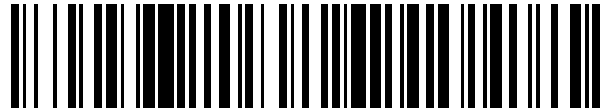


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 323**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/0476** (2006.01)

**A61N 1/05** (2006.01)

**A61B 5/00** (2006.01)

**A61N 1/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2007 E 07759710 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 2007477**

54 Título: **Estímulo eléctrico de microrráfaga de nervios craneales para el tratamiento de afecciones médicas**

30 Prioridad:

**29.03.2006 US 787680 P**

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

**07.06.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CRAIG, ARTHUR D.**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 573 323 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

Estímulo eléctrico de microrráfaga de nervios craneales para el tratamiento de afecciones médicas

## 5 1. Campo de la invención

Esta invención se relaciona de manera general con sistemas de dispositivos médicos y, más particularmente, con sistemas de dispositivos médicos para aplicar señales eléctricas a un nervio craneal para el tratamiento de diversas afecciones médicas, y para señales eléctricas mejoradas en dichos sistemas.

10

## 2. Descripción de la técnica relacionada

Se han hecho muchos avances en el tratamiento de enfermedades tales como depresión y epilepsia. Se ha encontrado que son terapias que utilizan señales eléctricas para tratar estas enfermedades. Los dispositivos médicos implantables se han utilizado efectivamente para suministrar estímulo terapéutico en diversas partes del cuerpo humano (por ejemplo, el nervio vago) para tratar estas enfermedades. Como se utiliza aquí, “estímulo” o “señal de estímulo” se refiere a la aplicación de una señal eléctrica, mecánica, magnética, electro-magnética, fotónica, auditiva y/o química a una estructura neural en el cuerpo del paciente. La señal es una señal exógena que es distinta de la actividad endógena, mecánica, y química (por ejemplo, potenciales de acción eléctrica aferente y/o eferente) generada por el cuerpo del paciente y ambiente. En otras palabras, la señal de estimulación (ya sea de naturaleza eléctrica, mecánica, magnética, electro-magnética, fotónica, auditiva o química) aplicado al nervio en la presente invención es una señal aplicada de una fuente artificial, por ejemplo, un neuroestimulador.

Una “señal terapéutica” se refiere a una señal de estimulación suministrada al cuerpo de un paciente con la intención de tratar a afección médica al proporcionar un efecto de modulación al tejido neuronal. El efecto de una señal de estimulación en la actividad neuronal se denomina “modulación”; sin embargo, para simplicidad, los términos “estimular” y “modular”, y variantes de los mismos, se utilizan algunas veces intercambiamente aquí. En general, sin embargo, el suministro de una señal exógena propiamente dicha se refiere un “estímulo” de la estructura neural, aunque los efectos de esa señal, si existen, en la actividad eléctrica de la estructura neural se denominan apropiadamente como “modulación”. El efecto de modulación de la señal de estimulación luego que se pueda excitar o inhibir el tejido neuronal, y puede potenciar los cambios agudos y/o a largo plazo en la actividad neuronal. Por ejemplo, el efecto de “modular” la señal de estimulación en el tejido neuronal puede comprender uno de los siguientes efectos: (a) inicio de una acción potencial (potenciales de acción aferentes y/o eferentes); (b) inhibición o bloqueo de la realización de potenciales de acción, ya sea endógena o exógenamente inducidos, incluyendo bloqueo hiperpolarizante y/o colisión, (c) afectar los cambios en la liberación o captación de neurotransmisores/neuromoduladores, y (d) cambios en la neuro-plasticidad o neurogenia del tejido cerebral.

En algunas realizaciones, se puede proporcionar neuroestimulación eléctrico al implantar un dispositivo eléctrico por debajo de la piel de un paciente y suministrar una señal eléctrica a un nervio tal como un nervio craneal. En una realización, el neuroestimulación eléctrico implica identificar o detectar un parámetro corporal, con la señal eléctrica que se va a suministrar en respuesta al parámetro corporal identificado. Este tipo de estimulación se denomina de manera general como estimulación “activa”, “retroalimentada”, o “desencadenada”. En otra realización, el sistema puede funcionar identificar o detectar un parámetro corporal una vez el paciente ha sido diagnosticado con una afección médica que se puede tratar mediante neuroestimulación. En este caso, el sistema puede aplicar una serie de pulsos eléctricos al nervio (por ejemplo, un nervio craneal tal como un nervio vago) periódicamente, intermitentemente, o continuamente a lo largo del día, o sobre otro intervalo de tiempo predeterminado. Este tipo de estimulación se denomina de manera general como estimulación “pasiva”, “no retroalimentada”, o “profiláctica”. La señal eléctrica se puede aplicar mediante un IMD que se implanta dentro del cuerpo del paciente. En otra realización alternativa, la señal se puede generar mediante un generador de pulso externo fuera del cuerpo del paciente, acoplado por un RF o enlace inalámbrico a un electrodo implantado.

De manera general, las señales de neuroestimulación que realizan neuromodulación se suministran mediante el IMD por medio de uno o más conductores. Los conductores de manera general terminan en sus extremos distales en uno o más electrodos, y los electrodos, a su vez, se acoplan eléctricamente al tejido en el cuerpo del paciente. Por ejemplo, se puede unir una serie de electrodos a diversos puntos de un nervio y otro tejido dentro del cuerpo humano para el suministro de una señal neuroestimuladora.

Aunque se han propuesto esquema de estímulo de retroalimentación, la estimulación convencional del nervio vago (VNS) usualmente implica estímulo sin retroalimentación caracterizado por una serie de parámetros. Específicamente, la estimulación convencional del nervio vago usualmente implica una serie de pulsos eléctricos en ráfagas definidos por un “tiempo de encendido” y un “tiempo de apagado”. Durante el tiempo de encendido, los pulsos eléctricos de una corriente eléctrica definida (por ejemplo, 0.5 - 2.0 miliamperios) y ancho de pulso (por ejemplo, 0.25 - 1.0 milisegundos) se suministran en una frecuencia definida (por ejemplo, 20 - 30 Hz) para la duración tiempo de encendido, usualmente un número específico de segundos, por ejemplo, 10 - 60 segundos. Las ráfagas de pulso se separan una de la otra por el tiempo de apagado, (por ejemplo, 30 segundos - 5 minutos) en el que no se aplica ninguna señal eléctrica al nervio. Los parámetros tiempo de encendido y tiempo de apagado juntos definen un ciclo de funcionamiento, que es la relación del tiempo de encendido a la combinación del tiempo de encendido y tiempo de apagado, y que describe el porcentaje de tiempo que aplica la señal eléctrica al nervio.

65

En VNS convencional, el tiempo de encendido y tiempo de apagado se pueden programar para definir un patrón intermitente en el que se generan una serie de repetición de ráfagas de pulso eléctrico y se aplican al nervio vago 127. Cada secuencia de pulsos durante, un tiempo de encendido se puede denominar como una "ráfaga de pulso". La ráfaga es seguida por el periodo de tiempo de apagado en el que no se aplican señales al nervio. El tiempo de apagado se proporciona para permitir que el nervio se recupere del estímulo de la ráfaga de pulso, y conservar energía. Si el tiempo de apagado se fija en cero, la señal eléctrica en VNS convencional puede proporcionar estímulo continuo al nervio vago. Alternativamente, el tiempo de inactividad puede ser tan largo como un día o más, en cuyo caso se proporcionan las ráfagas de pulso solo una vez por día o en incluso intervalos más largos. Normalmente, sin embargo, la relación de "tiempo de apagado" a "tiempo de encendido" puede variar de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10.

Además del tiempo de encendido y tiempo de apagado, los otros parámetros que definen la señal eléctrica en VNS convencional se pueden programar sobre un rango de valores. El ancho de pulso para los pulsos en una ráfaga de pulso de VNS convencional se puede fijar a un valor no mayor de aproximadamente 1 mseg, tal como aproximadamente 250-500 µseg, y el número de pulsos en una ráfaga de pulso se fija normalmente al programar una frecuencia en un rango de aproximadamente 20-150 Hz (es decir, 20 pulsos por segundo a 150 pulsos por segundo). También se puede utilizar una frecuencia no uniforme. La frecuencia se puede alterar durante una ráfaga de pulso mediante un barrido de frecuencia desde una frecuencia baja hasta una frecuencia alta, o viceversa. Alternativamente, el tiempo entre señales individuales adyacentes dentro de una ráfaga se puede cambiar aleatoriamente de tal manera que se pueden generar dos señales adyacentes en cualquier frecuencia dentro de un rango de frecuencias.

Aunque el neuroestimulación ha probado ser efectivo en el tratamiento de una serie de afecciones médicas, sería deseable mejorar adicionalmente y optimizar el neuroestimulación para este propósito. Por ejemplo, puede ser deseable mejorar los potenciales evocados en el cerebro del paciente para ayudar a tratar una afección médica.

El documento US 2005/0267542 A1 describe un dispositivo de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1.

#### Resumen de la invención

El Solicitante ha descubierto que es posible proporcionar tratamientos de neuroestimulación terapéutico mejorados para una variedad de afecciones médicas mediante un nuevo tipo de estímulo eléctrico de los nervios craneales capaz de proporcionar potenciales evocados mejorados en el cerebro. "Mejorado" en este contexto se refiere a potenciales eléctricos evocados en el prosencéfalo mediante neuroestimulación que son mayores que aquellos producidos por neuroestimulación convencional, particularmente VNS convencional como una frecuencia interpulso de 20-30 Hz (que resulta en una serie de pulsos por ráfaga de 140-1800, en una duración de ráfaga de 7-60 seg). La señal eléctrica para esta terapia mejorada es sustancialmente diferente de las señales eléctricas en VNS convencional. En particular, las señales eléctricas en la presente invención se caracterizan por ráfagas muy cortas de un número limitado de pulsos eléctricos. Estas ráfagas cortas de menos de 1 segundo se denominan en lo sucesivo como "microrráfagas," y la estimulación eléctrica que aplica microrráfagas a un nervio craneal se denomina como "estímulo de microrráfaga". Al aplicar una señal eléctrica que comprende una serie de microrráfagas a, por ejemplo, un nervio vago de un paciente, se producen potenciales evocados vagos mejorados (eVEP) en áreas terapéuticamente significativas del cerebro. Significativamente, no se producen eVEP mediante estímulo convencional de nervio vago.

Como se utiliza aquí, el término "microrráfaga" se refiere a una parte de una señal eléctrica terapéutica que comprende una pluralidad limitada de pulsos y una duración limitada. Más particularmente, en la realización principal, una microrráfaga comprende de 2 a aproximadamente 20 pulsos por ráfaga, más preferiblemente de 2 a aproximadamente 15 pulsos por ráfaga. Una microrráfaga dura menos de 100 milisegundos, y preferiblemente de aproximadamente 10 mseg a aproximadamente 80 mseg. Una señal eléctrica terapéutica puede comprender una serie de microrráfagas separadas una de la otra por intervalos de tiempo conocidos como "periodos de interráfaga" que permiten un intervalo sin tratamiento para que el nervio se recupere de la microrráfaga y de nuevo se vuelva receptivo a estimulación eVEP mediante otra microrráfaga. En algunas realizaciones, el periodo interráfaga puede ser tan largo como o mayor que las microrráfagas adyacentes separadas por el periodo interráfaga. En algunas realizaciones el periodo interráfaga puede comprender un periodo de tiempo absoluto de por lo menos 100 milisegundos. Los pulsos adyacentes en una microrráfaga se separan por un intervalo de tiempo conocido como un "intervalo interpulso". El intervalo interpulso, junto con el número de pulsos y el ancho de pulso de cada pulso, determina una "duración de microrráfaga", que es la longitud de una microrráfaga desde el inicio del primer pulso hasta el final del último pulso (y de esta forma al inicio de un nuevo periodo interráfaga). Cada intervalo interpulso es un dispositivo con intervalos que aumentan. Por ejemplo, una microrráfaga puede tener una duración de microrráfaga de 1.0 segundos o menos (es decir, no mayor de 1 seg), tal como de aproximadamente 2 mseg a aproximadamente 1 seg, y más preferiblemente 100 mseg o menos, tal como de aproximadamente 5 mseg a aproximadamente 100 mseg, y más preferiblemente de aproximadamente 10 mseg a aproximadamente 80 mseg. De esta forma las señales eléctricas mejoradas de la presente invención se caracterizan por un periodo de interráfaga, una duración de microrráfaga, una serie de pulsos por microrráfaga, y un intervalo interpulso. Los pulsos en una microrráfaga se pueden caracterizar adicionalmente por una amplitud de corriente y un ancho de pulso. La estimulación eléctrica de acuerdo con la presente invención puede incluir opcionalmente un tiempo de encendido y un tiempo de apagado en el que se proporcionan y no se proporcionan microrráfagas, respectivamente, a un nervio craneal. Por lo menos uno del periodo interráfaga, la duración de la ráfaga, el número de pulsos por microrráfaga, el intervalo interpulso, la amplitud de

corriente, el ancho de pulso, el tiempo de encendido, o el tiempo de apagado se pueden seleccionar para mejorar los potenciales evocados nervio craneales.

5 Por ejemplo, la presente descripción proporciona un método para tratar un paciente que tiene una afección médica al aplicar una señal eléctrica pulsada que comprende una serie de microrráfagas, en donde cada una de dichas microrráfagas tiene por lo menos una característica seleccionada del grupo que consiste de tener de 2 pulsos a aproximadamente 25 pulsos por microrráfaga, que tiene un intervalo interpulso de aproximadamente 1 milisegundo a aproximadamente 50 milisegundos (tal como de aproximadamente 1 mseg a aproximadamente 10 mseg), que tiene a duración de microrráfaga de menos de 1 seg, y se separa de una microrráfaga adyacente mediante un periodo interráfaga que comprende un intervalo de tiempo seleccionado del grupo que consiste de A) la duración de microrráfaga o la duración de microrráfaga de la microrráfaga adyacente y B) por lo menos 100 milisegundos.

15 Por ejemplo la presente descripción proporciona un método para tratar una afección médica de un paciente con una señal eléctrica de un dispositivo médico implantable, que comprende aplicar a un nervio craneal de un paciente una señal eléctrica pulsada que comprende una serie de microrráfagas separadas por periodos de interráfaga. Cada microrráfaga comprende una serie de pulsos por microrráfaga, un intervalo interpulso, y una duración de microrráfaga. Las microrráfagas se aplican a una parte de un nervio craneal de dicho paciente, en donde por lo menos uno del periodo interráfaga, la duración de microrráfaga, el número de pulsos por microrráfaga, o el intervalo interpulso se selecciona para mejorar los potenciales evocados nervio craneales.

20 Por ejemplo, la presente descripción proporciona un método para tratar una afección médica de un paciente, que comprende acoplar por lo menos un electrodo a por lo menos un nervio craneal del paciente, proporcionar un generador programable de señal eléctrica acoplado al electrodo, y generar una señal eléctrica pulsada que comprende una serie de microrráfagas separadas por periodos de interráfaga. Cada microrráfaga comprende una serie de pulsos por microrráfaga y un intervalo interpulso y tiene una duración de microrráfaga. El método comprende adicionalmente seleccionar por lo menos uno del periodo interráfaga, el número de pulsos por microrráfaga, la duración de microrráfaga, o el intervalo interpulso para mejorar los potenciales evocados nervio craneales, y aplicar la señal eléctrica pulsada a por lo menos un electrodo para tratar la afección médica.

25 Por ejemplo, la presente descripción proporciona un dispositivo de almacenamiento de programa legible por ordenador codificado con instrucciones que, cuando se ejecutan por un ordenador, realizan un método, que comprende generar una señal eléctrica que comprende una serie de microrráfagas separadas por periodos de interráfaga, con cada microrráfaga que comprende una serie de pulsos por microrráfaga, un intervalo interpulso, y una duración de microrráfaga, en donde por lo menos uno del periodo interráfaga, el número de pulsos por microrráfaga, la duración de microrráfaga, o el periodo interpulso se selecciona para mejorar los potenciales evocados nervio craneales, y aplicar la señal eléctrica a un nervio craneal del paciente para tratar la afección médica.

30 En una realización, la presente invención proporciona un sistema para tratar una afección médica de un paciente, que comprende por lo menos un electrodo acoplado a por lo menos un nervio craneal de un paciente y un dispositivo implantable acoplado operativamente al electrodo y que comprende un generador de señal eléctrica capaz de generar una señal eléctrica que comprende una serie de microrráfagas separadas por periodos de interráfaga, cada microrráfaga comprende una serie de pulsos por microrráfaga, un intervalo interpulso y una duración de microrráfaga, y aplicar la señal eléctrica a una parte de un nervio craneal de dicho paciente utilizando el electrodo, en donde por lo menos uno del periodo interráfaga, el número de pulsos por microrráfaga, el intervalo interpulso o la duración de microrráfaga, se selecciona para mejorar los potenciales evocados nervio craneales.

La invención se establece en las reivindicaciones adjuntas.

50 Breve descripción de los dibujos

La invención se puede entender mediante referencia a la siguiente descripción tomada en conjunto con los dibujos que acompañan, en los que similares numerales de referencia identifican elementos similares, y en los que:

55 La Figura 1 proporciona un diagrama estilizado de un dispositivo médico implantable implantado en un cuerpo de un paciente para proporcionar una señal eléctrica terapéutica a una estructura neural del cuerpo del paciente, de acuerdo con una realización de ilustración de la presente invención;

60 La Figura 2 es un diagrama de bloque de un sistema de dispositivo médico que incluye un dispositivo médico implantable y un dispositivo externo, de acuerdo con una realización de ilustración de la presente invención;

La Figura 3 ilustra una señal eléctrica de ejemplo de una neurona activa como una gráfica de voltaje en una ubicación dada en tiempos particulares en respuesta a aplicación de una señal eléctrica al nervio mediante el neuroestimulador de la Figura 2, de acuerdo con una realización de ilustración de la presente invención;

65 Las Figuras 4A, 4B, y 4C ilustran formas de onda de ejemplo para señales eléctricas para estimular el nervio craneal para tratar una afección médica, de acuerdo con una realización de ilustración de la presente invención;

La Figura 5 ilustra un diagrama de flujo que describe un método de ejemplo para tratar una afección médica.

La Figura 6 ilustra un diagrama de flujo que describe un método de ejemplo alternativo para tratar una afección médica.

La Figura 7 describe un diagrama de flujo más detallado que describe de la etapa de realizar un proceso de detección de la Figura 6.

La Figura 8 muestra una comparación de los potenciales evocados vagos (VEP) con diferentes tiempos de estímulo;

La Figura 9 ilustra la sincronización de una ráfaga de estímulo vago a la onda QRS del ECG de un paciente;

La Figura 10 ilustra la ubicación de un VEP temprano en el tálamo derecho y el ganglio basal y un VEP final en la corteza insular izquierda,

dentro del alcance y espíritu de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

La invención se define en las reivindicaciones. Otras realizaciones son únicamente de ejemplo.

Descripción detallada de las realizaciones específicas

Se describen aquí las realizaciones ilustrativas de la invención. En aras de claridad, no se describen todas las características de una implementación real en esta especificación. En el desarrollo de dicha realización real, se pueden tomar numerosas decisiones específicas de implementación para lograr los objetivos específicos de diseño, que variarán desde una implementación hasta otra. Se apreciará que dicho esfuerzo de desarrollo, aunque posiblemente complejo y consume tiempo, no obstante debería ser una tarea de rutina para los expertos comunes en la técnica que tienen el beneficio de esta descripción.

Este documento no pretende distinguir entre componentes que difieren del nombre pero no la función. En la siguiente discusión y en las reivindicaciones, los términos “que incluyen” e “incluye” se utilizan en forma abierta, y de esta forma se debe interpretar para significar “que incluye, pero no se limita a”. También, el término “acoplan” o “acopla” pretende significar una conexión eléctrica directa o indirecta. “Contacto directo”, “unión directa”, o proporcionar un “acoplamiento directo” indica que una superficie de un primer elemento hace contacto con la superficie de un segundo elemento sin medio de atenuación sustancial entre estos. La presencia de cantidades pequeñas de sustancias, tales como fluidos corporales, que no atenúan sustancialmente conexiones eléctricas que no invalidan el contacto directo. La palabra “o” se utiliza en el sentido inclusivo (es decir, “y/o”) a menos que se indique explícitamente un uso específico por el contrario.

El término “electrodo” o “electrodos” descrito aquí se pueden referir a uno o más electrodos de estímulo (es decir, electrodos para suministrar una señal eléctrica generada por un IMD a un tejido), identificar electrodos (es decir, electrodos para identificar una indicación fisiológica del cuerpo de un paciente), y/o electrodos que son capaces de suministrar una señal de estímulo, así como también realizar una función de identificación.

Se ha propuesto estímulo del nervio craneal para tratar una serie de afecciones médicas que pertenecen a o están mediadas por una o más estructuras del sistema nervioso del cuerpo, incluyendo epilepsia y otros trastornos de movimiento, depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos neuropsiquiátricos, demencia, trauma de cabeza, coma, cefalea, obesidad, trastornos alimenticios, trastornos del sueño, trastornos cardíacos (tales como falla cardíaca congestiva y fibrilación auricular), hipertensión, trastornos endocrinos (tales como diabetes e hipoglicemia), y dolor, entre otros. Véase, por ejemplo, las Patentes Estadounidenses Nos. 4,867,164; 5,299,569; 5,269,303; 5,571,150; 5,215,086; 5,188,104; 5,263,480; 6,587,719; 6,609,025; 5,335,657; 6,622,041; 5,916,239; 5,707,400; 5,231,988; y 5,330,515. A pesar de los numerosos trastornos para los que se ha propuesto la estimulación del nervio craneal o se sugiere como una opción de tratamiento, el hecho que las rutas neurales detalladas para muchos (si no todos) los nervios craneales permanece relativamente desconocidos, hace predicciones de eficacia difícil o imposibles para un trastorno dado. Más aún, incluso si se conocen dichas rutas, los parámetros de estímulo preciso que modularían las rutas particulares relevantes a un trastorno particular no se puede predecir de manera general.

Por ejemplo, la presente descripción proporciona un método para tratar una afección médica. La afección médica se puede seleccionar del grupo que consiste de epilepsia, trastornos neuropsiquiátricos (que incluyen pero no se limitan a depresión), trastornos alimenticios/obesidad, lesión traumática de cerebro/coma, trastornos de adicción, demencia, trastorno del sueño, dolor, migraña, trastornos endocrinos/pancreáticos (que incluyen pero no se limitan a diabetes), trastornos de motilidad, hipertensión, falla cardíaca congestiva/crecimiento capilar cardíaco, trastornos auditivos, angina, síncope, trastornos de las cuerdas bucales, trastornos de la tiroides, trastornos pulmonares, y trastornos endocrinos reproductivos (que incluyen infertilidad).

Por ejemplo, la presente descripción proporciona un método para tratar una afección médica de un paciente utilizando un dispositivo médico implantable, que comprende aplicar a un nervio craneal de un paciente una señal eléctrica pulsada que comprende una serie de microrráfagas separadas por periodos de interráfaga. En una realización, el periodo

interráfagas comprende por lo menos 100 milisegundos cada uno. En otra realización, el periodo interráfagas comprende por lo menos la longitud de una de las dos microrráfagas separadas por el periodo interráfaga. En otra realización, el periodo interráfaga se puede determinar en un paciente particular al proporcionar microrráfagas separadas por periodos de interráfaga más pequeños en forma aumentada. El periodo interráfaga se puede proporcionar como cualquier intervalo de tiempo mayor que en el que disminuye o desaparece el eVEP significativamente. Cada microrráfaga comprende una serie de pulsos por microrráfaga, un intervalo interpulso, y tiene una duración de microrráfaga. En una realización, el número de pulsos por microrráfaga puede variar de 2 a aproximadamente 25 pulsos, y en otra realización el número de pulsos por microrráfaga puede variar de 2 a aproximadamente 20 pulsos, preferiblemente de 2 a aproximadamente 15 pulsos. Las microrráfagas se aplican a una parte del nervio craneal del paciente, y por lo menos uno del periodo interráfaga, el número de pulsos por microrráfaga, el intervalo interpulso, o la duración de microrráfaga se seleccionan para mejorar los potenciales evocados nervio craneales. Los pulsos dentro de una microrráfaga también pueden comprender un ancho de pulso y una amplitud de corriente. En una realización alterna, el método también puede comprender un tiempo de apagado, durante el cual no se aplican microrráfagas al paciente, y un tiempo de encendido durante el cual microrráfagas se aplican al paciente.

Puede ser conveniente referirse a una frecuencia de ráfaga, definido como 1 dividido por la suma de la duración de microrráfaga y el periodo interráfaga, y se reconocerá por los expertos en la técnica que el periodo interráfaga se puede describir alternativamente en términos de una frecuencia de los pulsos a diferencia de un tiempo absoluto que separa un pulso del otro.

En otro ejemplo alterno, el método puede comprender, durante un primer periodo, aplicar un modo primario de nervio craneal estímulo a un nervio craneal del paciente, tal como estímulo convencional del nervio vago, y, durante un segundo periodo, aplicar un modo secundario de estímulo de nervio craneal a un nervio craneal del paciente, tal como estímulo de microrráfaga. La señal de estimulación de nervio vago convencional se puede definir por una amplitud de corriente, un ancho de pulso, una frecuencia, un tiempo de encendido y un tiempo de apagado. La señal de estimulación convencional del nervio vago normalmente tiene más de aproximadamente 50 pulsos por ráfaga y una duración de ráfaga de por lo menos aproximadamente 7 seg. En una realización, el primer periodo corresponde al tiempo de encendido del estímulo convencional del nervio vago y el segundo periodo de tiempo corresponde al tiempo de apagado de estímulo convencional de nervio vago. En otra realización, el primer periodo y el segundo periodo se pueden superponer parcialmente. En otra realización, uno del primer periodo o el segundo periodo se puede superponer completamente por el otro del primer periodo o el segundo periodo.

El sistema de dispositivo médico implantable (IMD) de una realización de la presente invención proporciona un módulo de software que sea capaz de adquirir, almacenar, y procesar diversas formas de datos, tales como datos de pacientes/parámetros (por ejemplo, datos fisiológicos, datos de efectos colaterales, tal como frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, parámetros de actividad cerebral, evolución de la enfermedad o datos de regresión, calidad de datos de vida, etc.) y datos de parámetros de terapia. Los parámetros de terapia pueden incluir, pero no se limitan a, parámetros de señales eléctrica que definen las señales eléctricas terapéuticas suministradas por el IMD, parámetros de medicación y/o cualquier otro parámetro de tratamiento terapéutico. En una realización alternativa, el término "parámetros de terapia" se puede referir a parámetros de señal eléctrica que definen las señales eléctricas terapéuticas suministradas por el IMD. Los parámetros de terapia para una señal eléctrica terapéutica también pueden incluir, pero no se limitan a, una amplitud de corriente, un ancho de pulso, un periodo interráfaga, una serie de pulsos por ráfaga, un intervalo interpulso, una duración de ráfaga, un tiempo de encendido, y un tiempo de apagado.

Aunque no se limite de esta forma, se describe adelante un sistema capaz de implementar las realizaciones de la presente invención. La Figura 1 describe un sistema 100 médico implantable estilizado (IMD) para implementar una o más realizaciones de la presente invención. Se proporciona un generador 110 de señal eléctrica, que tiene un cuerpo 112 principal que comprende una carcasa o cubierta con un cabezal 116 para conectarse a un ensamble 122 conductor eléctricamente conductivo, aislado. El generador 110 se implanta en el pecho del paciente en un bolsillo o cavidad formada por el cirujano que implanta justo por debajo de la piel (indicado por una línea punteada 145), similar al procedimiento de implantación para un generador de pulso de marcapasos.

Un ensamble 125 de electrodos de nervio, que comprende preferiblemente una pluralidad de electrodos que tienen por lo menos un par de electrodos, se conecta conductivamente al extremo distal del ensamble 122 conductor, que comprende preferiblemente una pluralidad de cables conductores (un cable para cada electrodo). Cada electrodo en el ensamble 125 de electrodo puede operar independientemente o alternativamente, puede operar en conjunto con los otros electrodos. En una realización, el ensamble 125 de electrodos comprende por lo menos un cátodo y un ánodo. En otra realización, el ensamble de electrodos comprende uno o más electrodos unipolares.

El ensamble 122 conductor se une a su extremo próximo a conectores en el cabezal 116 del generador 110. El ensamble 125 de electrodos se puede acoplar quirúrgicamente un nervio vago 127 en el cuello del paciente o en otra ubicación, por ejemplo, cerca al diafragma del paciente o en la unión del esófago/ estómago. Otros (o adicionales) nervios craneales tal como los nervios trigeminal y/o glossofaríngeo también se pueden utilizar para suministrar la señal eléctrica en realizaciones alternativas particulares. En una realización, el ensamble 125 de electrodos comprende un par 126, 128 de electrodos de estímulo bipolar (es decir, un cátodo y un ánodo). Los ensambles de electrodos adecuados están disponibles de Cyberonics, Inc., Houston, Texas, USA como el ensamble de electrodo Modelo 302. Sin embargo, los expertos en la

técnica apreciarán que se pueden utilizar muchos diseños de electrodos en la presente invención. En una realización, los dos electrodos se envuelve cerca al nervio vago, y los ensamblados 125 de electrodos se pueden asegurar al nervio vago 127 mediante una correa 130 de sujeción de anclaje en espiral tal como aquella descrita en la Patente Estadounidense No. 4,979,511 emitida en Diciembre 25, 1990 a Reese S. Terry, Jr. y cedida al mismo cesionario como la solicitud actual. El ensamble 122 conductor se puede asegurar, mientras retiene la capacidad de doblarse con el movimiento del pecho y cuello, mediante una conexión de sutura a tejidos circundantes (no mostrado).

En realizaciones alternativas, el ensamble 125 de electrodos puede comprender elementos de identificación de temperatura y/o elementos de sensor de frecuencia cardiaca. También se pueden emplear otros sensores de parámetros corporales para activar la estimulación activa. La estimulación pasiva y activa se puede combinar o suministra por un IMD único de acuerdo con la presente invención. Cualquiera o ambos modos pueden ser apropiados para tratar un paciente específico bajo observación.

En realizaciones alternativas, un ensamble 165 de sensor, que comprende un ensamble 162 conductor de sensor y un sensor 160, se puede emplear para detectar un parámetro corporal del paciente.

El generador 110 de pulso eléctrico se puede programar con un dispositivo externo (ED) tal como ordenador 150 utilizando software de programación conocido en la técnica. Una varita 155 de programación se puede acoplar al ordenador 150 como parte del ED para facilitar la comunicación de radio frecuencia (RF) entre el ordenador 150 y el generador 110 de pulso. La varita de programación 155 y ordenador 150 permiten comunicación no invasiva con el generador 110 después que se implanta el último. En sistemas en donde el ordenador 150 utiliza uno o más canales en los anchos de banda de Servicio de Comunicaciones de Implante Médico (MICS), la varita 155 de programación se puede omitir para permitir comunicación más conveniente directamente entre el ordenador 150 y el generador 110 de pulso.

La señal de estimulación eléctrica terapéutica descrita aquí se puede utilizar para tratar una afección médica al mejorar los nervios craneales potenciales evocados en forma separada, o en combinación con otro tipo de tratamiento. Por ejemplo, se pueden aplicar señales eléctricas de acuerdo con la presente invención en combinación con un agente químico, tal como diversos fármacos, para tratar diversas afecciones médicas. Adicionalmente, el estímulo eléctrico se puede realizar en combinación con tratamientos relacionados con un agente biológico o agente químico. El tratamiento de estímulo eléctrico también se puede realizar en combinación con otros tipos de tratamiento, tal como tratamiento de estímulo magnético.

Volviendo ahora a la Figura 2, se proporciona un diagrama de bloque que describe el IMD 200, de acuerdo con una realización de ilustración de la presente invención. El IMD 200 (tal como el generador 110 de la Figura 1) puede comprender un controlador 210 capaz de controlar diversos aspectos de la operación del IMD 200. El controlador 210 es capaz de recibir datos internos o datos externos y provocar una unidad 220 de estímulo para generar y suministrar una señal eléctrica a tejidos objetivo del cuerpo del paciente para tratar una afección médica. Por ejemplo, el controlador 210 puede recibir instrucciones manuales de un operador externamente, o puede provocar que la señal eléctrica se genere y suministre con base en cálculos internos y programación. El controlador 210 es capaz de afectar sustancialmente todas las funciones del IMD 200.

El controlador 210 puede comprender diversos componentes, tal como un procesador 215, una memoria 217, etc. El procesador 215 puede comprender uno o más microcontroladores, microprocesadores, etc., capaz de realizar diversas ejecuciones de componentes de software. La memoria 217 puede comprender diversas porciones de memoria en donde se puede almacenar una serie de tipos de datos (por ejemplo, datos internos, datos externos, códigos de software, datos de estado, datos diagnósticos, etc.). La memoria 217 puede comprender una o más de memoria de acceso aleatorio (RAM), memoria de acceso aleatorio dinámico (DRAM), memoria de solo lectura programable eléctricamente borrrable (EEPROM), memoria flash, etc.

El IMD 200 también puede comprender una unidad de estímulo 220 capaz de generar y suministrar señales eléctricas a uno o más electrodos por medio de conductores. Un ensamble conductor tal como ensamble 122 conductor (Figura 1) se puede acoplar al IMD 200. La terapia se puede suministrar por conductores que comprenden el ensamble 122 conductor mediante la unidad 220 de estímulo con base en instrucciones del controlador 210. La unidad 220 de estímulo puede comprender diversos circuitos, tales como generador de señales eléctricas, circuitos de control de impedancia para controlar la impedancia "vista" por los conductores, y otros circuitos que reciben instrucciones que se relacionan con el suministro de la señal eléctrica al tejido. La unidad 220 de estímulo es capaz de suministrar una señal eléctrica sobre conductores que comprenden el ensamble 122 conductor.

El IMD 200 también puede comprender un suministro 230 de energía. El suministro 230 de energía puede comprender una batería, reguladores de voltaje, capacitores, etc., para proporcionar energía para la operación del IMD 200, que incluye suministrar la señal eléctrica terapéutica. El suministro 230 de energía comprende una fuente de energía que en algunas realizaciones puede ser recargable. En otras realizaciones, se puede utilizar una fuente de energía no recargable. El suministro 230 de energía proporciona energía para la operación del IMD 200, que incluye operaciones electrónicas y la generación de la señal eléctrica y funciones de suministro. El suministro 230 de energía puede comprender una célula de litio/cloruro de tionilo o una célula de litio/monofluoruro de carbono (LiCFx). También se pueden utilizar otros tipos de batería conocidos en la técnica de dispositivos médicos implantables.

El IMD 200 también puede comprender una unidad 260 de comunicaciones capaz de facilitar las comunicaciones entre el IMD 200 y diversos dispositivos. En particular, la unidad 260 de comunicaciones es capaz de proporcionar transmisión y recepción de señales electrónicas a y de una unidad 270 externa, tal como ordenador 150 y varita 155 que puede comprender un ED (Figura 1). La unidad 260 de comunicaciones puede incluir hardware, software, firmware, o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, el IMD 200 también puede comprender una unidad 295 de detección que es capaz de detectar diversos parámetros de paciente. Por ejemplo, la unidad 295 de detección puede comprender hardware, software, o firmware que es capaz de obtener y/o analizar datos que se relacionan con uno o más parámetros corporales del paciente. Con base en los datos obtenidos por la unidad 295 de detección, el IMD 200 puede suministrar la señal eléctrica a una parte del nervio craneal para tratar epilepsia, depresión u otras afecciones médicas. En una realización, la unidad 295 de detección puede ser capaz de detectar una respuesta de retroalimentación del paciente. La respuesta de retroalimentación puede incluir una entrada de señal magnética, a tap input, una entrada de datos inalámbrica para el IMD 200, etc. La retroalimentación puede ser indicadora de un umbral de dolor y/o nocivo, en donde el umbral puede ser el límite de tolerancia de incomodidad para un paciente particular. El término “parámetros de paciente” se puede referir a, pero no se limite a, diversos parámetros corporales, que en algunas realizaciones pueden implicar sensores acoplados al IMD 200.

En otra realización, la unidad 295 de detección puede comprender hardware, software, o firmware que es capaz de obtener y/o analizar datos relacionados con uno o más parámetros corporales del ciclo cardiaco del paciente. Con base en los datos obtenidos por la unidad 295 de detección, el IMD 200 puede suministrar la señal eléctrica a una parte del nervio craneal para tratar epilepsia, depresión u otras afecciones médicas.

La unidad externa 270 puede ser ED que es capaz de programar parámetros de señales eléctricas del IMD 200. En una realización, la unidad 270 externa es un sistema de ordenador capaz de ejecutar un programa de adquisición de datos. La unidad 270 externa puede ser controlada por un proveedor del cuidado de la salud, tal como un médico, en una estación base en, por ejemplo, un despacho médico. En realizaciones alternativas, la unidad 270 externa se puede controlar por un paciente en un sistema que proporciona menos control sobre la operación del IMD 200 que otra unidad 270 externa controlada por el proveedor del cuidado de la salud. Si es controlado por el paciente o por un proveedor del cuidado de la salud, la unidad 270 externa puede ser un ordenador, preferiblemente un ordenador portátil o PDA, pero puede comprender alternativamente cualquier otro dispositivo que es capaz de comunicaciones electrónicas y programación, por ejemplo, sistema de ordenador portátil, un sistema de ordenador PC, un sistema de ordenador portátil, un servidor, un auxiliar personal digital (PDA), un sistema de ordenador con base en Apple, etc. La unidad 270 externa puede descargar diversos parámetros y software de programa en el IMD 200 para programar la operación del IMD, y también puede recibir y subir diversas condiciones de estado y otros datos del IMD 200. Las comunicaciones entre la unidad 270 externa y la unidad 260 de comunicaciones en el IMD 200 pueden ocurrir por medio de una comunicación inalámbrica u otro tipo de comunicación, representada de manera general por la línea 277 en la Figura 2. Esto puede ocurrir utilizando, por ejemplo, la varita 155 (Figura 1) al comunicar mediante energía RF con un generador 110. Alternativamente, la varita se puede omitir en algunos sistemas, por ejemplo, sistemas en los que la unidad externa 270 funciona en los anchos de banda MICS.

En una realización, la unidad 270 externa puede comprender una unidad 255 de bases de datos local. Opcionalmente o alternativamente, la unidad 270 externa también se puede acoplar a una unidad 250 de base de datos, que se puede separar de la unidad 270 externa (por ejemplo, una base de datos centralizada enlazada de forma inalámbrica a una unidad 270 externa portátil). La unidad 250 de base de datos y/o la unidad 255 de base de datos local son capaces de almacenar diversos datos del paciente. Estos datos pueden comprender datos de parámetro de paciente adquiridos del cuerpo de un paciente y/o datos de parámetro de terapia. La unidad 250 de base de datos y/o la unidad 255 de base de datos local pueden comprender datos para una pluralidad de pacientes, y se puede organizar y almacenar en una variedad de formas, tales como en formato de fecha, severidad de formato de enfermedad, etc. La unidad 250 de base de datos y/o la unidad 255 de base de datos local pueden ser bases de datos relacionales en una realización. Un médico puede realizar diversas funciones de manejo del paciente utilizando la unidad 270 externa, que pueden incluir obtener y/o analizar datos del IMD 200 y/o datos de la unidad 250 de base de datos y/o la unidad 255 de base de datos local. La unidad 250 de base de datos y/o la unidad 255 de base de datos local puede almacenar diversos datos del paciente.

Uno o más de los bloques ilustrados en el diagrama de bloque del IMD 200 en la Figura 2, puede comprender unidades de hardware, unidades de software, unidades de firmware, o cualquier combinación de los mismos. Adicionalmente, uno o más bloques ilustrados en la Figura 2 se pueden combinar con otros bloques, que pueden representar unidades de circuito de hardware, algoritmo de software, etc. Adicionalmente, cualquier número de circuitos o unidades de software con los diversos bloques ilustrados en la Figura 2 se pueden combinar en un dispositivo programable, tal como una matriz de portal programable de campo, un dispositivo ASIC, etc.

La Figura 3 proporciona una descripción estilizada de una señal eléctrica de ejemplo de una neurona activa como una gráfica de voltaje en un punto dado en el nervio en tiempos particulares durante la propagación de una acción potencial a lo largo del nervio, de acuerdo con una realización de la presente invención. Una neurona típica tiene un potencial de membrana de descanso de aproximadamente -70 mV, mantenido por proteínas del canal de iones de transmembrana. Cuando una porción de la neurona alcanza un umbral de actividad de aproximadamente -55 mV, las proteínas del canal



de iones en la localidad permiten el ingreso rápido de iones de sodio extracelulares, que despolariza la membrana a aproximadamente +30 mV. La onda de despolarización luego se propaga a lo largo de la neurona. Después de la despolarización en una ubicación dada, los canales de iones de potasio se abren para permitir los iones de potasio intracelular para sacar la célula, reduciendo el potencial de membrana a aproximadamente -80 mV (hiperpolarización). Se requiere Aproximadamente 1 mseg para proteínas de transmembrana para retornar iones de sodio y potasio en sus concentraciones intra y extracelulares de partida y permiten que ocurra un potencial de acción posterior.

Con referencia ahora a la Figura 1, el IMD 100 puede generar una señal eléctrica pulsada en realizaciones de la presente invención para aplicación a un nervio craneal tal como nervio 127 vago de acuerdo con uno o más parámetros programados. En una realización, el parámetros que definen la señal eléctrica se pueden seleccionar del grupo que consiste de un periodo de interráfaga, una serie de pulsos por ráfaga, un intervalo interpulso, una duración de ráfaga, una magnitud de corriente, un ancho de pulso, un tiempo de encendido, y un tiempo de apagado. Los rangos adecuados para estos parámetros pueden comprender una variedad de valores. En particular, el periodo interráfaga en señales de microrráfaga de acuerdo con la presente invención, en una realización, es 100 milisegundos o más, preferiblemente 100 milisegundos a 10 minutos, y más preferiblemente 1 segundo a 5 segundos. En otra realización, el periodo interráfaga puede ser igual o mayor que la duración de microrráfaga de una de las dos microrráfagas adyacentes que el periodo interráfaga separa. El número de pulsos que comprende una microrráfaga que varía de 2 a 20 pulsos, y más específicamente de 2 a aproximadamente 15 pulsos. Los intervalos interpulso adecuados en la presente invención varían de 2 milisegundos a 10 milisegundos. Las duraciones de microrráfagas adecuadas varían de menos de 100 mseg, más preferiblemente de aproximadamente 5 mseg a aproximadamente 100 mseg, y incluso más preferiblemente de aproximadamente 10 mseg a aproximadamente 80 mseg.

Los rangos para magnitud de corriente y ancho de pulso puede comprender valores similares a aquellos para señales convencionales VNS, por ejemplo, magnitudes de corriente de 0.10 - 6.0 miliamperios, preferiblemente 0.25 - 3.0 miliamperios, y más preferiblemente 0.5 - 2.0 miliamperios. Los anchos de pulso puede variar de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 1.0 milisegundos, preferiblemente 0.25 a aproximadamente 0.5 milisegundos. En vista de los valores indicados de ancho de pulso e intervalos interpulso, una microrráfaga 2 pulsos pueden comprender una duración de microrráfaga de 100 milisegundos o menos.

En una realización, las señales de microrráfaga de la presente invención se pueden aplicar al nervio continuamente, con microrráfagas que se aplica al nervio en forma separada solo por el periodo interráfaga (por ejemplo, 1 a 5 segundos en una realización preferida). En una realización alternativa, los conceptos de "tiempo de encendido" y "tiempo de apagado" asociados con terapia convencional VNS se pueden utilizar para proporcionar un intervalo de tiempo de encendido en el que las microrráfagas, separadas por el periodo interráfaga, se aplican al nervio para la duración del tiempo de encendido, seguido por un periodo de tiempo de apagado en el que no se aplica señal eléctrica al nervio. De esta forma, por ejemplo, una serie de microrráfagas separadas por un periodo interráfaga de 1 segundo, en el que cada microrráfaga comprende 3 pulsos separadas por un intervalo interpulso de 5 mseg, se puede aplicar a un nervio vago del paciente durante un tiempo de encendido de 5 minutos, seguido por un tiempo de apagado de 10 minutos en el que no se aplica señal eléctrica al nervio. En algunas realizaciones, el tiempo de encendido puede variar de aproximadamente 100 mseg a aproximadamente 60 minutos. En dichas realizaciones, el tiempo de apagados puede variar de 200 mseg a 24 horas o más.

En una realización adicional, durante el tiempo de apagado de la microrráfaga estímulo, se puede realizar una técnica alternativa de estímulo, tal como estímulo convencional del nervio craneal. El estímulo convencional del nervio craneal de manera general también implica el tiempo de encendido y un tiempo de apagado, y el tiempo de encendido del estímulo de microrráfaga puede ser durante el tiempo de apagado del estímulo convencional del nervio craneal.

Si se realizan el estímulo de microrráfaga y una técnica de estímulo alternativa, los tiempos de encendido, los tiempos de apagado, o ambos de los dos regímenes de estímulo se pueden superponer parcialmente o completamente.

Las formas de onda de pulso de ejemplo de acuerdo con una realización de la presente invención se muestran en las Figuras 4A-4C. Las formas de pulso en señales eléctricas de acuerdo con la presente invención pueden incluir una variedad de formas conocidas en la técnica que incluye ondas cuadradas, pulsos bifásicos (que incluye pulsos bifásicos con balance de carga activa y pasiva), formas de onda trifásicas, etc. En una realización, los pulsos comprenden una forma de onda bifásica, cuadrada en la que la segunda fase es una fase de balance de carga de polaridad opuesta en la primera fase.

En estímulo de microrráfaga de acuerdo con la presente invención, las microrráfagas son marcadamente más cortas en el número de pulsos y la duración de microrráfaga comparado con ráfagas en neuroestimulación convencional tal como estímulo del nervio vago. Aunque el VNS convencional normalmente implica ráfagas de pulso en una frecuencia de 20-30 Hz durante un periodo de 7-60 segundos (que resulta en una ráfaga que tiene de 140-1800 pulsos o más), las microrráfagas de acuerdo con la presente invención, en contraste, pueden tener una duración de microrráfaga de aproximadamente 1 mseg a no más de 1 segundo. Adicionalmente, cada microrráfaga comprende por lo menos 2 y aproximadamente 25 pulsos, con cada uno de los pulsos separados de un pulso adyacente mediante un intervalo interpulso de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 milisegundos, más normalmente de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 milisegundos. Aunque los pulsos individuales en una microrráfaga de acuerdo con este aspecto de

la invención puede resemsamblar los pulsos de señal de VNS convencional en ancho de pulso y corriente de pulso, el número de pulsos en una microrráfaga es marcadamente más pequeño en una ráfaga de pulso en terapia de VNS convencional. Por consiguiente, las microrráfagas tienen una duración mucho más corta (menos de 1 segundo y normalmente menos de 100 mseg, tal como de aproximadamente 10 mseg a aproximadamente 80 mseg) que las ráfagas de pulso en terapia de neuroestimulación convencional (por lo menos 7 segundos y normalmente 20-60 segundos). Más aún, en la mayor parte de los casos, el intervalo de interpulso que separa los pulsos es más corto que en neuroestimulación convencional (normalmente 2-10 mseg para microrráfagas comparado con 30-50 mseg para VNS convencional). Las ráfagas de pulso de la presente invención se denominan "microrráfagas" debido a que son significativamente más cortas en el número de pulsos y la duración total de la microrráfaga que las señales neuroestimuladoras convencionales.

Como se observa, se ha descubierto por el presente inventor que las microrráfagas de acuerdo con este aspecto de la invención son capaces de proporcionar un potencial evocado vago mejorado (eVEP) en el cerebro del paciente que es significativamente mayor que los VEP producidos por las señales de estímulos convencionales del nervio vago. Este eVEP se atenúa, sin embargo, cuando el número de pulsos aumenta más allá de un número óptimo de pulsos. De esta forma, por ejemplo, en el modelo de mono discutido adelante, en donde una microrráfaga excede 2-5 pulsos, el eVEP comienza a disminuir, y si se proporcionan más de 15 pulsos, el eVEP se reduce altamente. Para mantener el efecto de eVEP, este aspecto de la presente invención requiere un número pequeño de pulsos en una microrráfaga así como también un periodo de interráfaga que separa cada microrráfaga de la microrráfaga adyacente con el propósito de permitir que el nervio se recupere en un espacio sin tratamiento de la microrráfaga. Proporcionar un periodo de interráfaga apropiado asegura que la microrráfaga subsiguiente en la señal eléctrica es capaz de generar un eVEP. En una realización el periodo interráfaga es tan largo como o mayor que la duración de las microrráfagas adyacentes separadas por el periodo interráfaga. En otra realización, el periodo interráfaga es por lo menos 100 milisegundos, tal como de aproximadamente 1 seg a aproximadamente 5 seg. Cada microrráfaga comprende una serie de pulsos que, en algunas realizaciones, pretenden imitar la actividad aferente endógena en el nervio vago. En una realización las microrráfagas pueden simular los potenciales de acción vago aferentes asociados con cada ciclo cardiaco y respiratorio.

Aunque se han discutido anteriormente los potenciales evocados en el contexto del nervio vago, se pueden generar potenciales evocados mejorados mediante estímulo de microrráfaga de cualquier nervio craneal, por ejemplo el nervio trigeminal o el nervio glossofaríngeo.

De esta forma, aunque se presenta la presente invención, en determinadas realizaciones, como proporcionar estímulo de microrráfaga a un nervio vago de un paciente, también se puede aplicar estímulo de microrráfaga a otros nervios craneales, y particularmente el nervio trigeminal y el nervio glossofaríngeo.

Las rutas aferentes vagas centrales implican dos o más sinapsis antes de producir la actividad en el prosencéfalo. Cada transferencia sináptica es un sitio potencial de facilitación y un filtro temporal no lineal, para el cual se puede optimizar la secuencia de intervalos de interpulso en una microrráfaga. Sin estar limitado por la teoría, se considera que el uso de microrráfagas mejora la eficacia de VNS al aumentar la facilitación sináptica y "sintonizar" el tren de estímulo de entrada para maximizar el potencial evocado de prosencéfalo.

Por ejemplo, como se muestra en la FIGURA 8, el potencial evocado vago (VEP) medido en el tálamo de mono es escasamente visible si se provoca por un único pulso de estímulo en el nervio vago (FIGURA 8A) y desaparece virtualmente si se presentan estímulos únicos en un tren a 30 Hz, como en neuroestimulación convencional (FIGURA 8B). Sin embargo, como se muestra en la serie de trazas en los paneles inferior y medio de la figura, el VEP se mejora enormemente (que resulta en eVEP) y se optimiza al utilizar una microrráfaga de pulsos (2-6 pulsos, duración de microrráfaga  $\leq 1$  segundo, FIGURA 8C) en intervalos de interpulso apropiados (en este caso, 6.7 mseg es óptimo para el primer intervalo de interpulso, mostrado en la FIGURA 8D) y en un periodo interráfaga (es decir, frecuencia de ráfaga) que aproxima el ciclo de electrocardiograma R- R (el periodo entre ondas R de latidos consecutivos) en el mono (en este caso 0.3 Hz, mostrado como la FIGURA 8E).

El uso de pares de pulsos es una herramienta fisiológica estándar para producir respuestas centrales mediante el estímulo de fibras aferentes de diámetro pequeño. Sin embargo, de acuerdo con la presente descripción, una microrráfaga con una secuencia apropiada de intervalos interpulso mejora enormemente el efecto de neuroestimulación. Al seleccionar un periodo interráfaga apropiado, una señal eléctrica para neuroestimulación puede comprender una serie de microrráfagas que cada una proporciona eVEP. Como se ilustra en la FIGURA 8, una duración de microrráfaga de  $> 10$  mseg produce un VEP máximo en el mono y un primer intervalo de interpulso de -6-9 mseg produce facilitación máxima, y de acuerdo con la presente descripción, una microrráfaga de pulsos con una duración total de -10-20 mseg y con un intervalo de interpulso de -6-9 mseg y microrráfagas posteriores de duración similar producirán un VEP óptimo en el modelo de mono. Aunque no esté limitado por la teoría, el eVEP puede resultar debido a que dicha microrráfaga simula el patrón de potenciales de acción que se presentan en forma natural en las fibras vagas aferentes de diámetro pequeño que provocan la respuesta central que puede evocar la terapia optimizada y mejorada actual (véase adelante). La selección de un periodo interráfaga apropiado para separar una microrráfaga de la siguiente se puede realizar experimentalmente, aunque como se indicó previamente, un periodo sin tratamiento de por lo menos 100 mseg (tal como de 100 mseg a 10 min, tal como 1 seg a 5 seg) y por lo menos igual a la duración de microrráfaga es más deseado.

La secuencia de intervalos interpulso puede variar con la variabilidad de la frecuencia cardiaca del paciente (HRV) (que refleja el tiempo cardiaco y respiratorio) y también entre pacientes individuales, y de esta forma, en una realización, el número de pulsos, duración del tiempo de encendido, duración del tiempo de apagado, frecuencia de microrráfaga, el intervalo interpulso, el periodo interráfaga, y la duración de microrráfaga se puede optimizar para cada paciente. Como una secuencia de microrráfagas estándar para uso inicial, una microrráfaga de 2 o 3 pulsos en intervalos interpulso de 5-10 mseg aproximará el pico corto de actividad postcardiaca endógena. El periodo interráfaga también se puede determinar empíricamente al proporcionar microrráfagas con un periodo de interráfaga de reducción constante hasta que empieza a declinar el eVEP. En la invención, el intervalo interpulso es una serie de intervalos que aumentan, simulando el patrón de un potencial postsináptico de desaceleración, como se ilustra en la FIGURA 9. Esta modificación de metodología de neuroestimulación convencional puede producir una mejora significativa de eficacia de neuroestimulación que se puede aplicar a muchas afecciones médicas diferentes.

La optimización se puede llevar a cabo al registrar, utilizando electrodos de superficie, un campo lejano VEP, que se origina del tálamo y otras regiones del prosencéfalo, y variar los parámetros de estímulo con el propósito de maximizar el potencial registrado. Como se ilustra en la Figura 1, el equipo 194 de registro EEG estándar y la colocación de electrodos conductores 16- o 25 (de los que se muestran cinco electrodos 190, con conductores 192 en comunicación eléctrica con el equipo de registro EEG 194), tal como se utiliza normalmente clínicamente para registrar los potenciales evocados auditivos y somatosensores, permitirá que el VEP se registre y se identifique como un registro EEG 198. Se puede utilizar el tiempo de ráfaga de estímulo de neuroestimulación para sincronizar promedios de 8 a 12 momentos, si se desea. Al probar los efectos de números variados de pulsos, intervalos interpulso, duración de microrráfagas, y periodos de interráfaga en los que definen las microrráfagas, la amplitud pico a pico del eVEP en una microrráfaga se puede optimizar en cada paciente.

Se puede optimizar la neuroestimulación en pacientes individuales mediante parámetros de estímulo seleccionados que producen el efecto mayor como se mide con electrodos de superficie EEG. La amplitud de corriente y ancho de pulso primero se optimiza al mediar el tamaño del VEP provocado por pulsos individuales (cuando se opone a una microrráfaga). El número de pulsos, intervalos interpulso, duración de microrráfagas, y periodos de interráfaga para las microrráfagas luego se optimizan utilizando la amplitud de corriente y ancho de pulso previamente determinado, al medir el tamaño del eVEP inducido por las microrráfagas.

Debido a que los eVEP grandes se registran en el tálamo, cuerpo estriado, y corteza insular del mono anestesiado mostrado en la FIGURA 8, son suficientemente grandes si se evocan en un paciente humano, los eVEP se pueden observar en un EEG estándar detectado utilizando electrodos adyacentes al cuero cabelludo del paciente humano, se puede utilizar el EEG estándar para indicar los efectos de las modificaciones a los parámetros de señal de la señal eléctrica exógena. De esta forma, se puede utilizar el EEG para optimizar o sincronizar los parámetros de señal eléctrica de neuroestimulación para microrráfagas empíricamente. Sin estar limitado por la teoría, se considera que el eVEP registrado en el tálamo derecho y el cuerpo estriado es significativo para los efectos anti-epilépticos de neuroestimulación, mientras otro potencial (en la corteza insular izquierda) es más significativo para los efectos anti-depresión de neuroestimulación. Al utilizar la localización EEG regional en los electrodos frontales izquierdo y derecho (FIGURA 10), los parámetros de señal eléctrica de neuroestimulación para microrráfagas de acuerdo con este aspecto de la invención se puede optimizar apropiadamente al medir el eVEP en estas regiones respectivas para pacientes individuales.

Pueden diferir los parámetros de microrráfaga óptimos para provocar los eVEP de estas dos áreas (tálamo derecho/cuerpo estriado y corteza insular izquierda, respectivamente). Los eVEP se pueden identificar con métodos de registro EEG en pacientes humanos despiertos, de tal manera que el área apropiada se puede utilizar fácilmente para optimización paramétrica en un paciente con epilepsia o depresión.

La localización regional de EEG representada en la FIGURA 10 permite el VEP temprana en el tálamo derecho y el ganglio basal asociado con los efectos epilépticos de neuroestimulación que se van a distinguir del VEP último en el tálamo izquierdo y la corteza insular que se puede asociar con el tratamiento de otras afecciones médicas.

En una realización, la presente invención puede incluir acoplar por lo menos un electrodo a cada uno de los dos o más nervios craneales. (En este contexto, dos o más nervios craneales significan dos o más nervios que tienen diferentes nombres y designaciones numéricas, y no se refieren a las versiones izquierda y derecha de un nervio particular). En una realización, por lo menos un electrodo se puede acoplar a cualquier o ambos nervios vagos o una ramificación de cualquiera o ambos nervios vagos. El término "operativamente" acoplado puede incluir acoplar directa o indirectamente. Cada uno de los nervios en esta realización u otros implica dos o más nervios craneales que se pueden simular de acuerdo con modalidades de activación particulares que pueden ser independientes entre los dos nervios.

Otra modalidad de activación para el estímulo es programar la salida del IMD 100 a la amplitud máxima que puede tolerar el paciente. El estímulo puede ser un ciclo de encendido y apagado durante un periodo predeterminado de tiempo seguido por un intervalo relativamente largo sin estímulo. Cuando el sistema de estímulo de nervio craneal es completamente externo al cuerpo del paciente, se pueden necesitar amplitudes de mayor corriente para superar la atenuación que resulta de la ausencia de contacto directo con el nervio craneal, tal como nervio vago 127, y la impedancia adicional de la piel del paciente. Aunque los sistemas externos normalmente requieren mayor consumo de energía que es implantable, tienen una ventaja en que sus baterías se pueden reemplazar sin cirugía.

Retornando a los sistemas para proporcionar el estímulo del nervio craneal, tal como aquel mostrado en las Figuras 1 y 2, se puede proporcionar el estímulo en por lo menos dos modalidades diferentes. Cuando se proporciona el estímulo del nervio craneal basado únicamente en los tiempos de apagado programados y tiempos de encendido, el estímulo se puede denominar como estímulo pasivo, inactivo, o de no retroalimentación. En contraste, el estímulo se puede activar mediante uno o más circuitos de retroalimentación de acuerdo con los cambios en el cuerpo o mente del paciente. Este estímulo se puede denominar como estímulo de circuito de retroalimentación o activo. En una realización, el estímulo de circuito de retroalimentación puede ser estímulo activado manualmente, en el que el paciente provoca manualmente la activación de una ráfaga de pulso fuera del ciclo de tiempo de encendido/tiempo de apagado programado. El paciente se puede activar manualmente el IMD 100 para estimular el nervio craneal, tal como nervio vago 127, para tratar un episodio agudo de una afección médica. El paciente también se puede permitir para alterar la intensidad de las señales aplicadas al nervio craneal dentro de límites establecidos por el médico.

La activación del paciente de un IMD 100 puede implicar el uso de un imán de control externo para operar un interruptor de láminas en un dispositivo implantado, por ejemplo. Determinadas otras técnicas de activación manual y automática de dispositivos médicos implantables se describen en la Patente Estadounidense No. 5, 304, 206 a Baker, Jr., et al., asignado al mismo cesionario como la presente solicitud ("la patente '206"). De acuerdo con la patente '206, significa activar o desactivar manualmente el generador 110 de señal eléctrica puede incluir un sensor tal como elemento piezoeléctrico montado a la superficie interna del caso de generador y se adapta para detectar derivaciones por el paciente en el sitio de implante. Una o más derivaciones aplicadas en la secuencia rápida a la piel por encima de la ubicación del generador 110 de señal eléctrica en el cuerpo del paciente se pueden programar en el dispositivo 100 médico implantado como una señal para la activación del generador de señal eléctrica 110. Dos derivaciones separadas mediante una duración ligeramente mayor de tiempo que se puede programar en el IMD 100 para indicar un deseo de desactivar el generador 110 de señal eléctrica, por ejemplo. Al paciente se le puede dar control limitado sobre la operación del dispositivo al grado que se puede determinar por el programa dictado o ingresado por el médico que atiende. El paciente también puede activar el IMD 100 utilizando otras técnicas y aparatos adecuados.

En algunas realizaciones, los sistemas de estímulo de retroalimentación diferentes del estímulo iniciado manualmente se puede utilizar en la presente invención. Un sistema de estímulo del nervio craneal puede incluir un conductor de identificación acoplado a su extremo próximo a un cabezal junto con un conductor de identificación y ensamblajes de electrodos. Un sensor se puede acoplar al extremo distal del cable de identificación. El sensor puede incluir un sensor de ciclo cardíaco. El sensor también puede incluir un sensor de nervio para identificar la actividad en un nervio, tal como un nervio craneal, tal como el nervio vago 127.

En una realización, el sensor puede detectar el parámetro corporal que corresponde a un síntoma de una afección médica. Si el sensor que se va a utilizar para detectar un síntoma de la afección médica, se puede incorporar un circuito de análisis de señal en el IMD 100 para procesar y analizar señales del sensor. Luego de detección del síntoma de la afección médica, se puede suministrar la señal digital procesada a un microprocesador en el IMD 100 para activar la aplicación de la señal eléctrica al nervio craneal, tal como nervio vago 127. En otra realización, la detección de un síntoma de interés puede activar un programa de estímulo que incluye diferentes parámetros de estímulo de un programa de estímulo pasivo. Esto puede implicar proporcionar una señal de estimulación de mayor corriente o proporcionar una mayor relación de tiempo de encendido a tiempo de apagado.

Volviendo ahora a la Figura 5, se proporciona un diagrama de flujo que describe de un método para tratar una afección médica, de acuerdo con una realización de ilustración de la presente invención. Un electrodo se puede acoplar a una parte de un nervio craneal para mejorar los potenciales evocados del nervio craneal. En una realización, se pueden posicionar uno o más electrodos en contacto eléctrico o próximo a la parte del nervio craneal para suministrar una señal de estimulación a la parte del nervio craneal (bloque 710). Los electrodos se pueden acoplar operativamente a por lo menos uno de un tallo principal del nervio vago izquierdo y derecho, o cualquier ramificación del mismo. El IMD 100 luego puede generar una señal eléctrica controlada caracterizado por un periodo interráfaga, una serie de pulsos por microrráfaga, un intervalo interpulso, y una duración de microrráfaga, en donde por lo menos uno del periodo interráfaga, el número de pulsos por microrráfaga, el intervalo interpulso, o la duración de microrráfaga se selecciona para mejorar los potenciales evocados nervio craneales (bloque 720). Esto puede incluir una señal eléctrica predeterminada que se preprograma con base en una afección particular de un paciente. Por ejemplo, un médico puede preprogramar el tipo de estímulo para proporcionarlo con el propósito de mejorar los potenciales evocados nervio craneales en el paciente con base en los datos específicos para el paciente. El IMD 100 luego puede generar una señal, tal como una señal de microrráfaga de corriente controlada, para afectar una o más partes del sistema neurológico de un paciente.

El IMD 100 luego puede suministrar la señal de estimulación a la parte del nervio craneal (bloque 730). La aplicación de la señal eléctrica se puede suministrar un tallo principal del nervio vago derecho e izquierdo, o cualquier ramificación de los mismos. En una realización, la aplicación de la señal de estimulación se puede diseñar para promover un efecto aferente. Adicionalmente, el estímulo mediante el IMD 100 puede reducir los incidentes o síntomas que se relacionan con una afección médica.

Las funciones adicionales, tales como un proceso de detección, se pueden emplear alternativamente con la realización de la presente invención. El proceso de detección se puede emplear de tal manera que una detección externa o una detección interna de una función corporal se pueden utilizar para ajustar la operación del IMD 100.

5 Volviendo ahora a la Figura 6, se ilustra un diagrama de bloques que describe de un método de acuerdo con una realización alternativa de la presente invención. El IMD 100 puede realizar un proceso de detección de base de datos (bloque 810). El proceso de detección puede abarcar la detección de una variedad de signos vitales u otros parámetros corporales del paciente. Una descripción más detallada de las etapas para realizar el proceso de detección se proporciona en la Figura 7, y la descripción que acompaña adelante. Luego de realizar el proceso de detección, el IMD 100 puede  
10 determinar si se indica el estímulo (bloque 820). Luego no se indica una determinación del estímulo, el proceso de detección se continua (bloque 830).

Luego se indica una determinación del estímulo, una determinación en la que se hace el tipo de estímulo con base en los datos que se relacionan con la afección del paciente (bloque 840). El tipo de estímulo se puede determinar en una variedad de formas, tal como realizar una búsqueda en una tabla de valores que se puede almacenar en la memoria 217. Alternativamente, el tipo de estímulo se puede determinar mediante una entrada de una fuente externa, tal como la unidad  
15 270 externa o una entrada del paciente. Adicionalmente, la determinación del tipo de estímulo también puede incluir determinar la ubicación cuando se suministra el estímulo. De acuerdo con lo anterior, se hace la selección de electrodos particulares, que se pueden utilizar para suministrar la señal de estímulo.

Luego de determinar el tipo de estímulo que se va a suministrar, el IMD 100 realiza el estímulo al suministrar la señal eléctrica a uno o más electrodos seleccionados (bloque 850). Luego del suministro del estímulo, el IMD 100 puede supervisar, almacenar, o calcular los resultados del estímulo (bloque 860). Por ejemplo, con base en el cálculo, se puede hacer una determinación que el ajuste al tipo de señal que se va a suministrar para estímulo. Adicionalmente, los cálculos  
20 pueden reflejar la necesidad de suministrar estímulo adicional. Adicionalmente, los datos que se relacionan con los resultados de estímulo se pueden almacenar en la memoria 217 para extracción final o análisis adicional. También, en una realización, se pueden proporcionar comunicaciones en tiempo real o de tiempo real cercano para comunicar el resultado de estímulo o el registro de estímulo a una unidad 270 externa.

Volviendo ahora a la Figura 7, se ilustra un diagrama de bloque más detallado que describe la etapa de realizar el proceso de detección del bloque 810 en la Figura 6. El sistema 100 puede supervisar uno o más signos vitales u otros parámetros corporales del paciente (bloque 910). Esta detección se puede hacer por sensores que residen dentro del cuerpo humano, que se puede acoplar operativamente al IMD 100. En otra realización, estos factores se pueden realizar por medios  
25 externos y se pueden proporcionar al IMD 100 mediante un dispositivo externo por medio de la unidad 260 de comunicaciones. En una realización, los sensores incluyen un extensómetro que se puede utilizar para determinar la inspiración al identificar la expansión del pecho. Al detectar el inicio de la expansión de pecho, el extensómetro puede detectar el inicio de inspiración. El extensómetro también puede detectar la expiración al identificar cuando se contrae el pecho.

Luego de la adquisición de diversas señales, se puede realizar una comparación que compara los datos relacionados con las señales para los datos almacenados, predeterminados (bloque 920). Con base en la comparación de los datos recolectados con umbrales teóricos o almacenados, el IMD 100 se puede determinar si un tiempo apropiado empieza un  
30 bloque de tiempo de encendido que ha sido alcanzado (bloque 930). Con base en la determinación descrita en la Figura 7, el IMD 100 puede continuar determinando si se indica estímulo adicional, como se describe en la Figura 6.

Adicionalmente, los dispositivos externos pueden realizar dichos cálculos y comunicar los resultados o instrucciones que acompañan al IMD 100. El IMD 100 también puede determinar la ubicación específica o ramificación del nervio para estimular. El IMD 100 también puede indicar el tipo de estímulo que se va a suministrar. Por ejemplo, se puede proporcionar una señal eléctrica de microrráfaga sola o en combinación con otro tipo de tratamiento con base en los  
35 parámetros cuantificables que se detectan. Por ejemplo, se puede hacer una determinación que una señal eléctrica de microrráfaga por sí misma se va a suministrar. Alternativamente, con base en el tipo particular de afección médica, se puede hacer una determinación que una señal eléctrica de microrráfaga, en combinación con una señal de VNS terapéutica convencional, es deseable como una terapia para el paciente.

Reivindicaciones

- 5 1. Un sistema (100), para tratar una afección médica, el sistema (100) configurado para proporcionar un potencial evocado vago mejorado (eVEP) en el cerebro de un paciente y que comprende:
- por lo menos un electrodo (125) que se puede acoplar a por lo menos un nervio (127) craneal de un paciente, y
- 10 - un dispositivo implantable acoplado operativamente a por lo menos un electrodo y que comprende un generador (110) de señal eléctrica configurado para generar una señal eléctrica, caracterizado porque la señal eléctrica comprende una pluralidad de microrráfagas, en donde cada microrráfaga comprende de 2 a 20 pulsos por microrráfaga, una pluralidad de intervalos interpulso, cada intervalo interpulso se presenta entre pulsos adyacentes de la microrráfaga, cada intervalo interpulso varía de de 2 a 10 mseg, y una duración de microrráfaga de menos de 100 milisegundos, en donde por lo menos uno de la serie de pulsos por microrráfaga, la duración de microrráfaga, y el periodo interráfaga de la señal eléctrica de microrráfaga se selecciona para mejorar los potenciales evocados vagos y caracterizado porque la pluralidad de intervalos interpulso se define por el intervalo interpulso que es una serie de intervalos que aumentan.
- 15 2. El sistema (100) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde se configura por lo menos un electrodo (125) para que sea acoplado a por lo menos uno del nervio vago izquierdo, el nervio vago derecho, el nervio glossofaríngeo, y el nervio trigeminal.
- 20 3. El sistema (100) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el generador (110) de señal eléctrica es un generador (110) de señal eléctrica programable.
- 25 4. El sistema (100) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el periodo interráfaga es por lo menos 100 mseg.
5. El sistema (100) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende adicionalmente un sensor (160) capaz de suministrar por lo menos una señal al generador (110) de señal eléctrica, y en donde el generador (110) de señal eléctrica es capaz de aplicar la señal eléctrica tras la recepción de por lo menos una señal del sensor (160).
- 30 6. El sistema (100) de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la duración de microrráfaga de cada microrráfaga varía de 10 milisegundos a 80 milisegundos.
- 35 7. El sistema (100) de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde cada microrráfaga comprende de 2 a aproximadamente 15 pulsos por microrráfaga.

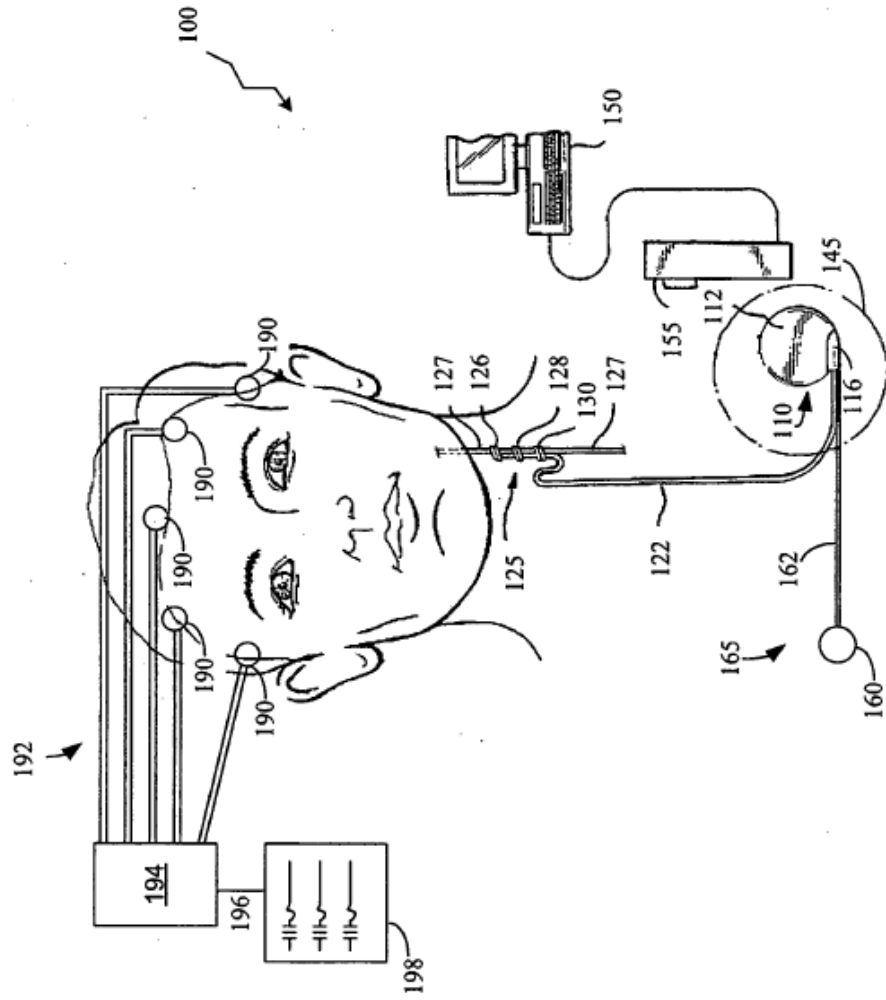


FIGURA 1

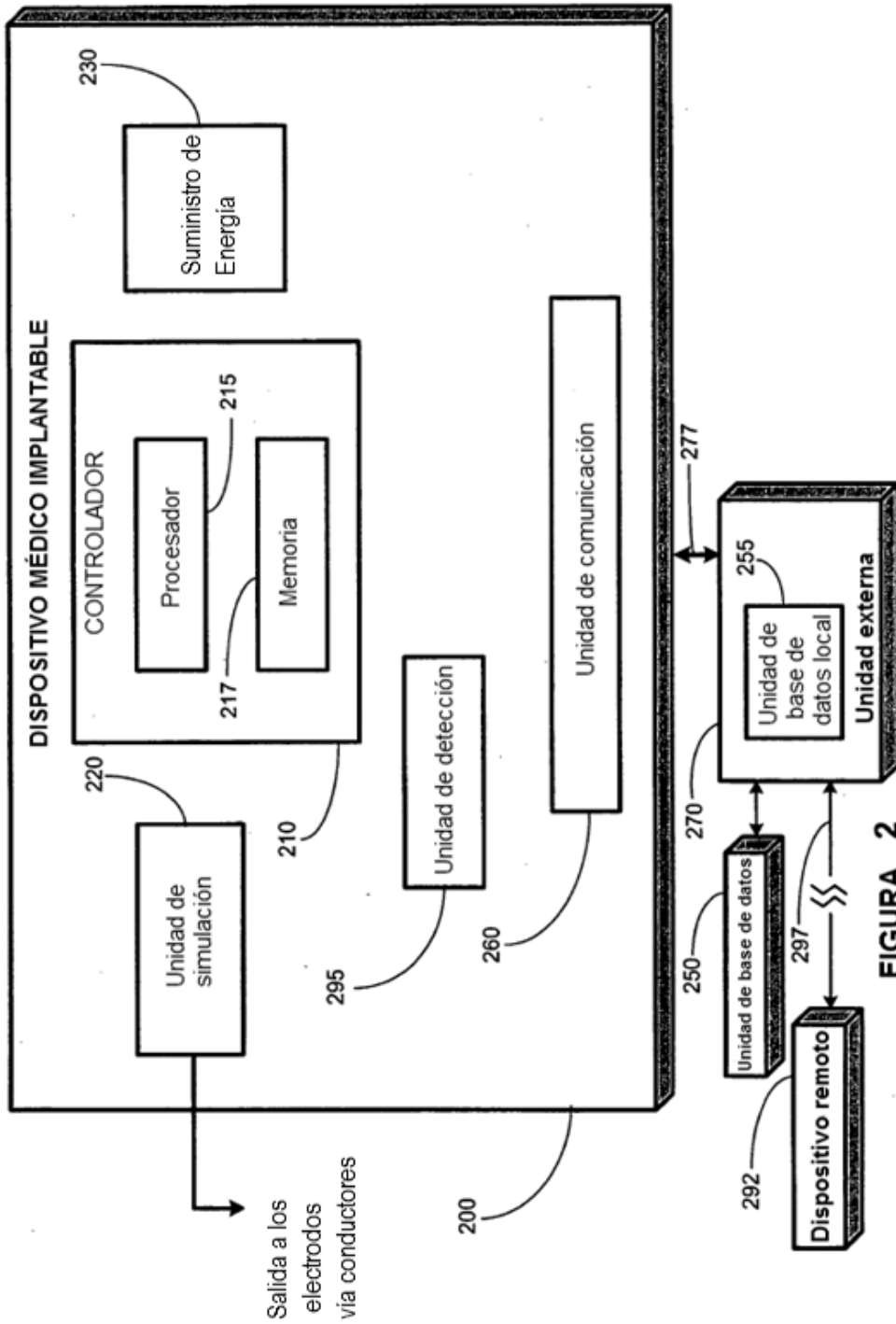


FIGURA 2



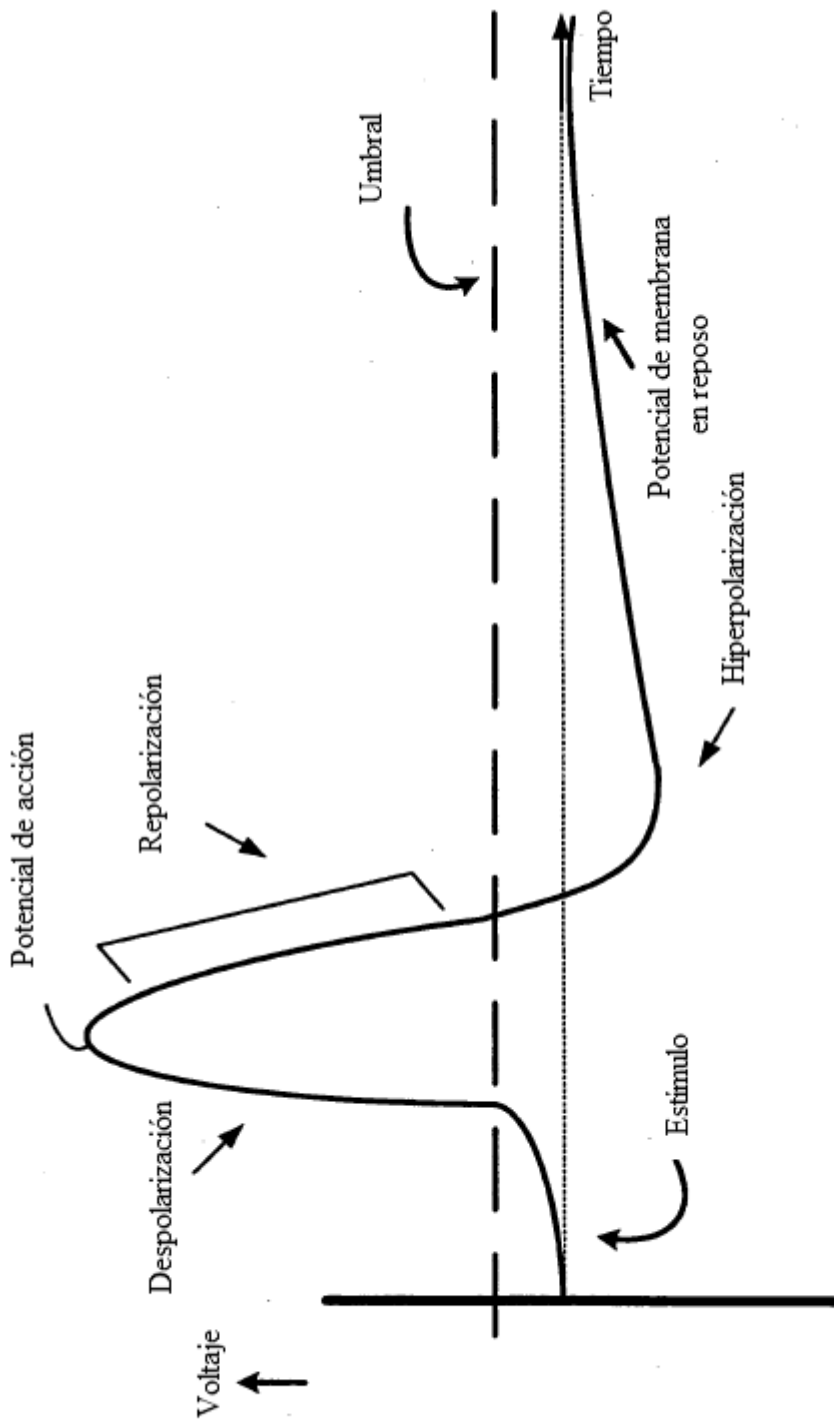


FIGURA 3

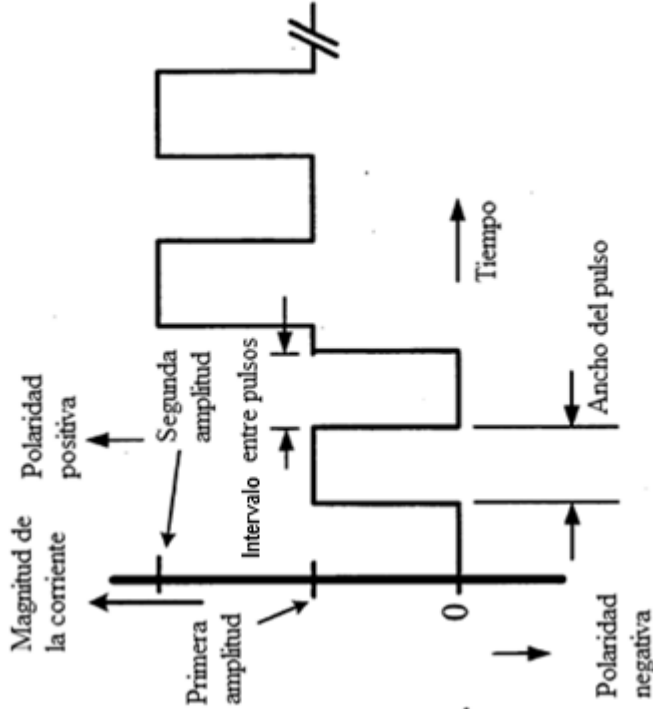


FIGURA 4B

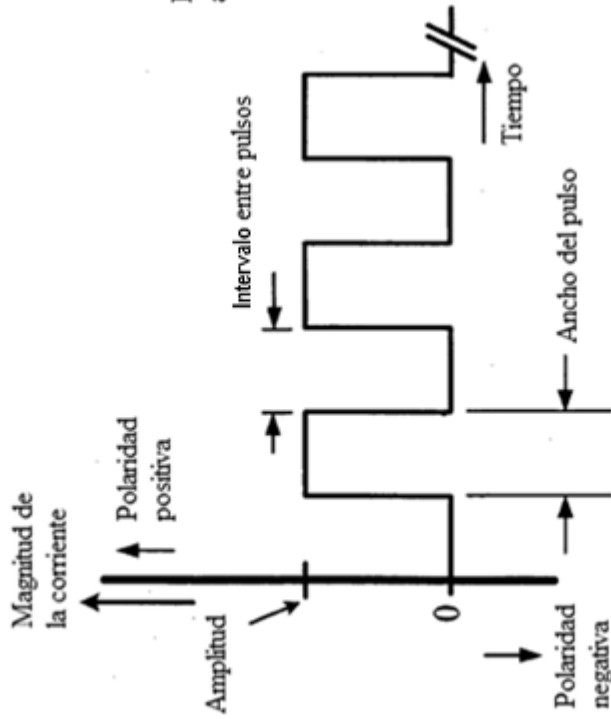


FIGURA 4A

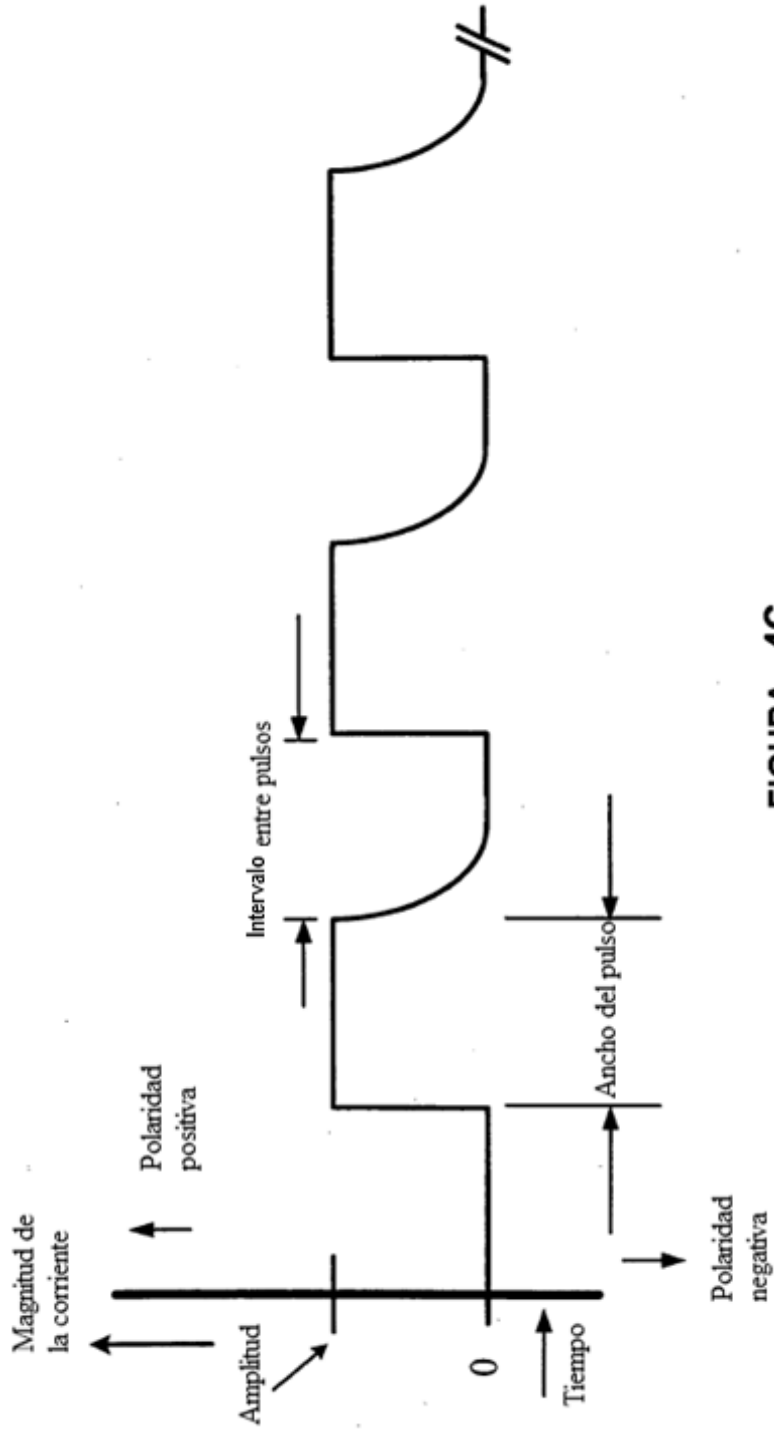


FIGURA 4C

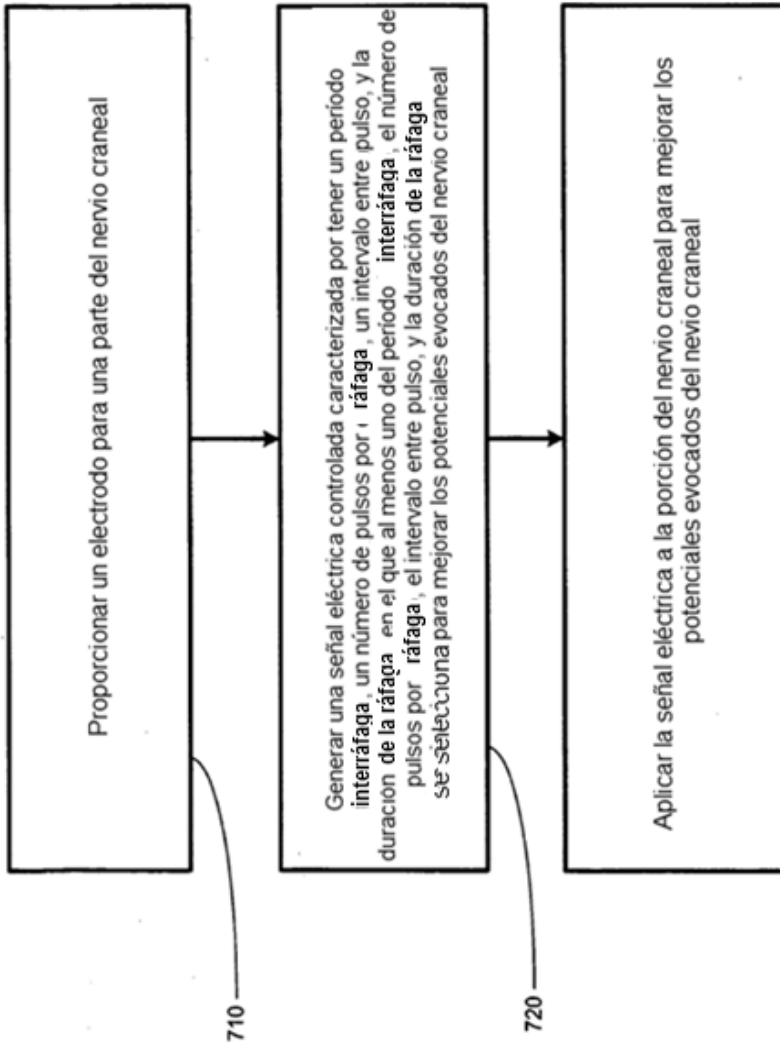


FIGURA 5

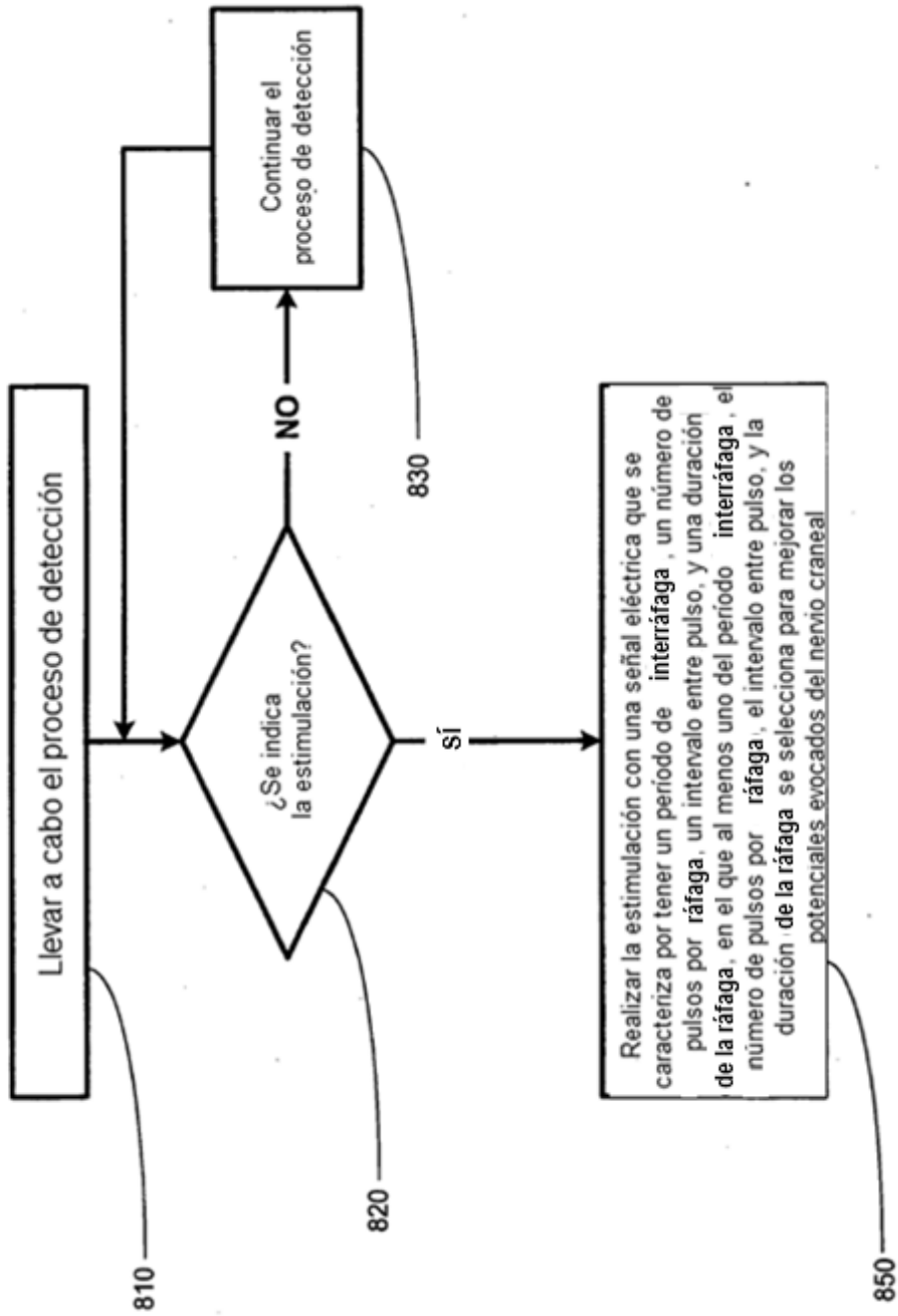


FIGURA 6

810 

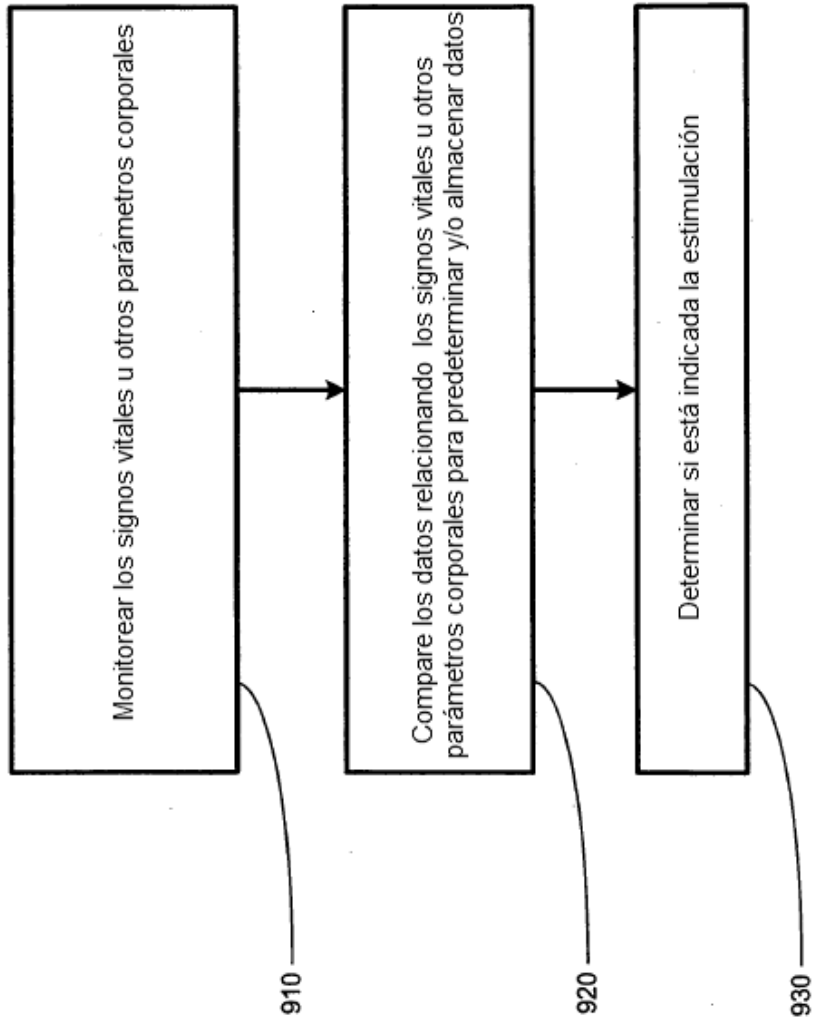


FIGURA 7

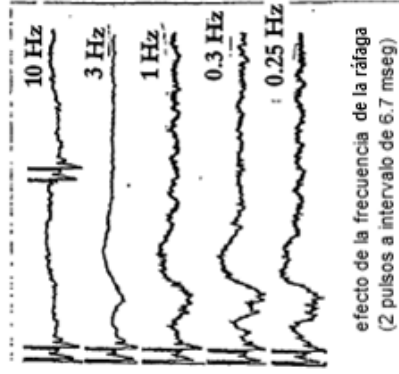
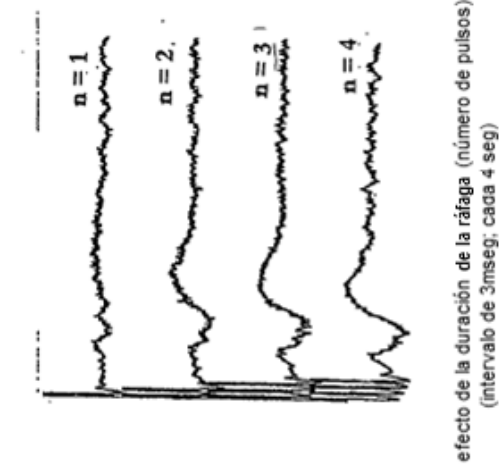
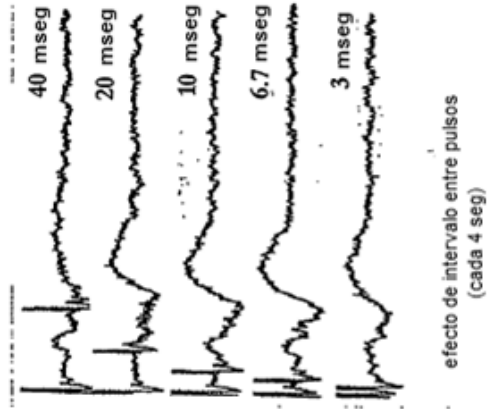
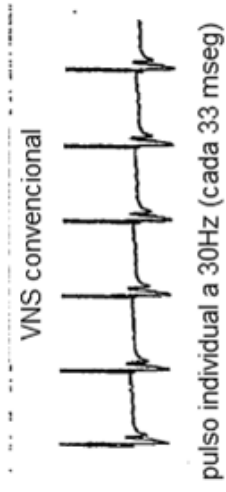
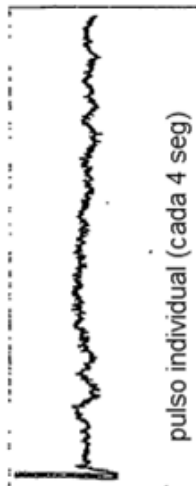
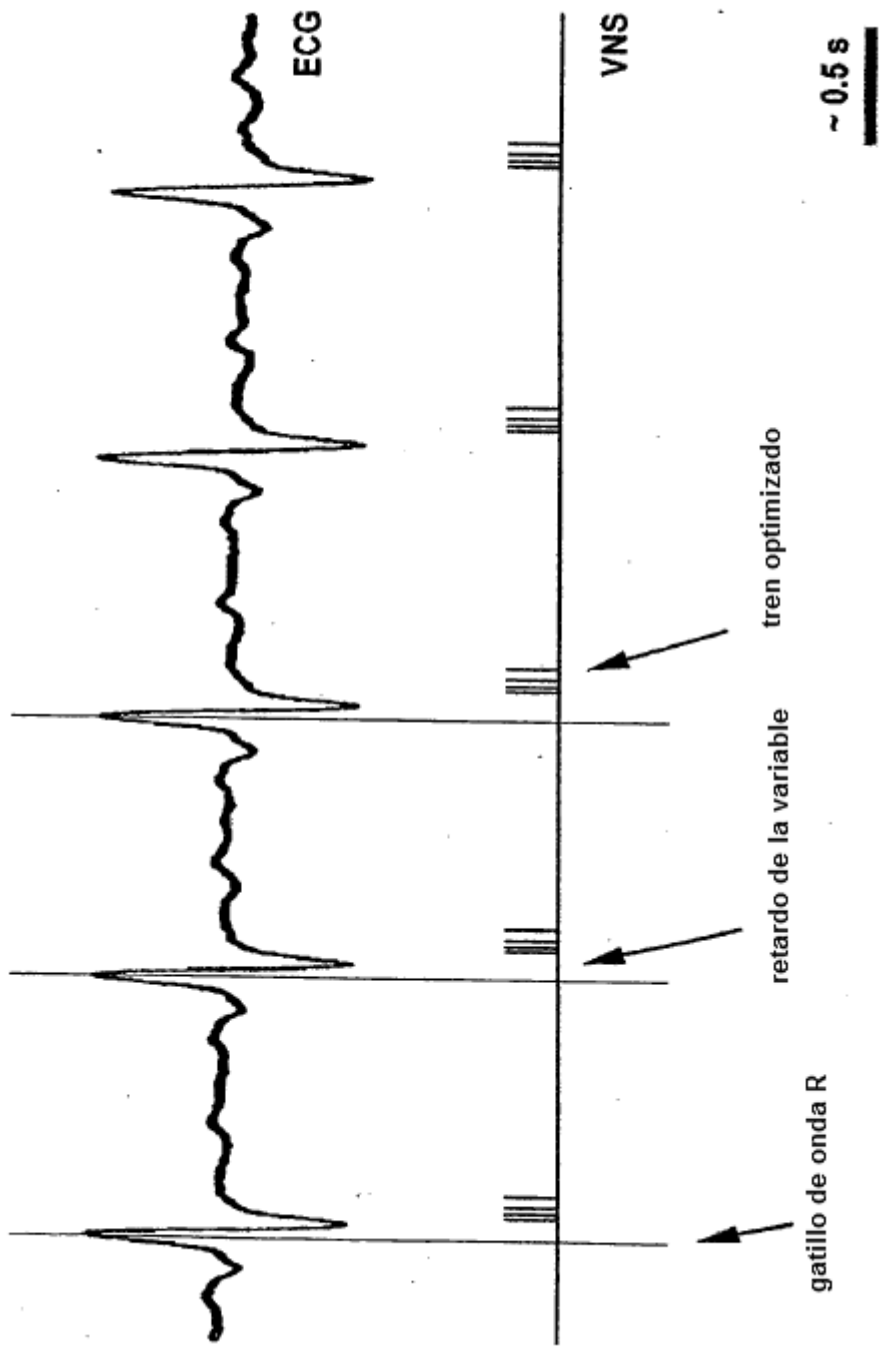


FIG. 9





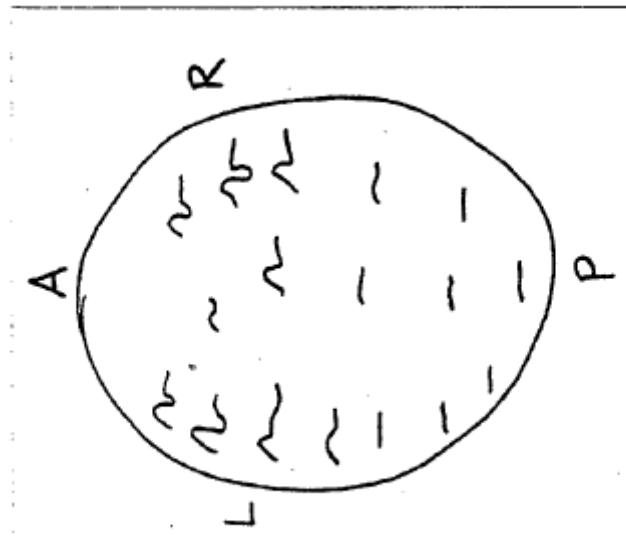


FIGURA 10