áreas del cerebro están implicadas. Hay algún acuerdo a través de los estudios relativos a estructuras neuroanatómicas implicadas en el tratamiento de la señal de VNS