

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 993 811**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/05 (2006.01)

A61B 5/24 (2011.01)

A61B 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2019 PCT/AU2019/050384**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2019 WO19204884**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2019 E 19793420 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2024 EP 3784338**

54 Título: **Neuroestimulación de nervios mixtos**

30 Prioridad:

27.04.2018 AU 2018901410

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.01.2025

73 Titular/es:

**SALUDA MEDICAL PTY LTD (100.00%)
Level 1, 5 Eden Park Drive
Macquarie Park, NSW 2113, AU**

72 Inventor/es:

**PARKER, JOHN LOUIS y
GMEL, GERRIT EDUARD**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 993 811 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

Neuroestimulación de nervios mixtos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a la neuromodulación administrada a fibras nerviosas mixtas que comprenden múltiples tipos de fibras y, en particular, a un método y dispositivo para evaluar el reclutamiento de un subconjunto deseado de los tipos de fibras a partir de mediciones de respuesta electrofisiológica.

Antecedentes de la invención

10 Existe una variedad de situaciones en las que es deseable aplicar estímulos eléctricos a un nervio con el fin de producir un potencial de acción compuesto (CAP). Un sistema de neuromodulación aplica un pulso eléctrico al tejido para generar un efecto terapéutico. Dicho sistema comprende típicamente un generador de pulsos eléctricos implantado, y una fuente de alimentación tal como una batería que puede ser recargable por transferencia inductiva transcutánea. Una matriz de electrodos está conectada al generador de pulsos, y está situada adyacente a la vía(s) neuronal objetivo. Un pulso eléctrico aplicado a la vía neuronal mediante un electrodo produce la despolarización de las neuronas, y la generación de potenciales de acción de propagación.

15 Casi todas las aplicaciones de neuromodulación se aplican a nervios que contienen más de un tipo de fibra (denominado en el presente documento "nervio mixto"). A menudo se da el caso de que una gran proporción de las fibras de un nervio mixto, cuando son estimuladas, no producen un efecto que se pueda percibir directa e inmediatamente por el sujeto o por un observador externo (tal como un cirujano o un médico). Por ejemplo, la estimulación de fibras del sistema nervioso autónomo a menudo no es perceptible por el sujeto.

20 Un problema de control, al que se enfrentan los sistemas de neuromodulación de todos los tipos, es conseguir el reclutamiento neuronal a un nivel suficiente requerido para el efecto terapéutico, pero con un gasto mínimo de energía. El consumo de energía del paradigma de estimulación empleado tiene un efecto directo sobre los requisitos de la batería que a su vez afecta al tamaño físico y a la vida útil del dispositivo. Para sistemas recargables, un consumo de energía elevado da como resultado una carga más frecuente y, dado que las baterías solo permiten un número limitado de ciclos de carga, en última instancia esto reduce la vida útil del dispositivo implantado.

25 Un ejemplo de neuromodulación de un nervio mixto es la estimulación del nervio sacro (SNS), en la que las frecuencias de estimulación son típicamente bajas (< 20 Hz) y la carga puede ser bastante alta (por ejemplo, cada estímulo puede comprender una corriente de hasta 7 mA o más, a anchura de pulso de 210 us). Se ha demostrado que la SNS es terapéuticamente eficaz para la incontinencia fecal (FI), la retención urinaria (UR), la incontinencia urinaria de urgencia (UUI, también denominada vejiga hiperactiva (OAB)), el estreñimiento intratable y el dolor pélvico crónico, probablemente con indicaciones adicionales.

30 Los mecanismos de SNS todavía son poco conocidos y se han propuesto diversas teorías. Para los neuromoduladores del nervio sacro existentes, después de la implantación, el proceso de ajuste de la amplitud y frecuencia del estímulo es un procedimiento de prueba y error, utilizándose las contracciones musculares en forma de la respuesta motora del suelo pélvico, esfínter anal y/o dedo del pie como un proxy de la eficacia terapéutica. En este método de prueba, la amplitud del estímulo se eleva hasta que se observa visualmente una respuesta muscular intraoperativamente. La amplitud se reduce entonces por debajo del umbral de sensación y se fija a ese nivel para la operación en curso, pero no es bien conocido cuánta reducción es adecuada para evitar respuestas motoras indeseables o parestesia a la vez que se mantiene todavía un efecto terapéutico apropiado. Este método se basa en una teoría de que la SNS actúa para restablecer el control del esfínter a través de la estimulación de las fibras motoras eferentes, o a través de un arco reflejo aferente. Una teoría es que la SNS induce un efecto inhibitorio reflejo sobre el músculo detrusor de la vejiga urinaria a través de las fibras aferente y eferente en los nervios sacros. Otro mecanismo propuesto, especialmente para trastornos genitourinarios, es a través de la inhibición de las contracciones de la vejiga a través de mecanismos aferentes o centrales.

45 Tener un dispositivo de SNS que funcione continuamente a niveles de amplitud justo por debajo del umbral de reclutamiento de músculos o parestesias implica un consumo de energía considerable en la batería del implante.

Los documentos WO 2016/161484 A2, WO 2012/155188 A1 y US 8 332 047 B2 describen todos dispositivos de neuroestimulación ajustables.

50 Cualquier exposición de documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos o similares que se ha incluido en la presente memoria descriptiva es únicamente con el propósito de proporcionar un contexto para la presente invención. No debe tomarse como una admisión de que alguno o todos estos asuntos forman parte de la base de la técnica anterior o eran de conocimiento general común en el campo relevante para la presente invención tal como existía antes de la fecha de prioridad de cada reivindicación de esta solicitud.

55 A lo largo de esta memoria descriptiva, se entenderá que la palabra "comprenden", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", implica la inclusión de un elemento, número entero o etapa establecido, o grupo de

elementos, números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o etapas.

En esta memoria descriptiva, una afirmación de que un elemento puede ser "al menos uno de" una lista de opciones se debe entender como que el elemento puede ser una cualquiera de las opciones enumeradas, o puede ser cualquier combinación de dos o más de las opciones enumeradas.

Compendio de la invención

La invención está definida en la reivindicación independiente 1. Cualquier método descrito a continuación se presenta únicamente con fines ilustrativos pero no forma parte, por sí mismo, de la invención.

En el presente documento se describe un método de neuroestimulación de un nervio mixto que comprende una pluralidad de tipos de fibras nerviosas, comprendiendo el método:

colocar una matriz de electrodos implantable proximal a un nervio mixto que comprende una pluralidad de tipos de fibras nerviosas, comprendiendo la matriz de electrodos implantable una pluralidad de electrodos;

enviar un estímulo eléctrico desde al menos un electrodo de estímulo nominal de la matriz de electrodos implantable, siendo el estímulo eléctrico enviado acorde con un conjunto de parámetros de estímulo;

obtener desde al menos un electrodo de registro nominal de la matriz de electrodos implantable un registro de la respuesta electrofisiológica provocada por el estímulo eléctrico;

analizar el registro de la respuesta electrofisiológica evaluando una o más características seleccionadas del registro, e identificar a partir de las características seleccionadas observadas un nivel de reclutamiento de uno o más tipos de fibras reclutadas por el estímulo eléctrico; y

refinar los parámetros de estímulo de manera que se efectúe el reclutamiento selectivo de uno o más tipos de fibras con relación a otros tipos de fibras del nervio mixto.

También se describe un medio legible por ordenador no transitorio para neuroestimulación de un nervio mixto que comprende una pluralidad de tipos de fibra nerviosa, que comprende instrucciones que, cuando se ejecutan por uno o más procesadores, producen la realización de lo siguiente:

enviar un estímulo eléctrico desde al menos un electrodo de estímulo nominal de una matriz de electrodos implantable proximal a un nervio mixto que comprende una pluralidad de tipos de fibras nerviosas, comprendiendo la matriz de electrodos implantable una pluralidad de electrodos, siendo el estímulo eléctrico proporcionado acorde con un conjunto de parámetros de estímulo;

obtener de al menos un electrodo de registro nominal de la matriz de electrodos implantable un registro de la respuesta electrofisiológica provocada por el estímulo eléctrico;

analizar el registro de la respuesta electrofisiológica evaluando una o más características seleccionadas del registro, e identificar a partir de las características seleccionadas observadas un nivel de reclutamiento de al menos un primer tipo de fibra reclutado por el estímulo eléctrico; y

refinar los parámetros de estímulo de manera que se efectúe el reclutamiento selectivo de uno o más tipos de fibras con relación a otros tipos de fibras del nervio mixto.

Se describe además un dispositivo de neuroestimulación que comprende:

una matriz de electrodos implantable configurada para ser implantada próxima a un nervio mixto que comprende una pluralidad de tipos de fibras nerviosas, comprendiendo la matriz de electrodos implantable una pluralidad de electrodos; y

una unidad de control configurada para suministrar un estímulo eléctrico desde al menos un electrodo de estímulo nominal de la matriz de electrodos implantable, siendo el estímulo eléctrico suministrado acorde con un conjunto de parámetros de estímulo; estando la unidad de control configurada además para obtener a partir de al menos un electrodo de registro nominal de la matriz de electrodos implantable un registro de la respuesta electrofisiológica provocada por el estímulo eléctrico; estando la unidad de control configurada además para analizar el registro de la respuesta electrofisiológica evaluando una o más características seleccionadas del registro, e identificar a partir de las características seleccionadas observadas un nivel de reclutamiento de uno o más tipos de fibras reclutadas por el estímulo eléctrico, y estando la unidad de control configurada además para refinar los parámetros de estímulo de manera que se efectúe el reclutamiento selectivo de uno o más tipos de fibras con respecto a otros tipos de fibras del nervio mixto.

De manera importante, la presente invención utiliza por tanto uno o más registros de respuesta(s) electrofisiológica provocada eléctricamente obtenido de un nervio proximal a un sitio de estimulación como un medio para suministrar

selectivamente neuroestimulación a un tipo de fibra seleccionado, seleccionado a partir de una pluralidad de tipos de fibra existentes en el nervio.

A lo largo de esta memoria descriptiva, el término "respuesta electrofisiológica" se debe entender como que incluye una o más respuestas neuronales (CAP), respuestas mioeléctricas (tales como potenciales de acción de unidades motoras y potenciales de acción muscular compuestos (CMAP)) y/o actividad interneuronal (el disparo de neuronas que no poseen prolongaciones axonales largas tales como fibras sensoriales). Una respuesta neuronal provocada por un estímulo aplicado también se denomina en el presente documento potencial de acción compuesto provocado (ECAP). Además de una respuesta neuronal, un registro de una respuesta electrofisiológica a un estímulo también puede incluir actividad mioeléctrica, también denominada en algunos casos en el presente documento como una respuesta tardía.

Algunas realizaciones de la presente invención pueden ser ventajosas adicional o alternativamente sobre enfoques anteriores que están dirigidos, por ejemplo, a la activación de un músculo o grupo de músculos particular, tal como el esfínter anal, tal como mediante observación intraoperativa de la activación muscular con el fin de evaluar la proximidad del electrodo de estímulo al nervio mixto. Buscando únicamente la activación muscular, o un proxy de la misma, como el objetivo de la neuroestimulación, dichos enfoques anteriores son ciegos en cuanto a qué tipos de fibras son reclutados por los estímulos, siempre que se observe la activación muscular. Al contrario que con tales enfoques anteriores, el enfoque de la presente invención de dirigirse a uno o más tipos de fibra específicos basándose en mediciones de respuesta electrofisiológica observadas evita el efecto ofuscante de la propagación de la respuesta neuronal estimulada lejos del sitio de estímulo a un músculo, ya que tal propagación típicamente pasa un intervalo de ramas neuronales, sinapsis, terminaciones e implica además la activación de fibra muscular por neuronas motoras, todo lo cual da como resultado que las observaciones musculares sean al menos parcialmente ciegas a la naturaleza del reclutamiento neuronal que se produce en el sitio de estímulo. Además, el enfoque de la presente invención de dirigirse a tipos de fibras específicas basándose en mediciones de respuesta electrofisiológica observadas abre además la posibilidad de, en algunas realizaciones, administrar terapia basándose en el reclutamiento de fibras no relacionadas con la activación muscular y, por tanto, totalmente indetectable mediante observaciones musculares. Por ejemplo, la neuromodulación de las fibras del sistema nervioso autónomo puede no ser perceptible por el paciente ni por la observación clínica externa. Tales realizaciones de la presente invención reconocen por tanto que para optimizar la neuromodulación de un nervio mixto, es necesario utilizar una medida objetiva de las fibras reclutadas.

En algunas realizaciones de la invención, los parámetros de estímulo que se refinan para efectuar el reclutamiento selectivo de uno o más tipos de fibra pueden comprender uno cualquiera o más de: colocación intraoperativa del electrodo; selección intraoperativa del tipo de matriz de electrodos, incluyendo selección de matriz de terminal, paleta o manguito; frecuencia de estímulo; amplitud de estímulo; forma de onda de estímulo; anchura de pulso de estímulo; selección de electrodo(s) de estímulo, incluyendo la interposición de un sitio de estímulo entre electrodos por medio de dirección de corriente; forma de estímulo (bifásica, trifásica, etc.); polaridad de estímulo (monopolar, bipolar, tripolar, etc.), tamaño del electrodo de estímulo, forma del electrodo de estímulo y similares.

En algunas realizaciones de la invención, los parámetros de estímulo se refinan de manera que efectúen el reclutamiento selectivo de uno o más tipos de fibra deseados a la vez que no efectúen además el reclutamiento selectivo o el reclutamiento disminuido de al menos un tipo de fibra no deseado.

La una o más características seleccionadas del registro a partir del cual se identifica el nivel de reclutamiento de al menos el primer tipo de fibra reclutado por el estímulo eléctrico pueden comprender uno cualquiera o más de: uno o más puntos de inflexión de ECAP; una o más posiciones de pico de ECAP; una o más amplitudes de pico de ECAP; velocidad de propagación de ECAP; propagación o no propagación de una respuesta electrofisiológica como se observa en un sitio de registro; duración de ECAP; período refractario; características de la curva de intensidad-duración que incluyen cronaxia o reobase; características de curva de crecimiento que incluyen umbral y pendiente; número de picos de ECAP con corriente de estímulo creciente; presencia, amplitud y/o latencia de una respuesta tardía, amplitud y forma de la respuesta electrofisiológica con frecuencia de estímulo variable.

Por ejemplo, en realizaciones en las que la característica seleccionada es la velocidad de conducción, el tipo de fibra reclutada puede determinarse a partir del conocimiento a priori de la relación lineal entre el diámetro de una fibra mielinizada y la velocidad de conducción.

En realizaciones en las que la característica seleccionada es la velocidad de conducción, la velocidad de conducción se puede medir determinando el tiempo de propagación desde el sitio de estímulo hasta un único electrodo de medición a una distancia conocida del sitio de estímulo. Más preferiblemente, la velocidad de conducción se puede medir observando una respuesta neuronal en un primer electrodo de medición y en un segundo electrodo de medición, y determinando el tiempo de propagación entre el primer y el segundo electrodo de medición. La determinación de la velocidad de conducción a partir de dos o más electrodos de medición permite la inspección de elementos particulares de la forma de onda del ECAP, tal como el tiempo de llegada pico o el tiempo de llegada de intercepción de cero del ECAP, mejorando la precisión de la determinación de la velocidad de conducción y, a su vez, mejorando la precisión de la identificación del tipo de fibra reclutada.

5 En algunas realizaciones de la presente invención, con un conocimiento previo de la morfología de respuestas neuronales bajo diferentes distribuciones de fibras, se pueden utilizar modelos para resolver el problema inverso de recuperar la distribución de fibras de uno o más registros obtenidos de respuestas electrofisiológicas provocadas estimulando eléctricamente un nervio mixto. Por ejemplo, para este fin se pueden aplicar las enseñanzas de la Publicación de Patente Internacional del presente solicitante N° WO2016161484 (PCT/AU2016/050263) en relación con el modelado de distribución de fibras.

10 La característica seleccionada se puede determinar mediante la evaluación de registros obtenidos de dos o más electrodos de medición separados, siendo los registros de un único evento de respuesta electrofisiológica. La obtención de registros espacialmente distintos de la misma respuesta electrofisiológica permite, por ejemplo, la determinación de si, en relación con las proximidades de los electrodos de registro, las características seleccionadas de los registros son una respuesta neuronal de propagación sobre el nervio mixto o una respuesta de no propagación tal como actividad mioeléctrica en el campo lejano de los electrodos, ayudando de este modo a la determinación del tipo de fibra. Aunque se debe observar que los registros obtenidos en las proximidades de un músculo activado observarán una CMAP en propagación, las presentes realizaciones de la invención utilizarán típicamente una matriz de electrodos implantada distalmente de los músculos afectados, de modo que la actividad mioeléctrica se observará en tales realizaciones como un componente no propagante de los registros de la respuesta electrofisiológica.

15 En realizaciones en las que la característica seleccionada es una característica no propagante del registro, puede tomarse que la existencia de dicho componente no propagante en el registro, tal como un componente que surge 4-10 ms después del estímulo, surge de la actividad mioeléctrica producida por el estímulo, por ejemplo, estimulando las motoneuronas. Por tanto, se puede deducir que la activación muscular surge de la activación de fibras eferentes A α , que tienen una alta velocidad de conducción puede no ser observable directamente en los registros, ya que las respuestas A α pueden haber concluido en el electrodo de registro antes de que el estímulo se complete o antes de que el artefacto de estímulo se haya estabilizado suficientemente para permitir la observación directa de las respuestas de fibras A α . Sin embargo, el reclutamiento selectivo A α puede observarse en relación con el componente no propagante que surge 4-10 ms después del estímulo en el registro (para SNS, al menos). La amplitud de dicho componente no propagante puede por lo tanto tomarse como una medida del número de fibras A α reclutadas, permitiendo el reclutamiento selectivo de fibras A α .

20 Realizaciones adicionales de la invención pueden proporcionar la diferenciación de un modo de activación de uno o más tipos de fibras reclutadas. Por ejemplo, sin pretender estar limitado por la teoría, se observa que la activación de fibras A α puede ser el resultado de la activación directa por el estímulo eléctrico, o el resultado de la activación indirecta a través de un arco de reflejo tal como el reflejo H provocado cuando se estimulan fibras la propioceptivas. El modo de activación puede ser difícil de determinar dado que las fibras la tienen sustancialmente la misma velocidad de conducción que las A α fibras, por lo tanto, no se pueden distinguir por esta medida. Sin embargo, se observa además que con el aumento de la frecuencia de estimulación, la activación de la fibra A α por el reflejo H disminuirá a frecuencias relativamente bajas, tal como a una velocidad de estimulación de aproximadamente 30 Hz, mientras que la activación directa de la fibra A α no disminuye hasta que se alcanza una frecuencia de estimulación más alta. Por consiguiente, algunas realizaciones de la invención pueden proporcionar la identificación de un modo de activación de uno o más tipos de fibra, aplicando tasas de estimulación variadas, identificando una frecuencia umbral por encima de la cual la activación disminuye, y determinando a partir de la frecuencia umbral un modo de activación.

30 En algunas realizaciones, la característica seleccionada puede comprender una respuesta de propagación que surge en el registro menos de 1 ms después del estímulo y/o que tiene una velocidad de conducción en el intervalo de 80-120 m/s, tomada para indicar la activación de las fibras A α .

45 En algunas realizaciones, la característica seleccionada puede comprender una respuesta de propagación que surge en el registro menos de 6 ms después del estímulo y/o que tiene una velocidad de conducción en el intervalo de 3-15 m/s, tomada para indicar la activación de las fibras B.

En algunas realizaciones, la característica seleccionada puede comprender una respuesta de propagación que surge en el registro menos de 6 ms después del estímulo y/o que tiene una velocidad de conducción en el intervalo de 0,5-2 m/s, y/o que tiene una duración de más de 10 ms, tomada para indicar la activación de fibras C.

50 En algunas realizaciones, la característica seleccionada puede comprender una respuesta de propagación que surge en el registro dentro de los 3 ms después del estímulo y/o que tiene una velocidad de conducción en el intervalo de 30-80 m/s, tomada para indicar la activación de las fibras A β .

En algunas realizaciones, la característica seleccionada puede corresponder a cualquier tipo de fibra de interés en base a características conocidas de tal tipo de fibra, como se define por cualquier sistema de clasificación de fibras adecuado.

55 En algunas realizaciones, se puede evaluar más de una característica seleccionada del registro de la respuesta electrofisiológica para determinar un nivel de reclutamiento de cada uno de uno o más tipos de fibras reclutados por el estímulo eléctrico. Por ejemplo, un nivel de reclutamiento de fibras motoras se puede determinar en relación con

tanto a una amplitud de una respuesta tardía en el registro, como también en relación a si la respuesta tardía no es propagante entre múltiples electrodos de grabación.

5 En algunas realizaciones, dos o más tipos de fibra pueden ser objetivo, por ejemplo, con el propósito de tratar de manera más eficaz una única afección, y/o tratar simultáneamente dos o más afecciones coexistentes o comórbidas, por ejemplo, cuando cada tipo de fibra es terapéutico en relación con una afección respectiva. Por ejemplo, uno de un tipo de fibra nerviosa simpática y un tipo de fibra nerviosa parasimpática puede ser objetivo para excitar la actividad de un órgano o sistema corporal seleccionado en un primer momento, y el otro del tipo de fibra nerviosa simpática y el tipo de fibra nerviosa parasimpática puede ser objetivo para inhibir la actividad del órgano o sistema corporal seleccionado en un segundo momento.

10 Una pluralidad de características seleccionadas, o en algunas realizaciones todas las características seleccionadas descritas anteriormente, se pueden monitorizar en el registro(s) de la respuesta(s) electrofisiológica. En algunas realizaciones, se puede aplicar un clasificador de aprendizaje automático para clasificar las respuestas electrofisiológicas observadas por el tipo(s) de fibra presente.

15 En algunas realizaciones de la invención, la matriz de electrodos comprende un único terminal implantable. En algunas realizaciones de la invención, la matriz de electrodos comprende una pluralidad de terminales de electrodo conectados a un único generador de pulsos implantable (IPG).

20 En algunas realizaciones de la invención, el al menos un electrodo de registro nominal, y el al menos un electrodo de estímulo nominal, están colocados adyacentes a una única rama del nervio mixto, siendo un segmento del nervio mixto en el que no se produce ramificación neuronal o fusión neuronal sobre el nervio entre el electrodo(s) de registro nominal y el electrodo(s) de estímulo nominal.

25 En algunas realizaciones de la invención, el electrodo(s) de registro nominal y el electrodo(s) de estímulo nominal están colocados separados menos de 60 mm. En algunas realizaciones de la invención, el electrodo(s) de registro nominal y el electrodo(s) de estímulo nominal están colocados separados menos de 30 mm. En algunas realizaciones de la invención, el electrodo(s) de registro nominal y el electrodo(s) de estímulo nominal están colocados separados menos de 20 mm. Colocar los electrodos de registro cerca del sitio de estímulo es ventajoso para mejorar la comprensión del reclutamiento del uno o más tipos de fibras resultantes del estímulo, antes de que la respuesta nerviosa pase a otro segmento vertebral o pase una sinapsis o ganglio, por ejemplo.

30 Un nervio mixto se define en el presente documento como que incluye un nervio que comprende al menos dos tipos de fibras. Los tipos de fibras se definen en el presente documento como fibras que tienen diámetro distinto, velocidad de conducción, mielinización, eferencia o aferencia, subsistema nervioso (por ejemplo, simpático, parasimpático) u otra característica distinguible de este tipo. Por ejemplo, los tipos de fibras pueden ser distintos basándose en que comprenden dos o más de los tipos de fibras A α , A β , A γ , A δ , B y C, o los tipos de fibras Ia, Ib, II, III y IV. El nervio mixto puede comprender parte del sistema nervioso central, o una parte del sistema nervioso periférico. El nervio mixto puede comprender parte del sistema nervioso somático, o parte del sistema nervioso autónomo, o ambos. El nervio mixto puede ser totalmente aferente o totalmente eferente, o puede comprender fibras tanto aferentes como eferentes. El nervio mixto puede comprender fibras que llevan información sensorial, información motora o ambas. El nervio mixto puede comprender fibras que forman parte de uno o más del sistema nervioso simpático, el sistema nervioso parasimpático y el sistema nervioso entérico.

40 Se debe entender además en el presente documento que el nervio mixto puede comprender más de un nervio, tal como una pluralidad de nervios adyacentes que comprenden una pluralidad de tipos de fibras nerviosas. Por lo tanto, algunas realizaciones de la invención pueden comprender determinar qué nervio dentro de una pluralidad de nervios adyacentes contiene las fibras que una aplicación de neuromodulación dada tiene como objetivo estimular. La pluralidad de nervios adyacentes puede comprender un plexo nervioso, tal como el plexo sacro o el plexo braquial. La colocación de los electrodos y los parámetros de estímulo pueden adaptarse entonces en tales realizaciones para reclutar de manera óptima los tipos de fibra deseados mientras se minimiza el reclutamiento de tipos de fibra no deseados. Por ejemplo, aunque generalmente es coherente, la anatomía humana puede diferir de persona a persona y son comunes algunas diferencias en la inervación. Aunque los enfoques anteriores pueden funcionar, por ejemplo, suponiendo anatómicamente que un sitio dado, tal como el foramen S3, es el sitio más apropiado para la neuromodulación, la presente invención proporciona, en cambio, una determinación objetiva de qué sitio de estímulo recluta más eficazmente uno o más tipos de fibras de interés, de modo que una ubicación de estimulación puede refinarse en consecuencia. Tales realizaciones de la presente invención permiten por lo tanto desarrollar terapias personalizadas que tienen en cuenta la anatomía del sujeto.

55 El nervio mixto puede comprender el nervio vago. En tales realizaciones, el primer tipo de fibra reclutada preferiblemente puede comprender fibras parasimpáticas, tales como fibras B, para proporcionar una terapia para una afección relacionada con el cerebro, tal como epilepsia o depresión refractaria. Adicional o alternativamente, la estimulación del nervio vago se puede configurar para reclutar preferiblemente fibras B con el fin de servir un efecto terapéutico en la periferia o vísceras, tal como un efecto antiinflamatorio, por ejemplo, para influir en el bazo para alterar la respuesta inmunitaria, tal como para tratar la enfermedad de Crohn o artritis reumatoide, o una afección del hígado.

- Adicional o alternativamente, en realizaciones dirigidas al nervio vago, la estimulación puede configurarse para reducir o evitar el reclutamiento de una cualquiera o más de: fibras A β para evitar efectos secundarios de hormigueo en la garganta; fibras A α para evitar ronqueras y efectos secundarios de alteración de la voz (dificultad para hablar, disfonía, etc.); fibras C para evitar efectos secundarios del dolor y fibras A δ para evitar efectos secundarios del dolor.
- 5 Las realizaciones preferidas reclutan selectivamente cada uno de esta pluralidad de tipos de fibra del nervio vago solo hasta un grado que es terapéutico mientras se evitan o minimizan los efectos secundarios.
- En algunas realizaciones, uno o más tipos de fibras del nervio vago pueden ser objetivo para tratar uno o más de: obesidad, epilepsia, gastroparexia (reflujo gástrico), pancreatitis, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, fibromialgia, otra enfermedad inflamatoria, depresión, sepsis o dolor (fibromialgia, migrañas).
- 10 En algunas realizaciones, uno o más tipos de fibras propioceptivas o motoras de las raíces dorsales y/o columnas dorsales pueden ser objetivo para tratar uno o más de espasticidad, enfermedad de Parkinson u otros trastornos de control motor.
- En algunas realizaciones, pueden ser objetivo uno o más tipos de fibras para tratar un trastorno del sistema nervioso autónomo, tal como la desregulación de la vejiga, el sistema digestivo, el corazón o los vasos sanguíneos.
- 15 En algunas realizaciones, uno o más tipos de fibras del nervio frénico pueden ser objetivo para tratar un trastorno respiratorio para inducir contracciones del diafragma paralizado.
- En algunas realizaciones, uno o más tipos de fibras del nervio tibial pueden ser objetivo con el fin de tratar trastornos del control de la vejiga.
- 20 En algunas realizaciones, uno o más tipos de fibra motora pueden ser objetivo a través de estimulación eléctrica funcional para tratar una disfunción del control motor o para efectuar rehabilitación.
- En algunas realizaciones, la activación relativa de la vía postsináptica de la columna dorsal y los aferentes sensoriales primarios se puede optimizar para tratar el dolor neuropático.
- 25 El nervio mixto puede comprender en algunas realizaciones el nervio sacro. En tales realizaciones, el primer tipo de fibra reclutado preferiblemente puede comprender fibras parasimpáticas u otros tipos de fibras. La estimulación del nervio sacro se puede proporcionar a tipos de fibras seleccionados para proporcionar una terapia para uno o más de incontinencia fecal (FI), retención urinaria (UR), incontinencia urinaria de urgencia (UUI, también denominada vejiga hiperactiva (OAB)), estreñimiento intratable y dolor pélvico crónico.
- El nervio mixto puede comprender en algunas realizaciones un nervio mixto pregangliónico tal como el nervio vago, una raíz ventral o el nervio sacro. Tales realizaciones son ventajosas al permitir que la estimulación se realice en un sitio al que es relativamente fácil de acceder, y en el que se requiere una intensidad de estimulación relativamente baja, mientras que se recluta selectivamente solo las fibras de interés. Esto contrasta con los enfoques anteriores dirigidos a nervios C post-ganglionares a los que es difícil acceder y que requieren una alta intensidad de estímulo.
- 30 En algunas realizaciones, el nervio mixto puede comprender una raíz de un nervio espinal, tal como una raíz ventral. La raíz ventral puede comprender fibras motoras y fibras parasimpáticas. La estimulación se puede configurar en algunas realizaciones para reclutar preferiblemente las fibras motoras de la raíz ventral para activar directamente fibra(s) de neurona motora de interés.
- La estimulación se puede configurar en algunas realizaciones para reclutar preferiblemente fibras parasimpáticas y/o simpáticas de un nervio mixto pregangliónico. La estimulación parasimpática puede dirigirse a uno o más del corazón, laringe, tráquea, bronquios, esófago, estómago, hígado, páncreas, intestino delgado, bazo, intestino grueso o riñón, todos originados a partir del 10º nervio craneal, también denominado nervio vago. La estimulación parasimpática puede dirigirse a uno cualquiera o más del intestino grueso, la vejiga y los genitales, todos originados a partir de los segmentos sacros de la médula espinal. La estimulación nerviosa simpática se puede dirigir al corazón y/o a la laringe estimulando las fibras simpáticas en una o más de las raíces ventrales de los segmentos torácicos T1-T4. La estimulación nerviosa simpática se puede dirigir al estómago, hígado, páncreas, glándula suprarrenal, bazo y/o intestino delgado estimulando las fibras simpáticas en una o más de las raíces ventrales de los segmentos torácicos T5-T12. La estimulación nerviosa simpática se puede dirigir al riñón, vejiga, genital y/o intestino inferior estimulando las fibras simpáticas en una o más de las raíces ventrales de los segmentos torácicos T11-T12 y de los segmentos lumbares L1-L3. Por ejemplo, algunas realizaciones pueden proporcionar estimulación simpática y parasimpática del hígado al estimular las fibras simpáticas en las raíces ventrales torácicas T5-T12 y las fibras parasimpáticas que se originan en el nervio vago.
- 40 45 50 En algunas realizaciones de la invención refinar los parámetros de estímulo comprende un proceso de ajuste clínico de parámetros de estímulo mediante prueba y error clínico o similares. Refinar los parámetros de estímulo puede comprender en algunas realizaciones recolocar intraoperatoriamente los electrodos.

Refinar los parámetros de estímulo en otras realizaciones puede comprender un proceso de retroalimentación automatizado administrado por un procesador del dispositivo implantado.

5 Algunas realizaciones pueden dirigirse espacialmente al tipo de fibra seleccionado, aplicando un estímulo supramaximal de un primer electrodo para reclutar todas las fibras del nervio, y observando las respuestas reclutadas en posiciones circunferenciales seleccionadas usando un segmento de electrodo seleccionado para registrar en la posición circunferencial seleccionada, analizando la respuesta registrada para determinar uno o más tipos de fibra que son adyacentes a esa posición, y posteriormente aplicando estímulos desde el segmento de electrodo seleccionado en momentos en los que se desea reclutar el uno o más tipos de fibra así identificados. Otras realizaciones pueden dirigirse espacialmente al tipo de fibra seleccionado mediante el uso de un segmento de electrodo seleccionado en una posición circunferencial seleccionada para aplicar estímulos que están solo justo por encima de un umbral de estímulo para reclutar fibras proximales a ese segmento, observar respuestas reclutadas en un segundo electrodo, y analizar los registros para determinar el tipo de fibras que son reclutadas por los estímulos del segmento de electrodo seleccionado. Tales realizaciones pueden estudiar múltiples segmentos de electrodo de esta manera para determinar el tipo(s) de fibra adyacente a todos estos segmentos de electrodo. Otras realizaciones pueden aplicar una dirección espacial equivalente usando electrodos que difieren espacialmente de manera distinta a la circunferencial, tal como en un patrón de retícula o cualquier otra forma de variaciones de electrodo espaciales que permiten que distintos electrodos reclutan distintos subgrupos de fibras.

20 En algunas realizaciones, el dispositivo es completamente implantable y comprende un generador de pulsos implantable configurado para suministrar los estímulos a través de los electrodos de estímulo, y para capturar y analizar los registros de las respuestas electrofisiológicas provocadas para marcar el objetivo de tipo fibra. En realizaciones alternativas, la matriz de electrodos sola puede ser implantable temporalmente, con un dispositivo de control externo que marca el objetivo de tipo fibra.

25 Se debe apreciarse que un tiempo de ocurrencia de respuestas electrofisiológicas en un registro se refiere generalmente en el presente documento en relación con una cantidad de tiempo después del estímulo. Sin embargo, esta cantidad de tiempo depende tanto de la velocidad de conducción de la fibra(s) que se observa, como de la distancia del electrodo de registro respectivo desde el sitio de estímulo. Se debe entenderse que los períodos de tiempo presentados en la presente memoria pueden ser particularmente aplicables a un solo terminal implantado que tiene electrodos de registro separados aproximadamente 6 mm, 12 mm y 18 mm del electrodo de estímulo. Sin embargo, geometrías y configuraciones alternativas de la matriz de electrodos pueden proporcionar electrodos a otras distancias del sitio de estímulo, y un cálculo simple basado en la velocidad de conducción permite determinar un tiempo de llegada esperado alternativo de respuestas de cada tipo de fibra dado, y tales alternativas están dentro del alcance de la presente invención. De manera similar, cuando una respuesta tardía que surge de la activación de un músculo en campo lejano es una característica seleccionada de interés, el tiempo de ocurrencia de la respuesta tardía dependerá de una distancia desde el sitio de estímulo al músculo, y las variaciones en un tiempo de ocurrencia de tal respuesta tardía también se determinan simplemente de este modo a partir del sitio de estímulo y la anatomía asociada, y tales variaciones en el tiempo de ocurrencia de la respuesta tardía están dentro del alcance de la presente invención.

35 En algunas realizaciones del dispositivo del tercer aspecto de la invención, la unidad de control está configurada además para refinar los parámetros de estímulo de una manera que efectúe el reclutamiento selectivo de uno o más tipos de fibra en relación con otros tipos de fibra del nervio mixto. En algunas realizaciones del dispositivo del tercer aspecto de la invención, el dispositivo es un dispositivo implantable, mientras que en otras realizaciones el dispositivo puede ser un dispositivo externo para uso de prueba o intraoperatorio.

Breve descripción de los dibujos

Se describirá ahora un ejemplo de la invención haciendo referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- 45 La Figura 1 ilustra esquemáticamente un estimulador del nervio sacro implantado;
- La Figura 2 es un diagrama de bloques del neuroestimulador implantado;
- La Figura 3 es un esquema que ilustra la interacción del estimulador implantado con un nervio;
- La Figura 4 ilustra la forma típica de un potencial de acción compuesto provocado eléctricamente (ECAP) de un sujeto sano;
- 50 La Figura 5 es una representación esquemática de la separación funcional de fibras en las raíces ventrales de un nervio S2 humano en sección transversal.
- La Figura 6, que es una reconstrucción tridimensional (3D) de fascículos nerviosos medianos.
- La Figura 7 muestra las respuestas neuronales registradas del nervio vago cervical de un cerdo a partir de un electrodo de manguito de registro, a amplitud de estímulo variable.

Las Figuras 8a y 8b muestran respuestas electrofisiológicas obtenidas de los nervios sacros S3 de 2 pacientes humanos sometidos a terapia con SNS, de diferentes electrodos de registro a lo largo del terminal.

La Figura 9 ilustra las vías nerviosas simpáticas y parasimpáticas que forman parte de vías nerviosas neuronales mixtas sobre las que se puede aplicar el enfoque de la presente invención.

5 Las Figuras 10a y 10b ilustran cambios en la amplitud de la respuesta A β , y cambios en la amplitud de la respuesta tardía, respectivamente, a lo largo del tiempo;

10 La Figura 11a ilustra las mediciones de la curva de crecimiento de la respuesta A β neuronal del mismo paciente con SNS humano que la Fig. 10. La Figura 11b ilustra las mediciones de la curva de crecimiento de respuesta tardía. La Figura 11c ilustra los registros de un paciente humano, y la Figura 11d muestra la curva de crecimiento para la respuesta tardía; la Figura 11e muestra la curva de crecimiento de una respuesta de fibra B en un paciente con una flecha que marca el umbral actual para la percepción del estímulo.

La Figura 12 ilustra los cambios en la amplitud de las respuestas mioeléctricas observadas en un paciente humano con SNS a lo largo del tiempo;

15 La Figura 13 ilustra una realización de la invención que emplea múltiples terminales de electrodo para el establecimiento del objetivo de tipo de fibra;

La Figura 14 ilustra una realización de la invención que emplea un terminal de electrodo único para el establecimiento del objetivo del tipo de fibra;

La Figura 15 ilustra otra realización de la invención que emplea múltiples terminales de electrodo para el establecimiento del objetivo del tipo de fibra;

20 La Figura 16 ilustra una realización de la invención que emplea electrodos de manguito para el establecimiento del objetivo de tipo de fibra;

Las Figuras 17 y 18 ilustran diagramas de flujo de objetivo de tipo de fibra.

Descripción de las realizaciones preferidas

25 La Figura 1 ilustra esquemáticamente un estimulador del nervio sacro implantado 100. El estimulador 100 comprende un módulo electrónico 110 implantado en una ubicación adecuada en el área abdominal inferior del paciente o en la región glútea superior posterior, y un conjunto de electrodo 150 implantado dentro del sacro y conectado al módulo 110 mediante un terminal adecuado. Numerosos aspectos de funcionamiento del dispositivo neuronal implantado 100 son reconfigurables mediante un dispositivo de control externo 192. Además, el dispositivo neuronal implantado 100 cumple un papel de recopilación de datos, pudiendo los datos recopilados ser comunicados al dispositivo externo 192.

30 La Figura 2 es un diagrama de bloques del neuroestimulador implantado 100. El módulo 110 contiene una batería 112 y un módulo de telemetría 114. En realizaciones de la presente invención, cualquier tipo adecuado de comunicación transcutánea 190, tal como transferencia infrarroja (IR), electromagnética, capacitiva e inductiva, puede ser utilizado por el módulo de telemetría 114 para transferir potencia y/o datos entre un dispositivo externo 192 y el módulo electrónico 110.

35 El controlador 116 de módulo tiene una memoria 118 asociada que almacena ajustes 120 de paciente, programas 122 de control y similares. El controlador 116 controla un generador de pulsos 124 para generar estímulos en forma de pulsos de corriente de acuerdo con los ajustes del paciente 120 y los programas de control 122. El módulo de selección de electrodo 126 conmuta los pulsos generados al electrodo(s) apropiado(s) de la matriz de electrodos 150, para la administración del pulso de corriente al tejido que rodea el electrodo(s) seleccionado(s). También pueden proporcionarse otras matrices de electrodos y se pueden dirigirse de manera similar mediante el módulo 126 de selección de electrodos, por ejemplo como en el caso de las Figuras 5 y 6, analizadas adicionalmente a continuación. Por lo tanto, uno o más electrodos de la matriz 150 se pueden seleccionar para servir como electrodos de estímulo nominales en un momento dado, mientras que uno o más electrodos de la matriz 150 pueden ser seleccionados para servir como electrodos de detección nominales en un momento dado, incluso aunque los electrodos puedan ser físicamente los mismos y puedan proporcionar un papel diferente en otros momentos. La circuitería de medición 128 está configurada para capturar mediciones de respuestas neuronales detectadas en electrodo(s) de detección de la matriz de electrodos según se selecciona por el módulo de selección de electrodos 126. Tales mediciones comprenderán a menudo mediciones diferenciales entre dos electrodos de detección sobre la matriz 150. Sin embargo, las mediciones se pueden obtener adicional o alternativamente a partir de un único electrodo de detección de la matriz 150 referenciado eléctricamente a un electrodo de referencia en una carcasa del módulo 110, o referenciado a una tierra del sistema del controlador 116, por ejemplo. Los electrodos de detección también se denominan en el presente documento electrodos de registro.

La Figura 3 es un esquema que ilustra la interacción del estimulador implantado 100 con un nervio 180, en este caso el nervio sacro, sin embargo, realizaciones alternativas pueden colocarse adyacentes a cualquier tejido neuronal

deseado, incluyendo un nervio periférico, nervio visceral, nervio espinal o una estructura cerebral. El módulo de selección de electrodo 126 selecciona un electrodo de estimulación 2 de la matriz de electrodos 150 para suministrar un pulso de corriente eléctrica al tejido circundante que incluye el nervio 180, y también selecciona un electrodo de retorno 4 de la matriz 150 para la recuperación de la corriente de estímulo para mantener una transferencia de carga neta cero.

La administración de un estímulo apropiado al nervio 180 provoca una respuesta neuronal que comprende un potencial de acción compuesto que se propagará a lo largo del nervio 180 como se ilustra, con fines terapéuticos que, en el caso de un estimulador del nervio sacro, podría estimular la función motora de las fibras musculares deseadas del detrusor. Para ello, los electrodos de estímulo se utilizan para suministrar estímulos a < 20 Hz.

El dispositivo 100 está configurado además para detectar la existencia e intensidad de los potenciales de acción compuestos (CAP) que se propagan a lo largo del nervio 180, si tales CAP son provocados por el estímulo de los electrodos 2 y 4, o provocados de otro modo. Para este fin, el módulo de selección de electrodo 126 puede seleccionar cualquier electrodo de la matriz 150 para que sirva como electrodo de medición 6 y electrodo de referencia de medición 8. Las señales detectadas por los electrodos de medición 6 y 8 se pasan a la circuitería de medición 128, que por ejemplo puede operar de acuerdo con las enseñanzas de la Publicación de Solicitud de Patente Internacional número WO2012155183 del presente solicitante.

La Figura 4 ilustra la forma típica de un potencial de acción compuesto provocado eléctricamente (ECAP) cuando comprende las contribuciones de los potenciales de acción de fibras reclutadas con propiedades similares. La forma y duración del potencial de acción compuesto mostrado en la Figura 4 es predecible porque es un resultado de las corrientes iónicas producidas por el conjunto de axones que generan potenciales de acción como respuesta a la estimulación. Los potenciales de acción generados entre un gran número de fibras se suman para formar un potencial de acción compuesto (CAP). El CAP es la suma de respuestas de un gran número de potenciales de acción de una sola fibra. El CAP registrado es el resultado de un gran número de fibras diferentes despolarizantes. La velocidad de propagación del potencial de acción sobre cada fibra está determinada en gran medida por el diámetro de esa fibra. El CAP generado a partir del disparo de un grupo de fibras similares se mide como un potencial de pico positivo P1, después un pico negativo N1, seguido de un segundo pico positivo P2. Esto es causado por la región de activación que pasa por el electrodo de registro cuando los potenciales de acción se propagan a lo largo de las fibras individuales. Una señal de CAP observada provocada eléctricamente a partir de fibras A β tendrá típicamente una amplitud máxima en el intervalo de microvoltios y una duración de 2-3 ms.

El perfil CAP adopta una forma típica y puede estar caracterizado por cualquier parámetro(s) adecuado de los cuales algunos se indican en la Figura 4. Dependiendo de la polaridad de la grabación, un perfil grabado normal puede adoptar una forma inversa a la mostrada en la Figura 4, es decir, que tiene dos picos negativos N1 y N2, y un pico positivo P1.

En casi todas las aplicaciones de neuromodulación, se desea una única clase de respuesta de fibra, pero los estímulos pueden reclutar potenciales de acción en otras clases de fibras que producen efectos secundarios no deseados. Además, la dificultad de registrar respuestas neuronales provocadas ha llevado a soluciones convencionales que usan indicadores proxy tales como observaciones de contracciones musculares, sin ningún conocimiento del reclutamiento real de tipo de fibra.

De acuerdo con la presente realización, el CAP provocado por un estímulo dado puede estar caracterizado por los parámetros de los puntos de inflexión en las curvas de la Figura 4, la Figura 8a o la Figura 8b, por ejemplo. Las posiciones y amplitudes de los picos se pueden utilizar solas o en combinación para generar una correlación entre ellas y el estado y gravedad de un trastorno del SNC. Se pueden utilizar otros datos electrofisiológicos para complementar los datos de ECAP. Por ejemplo, se pueden utilizar estudios de máscara-sonda para determinar el periodo refractario y el periodo refractario relativo. La medición de los periodos refractarios permite una estimación de la respuesta de frecuencia de las fibras que se estimulan. En particular, un periodo refractario más corto se correlaciona con una velocidad de conducción más alta, lo que permite una determinación de qué tipo(s) de fibra fue/fueron reclutados para dar lugar al ECAP observado, y puede proporcionar así una guía para establecer parámetros de frecuencia de estimulación. Todas estas propiedades neurofisiológicas se pueden utilizar para identificar los nervios estimulados y se pueden utilizar para guiar el establecimiento de objetivo del tipo de fibra y la selección de parámetros de estímulo.

Casi todos los nervios principales en la periferia son de naturaleza mixta, lo que significa que el nervio contiene fibras de diversos tipos y funciones que discurren juntas. Los nervios periféricos se agrupan en diversas etapas y forman los nervios espinales (tales como el nervio S3, que es el objetivo principal para SNS). Antes de unirse a la médula espinal, los nervios espinales se dividen en las raíces ventral y dorsal. En términos simplificados, las raíces ventrales contienen principalmente una variedad de fibras eferentes, y las raíces dorsales contienen principalmente una variedad de fibras aferentes. Los nervios mixtos pueden contener, por tanto, axones tanto aferentes como eferentes. Otro ejemplo de nervio mixto es el nervio vago (VN) que contiene fibras motoras, fibras simpáticas, fibras parasimpáticas y fibras sensoriales.

Los nervios mixtos son colecciones heterogéneas de fascículos, y se ha demostrado que los fascículos agrupan fibras nerviosas que sirven para funciones similares y comparten propiedades fisiológicas comunes. Esta separación de función se puede observar a partir de las raíces pequeñas que forman las raíces dorsal y ventral de cada nervio espinal. La Figura 5 es una representación esquemática de la separación funcional de fibras en las raíces ventrales de un nervio S2 humano en sección transversal. La raíz consiste en 2 raíces pequeñas. Surgen tres patrones de distribución nerviosa diferentes: el tipo somático (S) con fibras mielinizadas gruesas y grandes predominantes y ausencia de fibras parasimpáticas; el tipo vegetativo (V) con abundancia de fibras parasimpáticas; y el tipo mixto (M). Obsérvese la agregación topográfica de los fascículos de tipos vegetativos y somáticos. Los fascículos con predominancia de fibras parasimpáticas se concentran en la raíz derecha de cualquier raíz. En cambio, los fascículos puramente somáticos se encuentran en las raíces izquierdas. Parece que las fibras nerviosas no siguen simplemente una distribución aleatoria, sino más bien algún tipo de organización funcional.

La estimulación de cualquier subsección dada de un nervio mixto, por ejemplo, aplicando estímulos solo desde un lado del nervio a una amplitud que solo recluta fibras en fascículos proximales al electrodo de estímulo, activará por lo tanto una parte particular de fibras que sirven para una función distinta. La presente invención reconoce que establecer como objetivo las fibras apropiadas de un nervio mixto es de gran importancia para muchas aplicaciones de neuromodulación.

Sin embargo, tal establecimiento del objetivo es en esencia imposible desde un enfoque puramente anatómico, porque el curso de cada fascículo en un nervio mixto varía a lo largo del nervio. Los fascículos pueden cruzarse, fusionarse y dividirse. Un ejemplo de esto a partir del nervio mediano se da en la Figura 6, que es una reconstrucción tridimensional (3D) de fascículos del nervio mediano. La Figura 6a es un modelo 3D de un nervio mediano en una posición arbitraria, que muestra algunos patrones cambiantes de diferentes fascículos funcionales. El verde representa fascículos de los nervios motores, el amarillo representa fascículos de los nervios sensoriales y el púrpura representa fascículos de los nervios mixtos (sensoriales y motores). La Figura 6b es una vista parcial ampliada de la Figura 6a, mientras que la Figura 6c presenta una imagen en sección transversal.

La Figura 6 demuestra que el establecimiento del objetivo del tipo de fibra es difícil de abordar basándose únicamente en la anatomía porque un tipo de fibra deseado adopta posiciones significativamente variables dentro del nervio en diferentes partes del nervio. Además, existe variabilidad entre pacientes del contenido y disposición de los fascículos dentro de un nervio. Estos cambios se producen en escalas que son significativamente más pequeñas que un espaciado de electrodos de neuroestimulación típico, ya que las matrices de electrodos implantados típicas utilizan electrodos que tienen 3 mm de longitud, y están separados 4 mm entre sí, es decir, colocados en un paso de 7 mm. Sin embargo, en el espacio de 7 mm a lo largo del nervio mostrado en la Figura 6, cualquier fascículo nervioso dado podría tomar cualquiera o todas las posiciones dentro del haz haciendo imposible establecer como objetivo selectivamente a ese fascículo en base a orientaciones anatómicas circundantes. Utilizar de forma simplista electrodos más pequeños no resolvería estas incertidumbres.

Sin embargo, la presente invención reconoce que las fibras nerviosas pueden clasificarse en base a sus propiedades fisiológicas, tales como el estado de mielinización y el diámetro. Estas propiedades dan como resultado diferencias en las propiedades electrofisiológicas que permiten la clasificación de fibras nerviosas estimuladas a través de medidas de, entre otras, la velocidad de conducción de los potenciales de acción generados, su periodo refractario y sus curvas de intensidad-duración. Por ejemplo, existe una relación lineal entre el diámetro de una fibra mielinizada y la velocidad de conducción. Existe una gama de sistemas de clasificación del tipo de fibra nerviosa, sin embargo, independientemente de la nomenclatura o clasificación utilizada a lo largo de este documento, se debe entender que son las medidas de diferencias en las propiedades electrofisiológicas las que permiten la diferenciación de los tipos de fibra de acuerdo con la presente invención, independientemente de la nomenclatura.

La Figura 7 muestra las respuestas neuronales registradas del nervio vago cervical de un cerdo a partir de un electrodo de manguito de registro que estaba situado a aproximadamente 25 mm del electrodo de manguito de estimulación alrededor del mismo nervio, para varias corrientes.

Las Figuras 8a y 8b muestran respuestas electrofisiológicas obtenidas de los nervios sacros S3 de 2 pacientes humanos sometidos a terapia con SNS. Aunque los electrodos se colocaron usando la misma técnica quirúrgica para cada paciente humano, las respuestas observadas fueron marcadamente diferentes entre la Fig. 8a y la Fig. 8b. Las respuestas sacras de las Figuras 8a y 8b se obtuvieron mediante estimulación a partir de electrodos cilíndricos estándar activando por lo tanto preferiblemente las fibras en el lado del nervio que estaba más cerca del electrodo. Obsérvese que en las Figuras 8a y 8b los tres canales registrados indicados como CHn, se obtuvieron de electrodos consecutivos a lo largo del terminal con distancia creciente desde el electrodo de estímulo en el mismo terminal (6 mm, 12 mm y 18 mm desde el estímulo, respectivamente), de modo que las respuestas neuronales que se propagan como potenciales de acción a lo largo de un nervio se producen más tarde en el tiempo en los canales desde electrodos de registro más distales, mientras que las señales no propagantes no están espaciadas en el tiempo a través de los canales respectivos, permitiendo que la presente invención distinga respuestas neuronales de otra actividad electrofisiológica. Obsérvese también que en la Figura 8a se utilizó el electrodo 4 para la estimulación, de modo que CH3 estaba más cerca del sitio de estímulo y CH1 estaba más lejos del sitio de estímulo, en contraste con la Figura 8b en la que el electrodo 1 se utilizó para la estimulación de modo que CH2 estaba más cerca del sitio de estímulo y CH4 estaba más lejos del sitio de estímulo. Se observa que la amplitud de respuesta en la Figura 8b es decenas de

veces mayor que la de la Figura 8a, a pesar de un estímulo ligeramente menor. Tal variación es común en la práctica y puede atribuirse bien a diferencias en la posición de cada matriz de electrodos respectiva con respecto al nervio. Las respuestas de gran amplitud en la Figura 8b ilustran cuanto ahorro de energía se puede conseguir aplicando la presente invención para reducir el estímulo tanto como sea posible al nivel mínimo donde se logra el efecto terapéutico deseado, que también puede tener el beneficio adicional de evitar niveles de reclutamiento inapropiadamente altos que pueden ser dolorosos, perjudiciales o podrían causar efectos secundarios no deseados.

Por el contrario, las respuestas vagales de la Figura 7 se obtuvieron mediante estimulación de electrodos de manguito que rodean el nervio, de modo que todos los tipos de fibras se reclutaron basándose en sus umbrales independientemente de su ubicación alrededor de la circunferencia del nervio. Esta diferencia en el reclutamiento basado en la posición del fascículo nervioso explica la diferencia en las respuestas obtenidas de los nervios vago y sacro como se ve al comparar la Figura 7 por un lado con las Figuras 8a y 8b por otro lado.

En particular, en la Figura 7, a corrientes bajas solo se reclutan tipos de fibras más grandes y el ECAP observado presenta pocos picos. A medida que aumenta la corriente, se reclutan fibras más pequeñas y el ECAP resultante comienza a mostrar picos adicionales, además del aumento esperado en la amplitud del pico.

Por otra parte, en la Figura 8a observamos un ECAP A β en el marco temporal de alrededor de 1-2 ms, y una respuesta mioeléctrica. El ECAP en el intervalo de tiempo de alrededor de 1-2 ms puede identificarse específicamente como un ECAP de A β debido a la velocidad de conducción y a la distancia de cada electrodo de registro respectivo desde el sitio de estímulo. Además, la componente de señal observada en el intervalo de tiempo de alrededor de 4-10 ms se puede asociar específicamente con una respuesta de A α (ya sea a partir de activación directa o a través de un arco de reflejo por medio de, por ejemplo, activación de fibra Ia). Aunque la velocidad de conducción rápida de la respuesta A α significa que esta respuesta neuronal en sí está oscurecida en la parte muy temprana del registro (por ejemplo, en el periodo < 1 ms), la existencia de una respuesta A α puede sin embargo observarse debido a la existencia de la componente de señal no propagante observada en el intervalo de tiempo de alrededor de 4-10 ms, que es un campo eléctrico resultante de la activación muscular y que por lo tanto debe surgir debido a la activación de A α ya que este es el papel de las fibras A α . En la Figura 8b observamos fibras B (lo más probable eferentes parasimpáticas pregangliónicas) que dominan la respuesta, y de nuevo esta componente observada del registro puede identificarse específicamente como una respuesta de fibra B debido a la velocidad de conducción observada de la respuesta más allá de los tres electrodos de registro espaciados que se utilizan. Aunque por lo tanto es probable que sean fibras B, las respuestas también podrían proceder de fibras A δ , y de nuevo se debe observar que la nomenclatura utilizada no se considera limitante a la diferenciación del tipo de fibra permitida por la presente invención.

Los sistemas simpático y parasimpático desempeñan funciones complementarias en la modulación de la función visceral. Como regla del pulgar, las fibras parasimpáticas son responsables de la respuesta de "reposo o digestión", mientras que las fibras simpáticas son responsables de la respuesta de "lucha o vuelo". En el caso de la micción, por ejemplo, los nervios parasimpáticos excitan la vejiga y relajan la uretra, mientras que las fibras simpáticas inhiben el cuerpo de la vejiga y excitan la base de la vejiga y la uretra. En el caso de inervación de vejiga, las fibras simpáticas pregangliónicas salen de la médula espinal en las raíces ventrales en los segmentos lumbares rostrales, las fibras parasimpáticas pregangliónicas salen de la médula espinal a través de las raíces ventrales de los nervios sacros. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención reconoce que adoptar como objetivo selectivamente a estos tipos de fibras puede ser de utilidad en la terapia para la incontinencia, en contraste con enfoques anteriores de dirigirse a respuestas musculares remotas como un proxy para la terapia. Tales realizaciones de la invención pueden proporcionar, por tanto, técnicas para medir potenciales de acción compuestos provocados (ECAP) desde el nervio sacro para mejorar la SNS tanto adoptando como objetivo mejor los nervios apropiados como aplicando estimulación de bucle cerrado en implantes crónicos basándose en las observaciones de ECAP.

Más generalmente, otras realizaciones de la invención pueden aplicar un enfoque de establecimiento del objetivo similar a la neuromodulación sobre cualquier nervio mixto del cuerpo con el fin de proporcionar terapia para la disfunción asociada con cualquier nervio de este tipo. La Figura 9 ilustra una multiplicidad de tales vías eferentes simpáticas (roja) y parasimpáticas (azul), que forman parte de nervios mixtos sobre los que se puede aplicar el enfoque de la presente invención. Las líneas rojas interrumpidas indican ramificaciones postgangliónicas a los nervios craneal y espinal.

Obsérvese que la inervación parasimpática del corazón, laringe, esófago, estómago, hígado, páncreas, intestino y riñón se originan todos desde el 10^o nervio craneal, también denominado nervio vago. La inervación parasimpática del intestino, vejiga y genitales se origina a partir de los segmentos sacros de la médula espinal. Obsérvese que las partes superior e inferior del intestino grueso están inervadas desde diferentes partes, la parte superior del nervio vago, la parte inferior de los nervios sacros.

El nervio sacro es un nervio mixto que contiene el espectro completo de tipos y funciones de fibras. Contiene fibras C así como fibras mielinizadas que varían de neuronas motoras B (parasimpáticas) a A α y transporta tanto señales neuronales aferentes como eferentes. El nervio sacro no es homogéneo y está compuesto por raíces pequeñas, subdivididas además en fascículos, que conservan cierto grado de separación funcional de los tipos de fibra.

Las fibras nerviosas se clasifican por su función, así como por sus propiedades físicas (principalmente estado de mielinización y diámetro de la fibra). Es importante observar que esta separación de propiedades físicas y función no es absoluta, y las señales neuronales de una variedad de funciones son transportadas a través de fibras de propiedades similares (hay más funciones que clases de fibras). Como regla del pulgar, el diámetro de las fibras mielinizadas (en μm) está correlacionado con la velocidad de conducción (en m/s) en un factor de aproximadamente 6. Gracias a esta propiedad, es posible utilizar ECAP medido a partir de electrodos SNS para determinar la velocidad de conducción, y a su vez para determinar qué fibras están siendo reclutadas por el paradigma de estimulación. Esto puede mejorar la terapia a 2 niveles: el establecimiento del objetivo específico de etiología de los nervios apropiados, así como el control de retroalimentación de bucle cerrado para mantener una terapia estable y mejorar la eficacia.

Dado que los nervios sacros son nervios mixtos no homogéneos, la ubicación del terminal con respecto a las fibras nerviosas desempeña un gran papel en la determinación de qué tipos de fibras se activan por la SNS. Sin pretender estar limitados por la teoría, los registros de la respuesta electrofisiológica hechos a partir de electrodos SNS pueden diferenciar si se están activando eferentes musculares, aferentes sensoriales, aferentes y eferentes somáticas, fibras parasimpáticas o fibras C. Tanto las propiedades de ECAP como las propiedades de respuesta tardía se pueden utilizar para determinar qué fibras se activan por la estimulación.

Por ejemplo, en la Figura 8a, la presencia de una respuesta tardía no propagante indica la activación de eferentes A α (directa o indirectamente), y la presencia de una respuesta A β indica que se activan fibras sensoriales. En la Figura 8b, la presencia de una respuesta de fibra B puede indicar la activación de las fibras parasimpáticas. Debido a la naturaleza segmentada del nervio sacro (separación en fascículos en los que se agrupan haces de fibras con función similar), las respuestas observadas a partir de SNS no son homogéneas (véase la Figura 8). Además, la variabilidad entre pacientes en el plexo sacro probablemente conduce a variaciones en los tipos de fibra presentes en cada nervio sacro.

Independientemente del tipo de respuesta observada con la SNS, los cambios en la postura corporal del paciente, así como los mecanismos internos que producen un movimiento del electrodo con respecto al nervio, se reflejan en un cambio en la amplitud de la respuesta neuronal. La Figura 10a ilustra cambios en la amplitud de la respuesta de A β (ejemplo en la Figura 8a alrededor de 1-2 ms), designada con FAST en la Figura 10a. La Figura 10b ilustra cambios en la amplitud de la respuesta mioeléctrica (ejemplo en la Figura 8a alrededor de 4-10 ms), designada con LR en la Figura 10b. Estos datos se obtuvieron para un paciente sometido a un ensayo de SNS en la raíz del nervio sacro S3. El paciente se sentó al comienzo de la prueba de la Fig. 10, se quedó de pie a aproximadamente 300 segundos y se quedó de pie a aproximadamente 360 segundos. El aumento de amplitud de las respuestas neuronales, que se duplicó aproximadamente de estar sentado a estar de pie, se sintió como un aumento de la sensación de parestesia por parte del paciente. Se observó un aumento similar en la amplitud en la respuesta mioeléctrica.

La Figura 11a ilustra las mediciones de la curva de crecimiento de la respuesta A β neuronal del mismo paciente con SNS humano que la Fig. 10. La Figura 11b ilustra mediciones de la curva de crecimiento de respuesta mioeléctrica. La curva de crecimiento en el presente documento se refiere a medidas de amplitud de respuesta electrofisiológica como respuesta a intensidad de estímulo creciente. Cuando un registro de una respuesta electrofisiológica comprende múltiples componentes, tal como que comprende tanto un ECAP como una respuesta mioeléctrica, se pueden obtener curvas de crecimiento separadas de cada uno de tales componentes. Tanto la respuesta A β de la Fig. 11a como la respuesta mioeléctrica de la Fig. 11b muestran un comportamiento umbral, ya que para la aplicación de estímulos a niveles de corriente por debajo de un cierto umbral, no surge respuesta. El umbral en la Figura 11a por inspección aparece alrededor de 1,5 mA, mientras que el umbral en la Figura 11b por inspección aparece alrededor de 2 mA. Por encima del umbral respectivo, cada curva de crecimiento presenta una sección lineal en la que el aumento lineal de la corriente de estímulo conduce a un aumento aproximadamente lineal tanto en la respuesta A β neuronal como en la respuesta mioeléctrica. Se espera que ambas curvas se estabilicen a amplitudes de estímulo más altas a medida que se obtiene el máximo reclutamiento, sin embargo, estos valores de estímulo más altos no se aplicaron en este experimento ya que habrían sido dolorosos para el paciente. La Figura 11 ilustra así que las respuestas mioeléctrica y A β tienen, cada una, una parte lineal que puede ser explotada por separado o conjuntamente por un bucle de retroalimentación que opera dentro del rango lineal respectivo mostrado en la Figura 11.

La Fig. 11c ilustra los registros de un paciente humano tratado para incontinencia urinaria con estimulación del nervio sacro S3. Son visibles respuestas tardías claras en todos los canales de registro CH1, CH2 y CH4, durante el período de tiempo de alrededor de 3-10 ms, tanto a estimulación de 0,7 mA como a estimulación de 1,3 mA. Una respuesta rápida (ECAP) no es visible en estos registros ya que la anchura del pulso del estímulo oscurece el ECAP. La Figura 11d muestra la curva de crecimiento para la amplitud de respuesta tardía como respuesta a la amplitud de estímulo creciente, medida en cada electrodo de registro respectivo. Como se ve en la Fig. 11d, este es un ejemplo de una respuesta mioeléctrica de meseta. Tales registros permiten determinar un intervalo útil de estimulación, ya que no se produce ningún beneficio terapéutico por debajo del umbral, y no se reclutan fibras adicionales más allá de la meseta en la curva de crecimiento. La Figura 11e es un gráfico de una curva de crecimiento de meseta para una respuesta lenta que se cree que es una respuesta de fibra B. En la curva se indica la parte de la curva de crecimiento en la que el paciente comenzó a sentir la estimulación. En particular, este umbral de paciente estaba en la meseta de esta respuesta de fibra B, lo que significa que la respuesta de fibra B lenta observada en la Fig. 11e no estaba vinculada a la sensación, y que se reclutaba un primer tipo de fibra sin reclutar otros.

Algunas realizaciones pueden proporcionar además un establecimiento del objetivo de fibra escalonado, por lo que en una primera etapa de funcionamiento se monitoriza y mantiene un nivel de reclutamiento de un tipo de fibra deseado dentro de un intervalo deseado de la curva de las Figuras 11a, 11b u 11e, y en donde se adopta una segunda etapa de funcionamiento cuando se pierde el reclutamiento u observación del tipo de fibra deseado (como puede ser común con cambios posturales o migración de terminal), en la que, en cambio, se monitoriza y mantiene un reclutamiento de un tipo de fibra secundaria dentro de un intervalo deseado para garantizar un reclutamiento neuronal continuado en general incluso cuando el reclutamiento del tipo de fibra seleccionado en particular se vuelve intrazable. Una respuesta alternativa a una pérdida de reclutamiento u observación del tipo de fibra deseado puede ser desencadenar cualquier otro evento adecuado, tal como una señal de advertencia o un procedimiento de reprogramación automática. Adicionalmente, se pueden llevar a cabo pruebas de linealidad como respuesta a una pérdida de reclutamiento u observación del tipo de fibra deseado, por lo que la amplitud de estimulación es modificada para explorar si el reclutamiento responde linealmente; la ausencia de una respuesta lineal de reclutamiento a tales variaciones de amplitud de estímulo puede indicar una pérdida de eficacia terapéutica que se puede utilizar para desencadenar la reprogramación o una señal de advertencia o similar.

Como se ha indicado en relación con la Figura 8b, también es posible identificar el reclutamiento de, y selectivamente fijar como objetivo el reclutamiento de, fibras B del sistema nervioso autónomo. La respuesta mioeléctrica puede ser igualmente fijada como objetivo. La Figura 12 ilustra cambios en la amplitud de respuestas mioeléctricas observadas en un paciente humano con SNS a lo largo del tiempo (traza superior), junto con la variable de control asociada (traza inferior) a lo largo de un período de tiempo que cubre tanto los modos de bucle abierto como cerrado. La Fig. 12 ilustra así un control de bucle cerrado satisfactorio basado en una respuesta mioeléctrica.

Equipadas con estas ideas reveladoras, las realizaciones de la invención pueden proporcionar, por lo tanto, una orientación específica de la fibra a etiología en un nervio mixto. Por ejemplo, en el caso de SNS, en lugar de depender de enfoques anteriores que utilizan respuestas musculares sin conocimiento de tipos de fibra reclutados, se puede realizar el establecimiento del objetivo y la programación usando la invención. El establecimiento del objetivo específica de la fibra a etiología en un nervio mixto reconoce que en la mayoría de los casos cuando se estimula un nervio mixto, solo un subconjunto de fibras son relevantes para la afección que se está tratando por estimulación. La estimulación de todas las fibras del nervio mezclado conducirá inevitablemente a efectos secundarios no deseados o estimulación ineficaz.

En el sentido más amplio, estas realizaciones particulares optimizan la terapia de neuromodulación en un nervio mixto usando mediciones electrofisiológicas para fijar como objetivo selectivamente a un subconjunto de tipos de fibra en un nervio mixto. Esto consistirá en optimizar los parámetros de estímulo de manera que se obtengan las respuestas de los tipos de fibra deseados a la vez que se minimizan las respuestas de los tipos de fibra no deseados. En el caso ideal, solo las fibras deseadas serán activadas por el dispositivo, aunque en muchas realizaciones conseguir simplemente un establecimiento del objetivo preferencial del tipo(s) de fibra deseado y/o minimizar preferiblemente el reclutamiento de otros tipos de fibra puede no obstante proporcionar los beneficios de la presente invención.

En una realización, esta invención propone un dispositivo que puede estimular y registrar señales electrofisiológicas obtenidas de electrodos colocados cerca de un nervio mixto. La respuesta neuronal se puede analizar entonces para indicar la naturaleza de las fibras estimuladas. En un ejemplo, la respuesta electrofisiológica puede indicar la presencia o ausencia de fibras nerviosas específicas. En base al resultado terapéutico deseado, esta información se usa para optimizar la terapia. Por ejemplo, varios parámetros para administrar la terapia tales como, pero sin limitarse a, la forma de onda de estimulación y la posición de la derivación se pueden ajustar para reclutar los tipos de fibra deseados. En algunos casos, se pueden tratar simultáneamente varias causas, cada una de las cuales requiere la estimulación de un subconjunto diferente de fibras (tales como fibras B para incontinencia y fibras sensoriales para dolor pélvico, ambas ubicadas en el nervio sacro). En este caso, el método y el dispositivo utilizarán mediciones electrofisiológicas para optimizar continuamente el régimen de estimulación administrado, con el fin de provocar respuestas de las fibras deseadas a la vez que se minimizan las respuestas de fibras no deseadas.

En una realización, mostrada en la Figura 14, proponemos un método que consiste en 2 o más electrodos implantados cerca de un nervio mixto objetivo del que solo un subconjunto de fibras son objetivo de estímulo deseadas, y un dispositivo de unidad de control implantable capaz de registrar la respuesta electrofisiológica a la estimulación. Las poblaciones de fibras estimuladas se evalúan a través de la respuesta registrada y la colocación del electrodo, la selección del electrodo, así como los parámetros del estímulo (incluyendo, pero sin limitarse a, anchura de pulso, frecuencia del estímulo, forma de onda del estímulo, amplitud del estímulo) se optimizan de manera que los tipos de fibras deseados son objetivo preferiblemente. Adicionalmente, las respuestas registradas se pueden utilizar para optimizar los parámetros de estímulo con el fin de minimizar el consumo de energía. Siempre que se observen las respuestas deseadas, se deben utilizar los parámetros que requieren la menor energía para lograr esto. En un ensayo de SNS, se observó que las fibras B eran reclutadas completamente a una amplitud de estímulo que era solo alrededor de un cuarto de la amplitud que se utilizaba como se define en relación con el enfoque pasado del umbral de activación muscular. Esta observación indica que los beneficios terapéuticos proporcionados por el reclutamiento de fibras B podrían conseguirse en una fracción de la potencia de las técnicas de SNS actuales del estado de la técnica que funcionan a ciegas con respecto al tipo de fibra.

Las características de la respuesta neuronal (potencial de acción compuesto provocado, o ECAP) se usan para evaluar qué tipos de fibra se activan mediante el paradigma de estímulo. Sin estar limitados por la teoría, las características de ECAP que se pueden utilizar para evaluar el tipo de fibras estimuladas incluyen la velocidad de conducción (incluyendo latencia), características de intensidad-duración y el período refractario. Adicionalmente, las respuestas mioeléctricas (Respuestas Tardías (LR)) se pueden utilizar como una medida proxy para la activación eferente de Aα (directa o indirectamente) en base a su presencia y latencia.

Por ejemplo, en el caso de estimulación del nervio sacro, que se dirige a fibras parasimpáticas (fibras de tipo B ligeramente mielinizadas), los electrodos se colocan cerca del nervio sacro S3 como se muestra en la Figura 14. Se utiliza un primer electrodo para estimulación y se obtienen registros neuronales a partir de 1 o más electrodos de la misma matriz, cerca del nervio objetivo. La velocidad de conducción de las fibras estimuladas se obtiene a partir de los registros neuronales y de los electrodos se colocan de tal manera que la respuesta de las fibras B se maximice y se minimicen todas las demás respuestas. Además, los parámetros de estimulación se modifican de manera que las respuestas de fibra B se maximicen y todas las demás respuestas se minimicen.

En otras realizaciones, tales como las de las Figuras 13 y 15, se proporciona un dispositivo para optimizar el posicionamiento del terminal y la selección de parámetros de estímulo para la estimulación de un nervio mixto usando una pluralidad de electrodos con diferentes características. Esto utiliza más de 1 terminal colocado cerca del nervio objetivo. La selección de parámetros de estímulo se lleva a cabo entonces durante más de 1 terminal. En el caso de una multitud de afecciones, tales como vejiga hiperactiva (OAB) así como dolor pélvico, la selección de electrodos se realizará de modo que 1 o varios electrodos en uno o varios terminales maximicen la activación de la fibra B (para el alivio de OAB) y la activación de la fibra Aβ (para el alivio del dolor). Una vez más, se debe observar que la presente invención no está limitada por la teoría del mecanismo, ya que el establecimiento del objetivo del tipo de fibra se puede realizar con respecto a cualquier fibra adecuada que consiga un beneficio terapéutico independientemente del mecanismo de acción teórico.

En otras realizaciones, los nervios de un plexo se pueden estimular a su vez para determinar qué rama del plexo contiene las fibras deseadas utilizando registros de respuestas electrofisiológicas provocadas. La terapia se optimiza entonces en la mejor rama candidata del plexo.

Además, el registro de ECAP para un electrodo de estímulo dado no tiene que hacerse en el mismo terminal. El sitio de registro puede optimizarse (maximizando la amplitud de la señal) y puede elegirse cualquier electrodo cercano al nervio objetivo. Esto es útil ya que los fascículos en nervios mixtos no discurren paralelos dentro del nervio (como se muestra de forma sencilla por simplicidad ilustrativa en las Figuras 13 a 15, sino que se cruzan, se fusionan y se dividen como se muestra en la Figura 6.

Otra realización de este dispositivo consistirá en implantar electrodos de manguito en lugar de terminales epidurales, como se muestra en la Figura 16. Los electrodos de manguito consistirán en varios contactos distintos cada uno (en oposición a algunos electrodos de manguito que tienen un electrodo continuo que discurre a lo largo de todo el manguito), y los 2 o más electrodos de manguito pueden hacerse rotar y moverse hacia arriba y hacia abajo a lo largo del nervio mixto para encontrar una posición que optimice la estimulación discreta y el registro de fascículos separados. En una realización, la disposición de la Fig. 16 se puede utilizar para el establecimiento del objetivo espacial de un tipo de fibra seleccionado. Esto implica que el electrodo de manguito 1610 aplique un estímulo supramáximo alrededor de sustancialmente toda la circunferencia del nervio, con el fin de reclutar todas las fibras del nervio. El electrodo 1610 puede ser un electrodo no segmentado que se extiende continuamente alrededor del nervio o puede ser un electrodo segmentado con el estímulo siendo aplicado simultáneamente por todos los segmentos del electrodo 1610 para asegurar que todas las fibras son reclutadas. Las respuestas reclutadas resultantes del estímulo pueden entonces observarse en posiciones circunferenciales seleccionadas utilizando un segmento seleccionado (por ejemplo, el segmento 1622 de un electrodo de manguito segmentado 1620 (otros segmentos no mostrados para mayor claridad). La respuesta observada en el segmento 1622 en particular se puede analizar entonces para determinar un tipo de fibra dominante que es adyacente a ese segmento 1622. Este conocimiento se puede utilizar entonces para identificar qué tipo(s) de fibra son adyacentes a todos los segmentos de cada electrodo de manguito segmentado. A su vez, este conocimiento se puede utilizar para utilizar preferiblemente un segmento dado, tal como el segmento 1622, para administrar estimulación que reclutará preferiblemente el tipo de fibra que se sabe que es adyacente a ese segmento. Otras realizaciones pueden llegar al mismo conocimiento utilizando en su lugar el segmento 1622 para aplicar estímulos que están solo justo por encima de un umbral de estímulo y que por lo tanto solo reclutan fibras proximales al segmento 1622. Las respuestas pueden entonces observarse en el electrodo de manguito 1610 y analizarse para determinar el tipo de fibras que son reclutadas por el segmento 1622 y por tanto los tipos de fibras que son adyacentes a 1622. Se puede llevar a cabo un estudio sobre múltiples segmentos para determinar de este modo el tipo(s) de fibra adyacente a todos estos segmentos de electrodo, y la orientación espacial del tipo de fibra se puede aplicar entonces utilizando tal conocimiento como una tabla de búsqueda.

Adicionalmente, las respuestas se pueden utilizar para optimizar los parámetros de estímulo con el fin de minimizar el consumo de energía. Siempre que se observen las respuestas deseadas, se deben utilizar los parámetros que requieren la menor potencia para lograr esto.

Más genéricamente, se pueden utilizar diferentes formas de terminales, terminales de paleta, terminales percutáneos, electrodos de manguito, mientras se efectúa la el establecimiento del objetivo de tipo fibra de acuerdo con la presente invención.

5 En algunas realizaciones, el dispositivo está conectado externamente a los electrodos, en otras realizaciones, el dispositivo es completamente implantable. En algunas realizaciones, los electrodos pueden estar en un solo terminal, o múltiples terminales colocados en la proximidad del objetivo de estímulo, cada terminal puede contener una multitud de electrodos. En otras realizaciones, algunos electrodos pueden estar ubicados distalmente respecto del nervio objetivo para servir como electrodo de referencia para el electrodo de medición o retorno para la estimulación. En el caso en el que el dispositivo sea un sistema totalmente implantable, el cuerpo del implante se puede utilizar como un electrodo.

10 En algunas realizaciones, los terminales pueden ser epidurales, similares a los utilizados en la estimulación del nervio sacro o en la estimulación de la médula espinal. En otras realizaciones, los terminales pueden ser terminales de paleta, o electrodos de manguito. En algunas realizaciones, los electrodos pueden estar segmentados adicionalmente. En un ejemplo, un electrodo de manguito puede ser en algunos casos un electrodo de anillo que rodea el nervio, y en algunos casos puede ser un anillo segmentado por lo que partes eléctricamente distintas del electrodo de manguito adoptan distintas posiciones alrededor de la circunferencia del nervio, permitiendo que posiciones circunferenciales distintas alrededor del nervio sean selectivamente dirigidas al estimular desde un segmento seleccionado o a ser observadas selectivamente al registrar desde un segmento seleccionado. En un ejemplo, un terminal epidural puede tener contactos de electrodo circulares, en otros ejemplos los contactos pueden estar segmentados.

15 En algunas realizaciones, la estimulación y el registro se realizan en los mismos electrodos, en otras realizaciones, la estimulación y el registro se realizan en electrodos distintos ya sea en el mismo terminal de electrodo o matriz de electrodos, o en un terminal o matriz de electrodos diferente. En algunas realizaciones, algunos electrodos implantados cerca del objetivo abarcan un área lo suficientemente pequeña como para evitar la fusión o ramificación de tramos de fibra dentro del nervio. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los electrodos implantados cerca del nervio sacro pueden abarcar una distancia de menos de 5 centímetros, preferiblemente menos de 2 centímetros.

20 En algunas realizaciones, el dispositivo externo se puede utilizar para analizar la respuesta neuronal durante la inserción de terminal. El dispositivo externo se puede utilizar para administrar pulsos de estimulación a un nervio objetivo en un paciente. El dispositivo externo puede incluir una unidad de control, un módulo de visualización y un módulo de estimulación. La unidad de estimulación está configurada para suministrar pulsos de estimulación a un nervio deseado y analizar la respuesta neuronal generada. A continuación, la unidad de control se adapta para analizar la respuesta neuronal y diferenciar los nervios reclutados en base a uno o más parámetros. La unidad de control está configurada para transmitir información para mostrar el reclutamiento neuronal en uno o más modos. En un primer modo, el reclutamiento neuronal se muestra en forma de una colección de formas de onda de ECAP y formas de onda mioeléctricas. En un segundo modo, el reclutamiento neuronal se muestra como formas de onda que están marcadas con los tipos de fibra correspondientes. En un tercer modo, el reclutamiento neuronal se muestra como formas de onda con particiones de temporización para indicar los tipos de fibra que fueron reclutados. En un cuarto modo, el reclutamiento neuronal se muestra junto con características de las fibras tales como la velocidad de conducción, etc.

25 En algunas realizaciones, el dispositivo externo está adaptado para operar uno o más electrodos. El dispositivo externo está adaptado para suministrar pulsos a través de terminales de paleta, terminales cilíndricos y electrodos de manguito. Además, el dispositivo externo está configurado para funcionar en cualquier combinación de los electrodos mencionados anteriormente.

Dispositivo implantable: En algunas realizaciones, el dispositivo implantable está configurado para realizar todas las funciones como el dispositivo externo excepto que la de estar implantado dentro del cuerpo del paciente.

30 En algunas realizaciones, las respuestas electrofisiológicas provocadas por la estimulación pueden mostrarse en tiempo real. En algunas realizaciones, estas respuestas pueden procesarse adicionalmente para aumentar la relación señal a ruido. Por ejemplo, se puede utilizar el promedio para disminuir el ruido aleatorio encontrado en cada respuesta individual, y se pueden utilizar algoritmos de ajuste y eliminación para disminuir el componente artefacto en la señal. Estas señales se pueden utilizar para reconocer la activación de un determinado tipo de fibra o ciertos tipos de fibra. Los parámetros de estímulo pueden modificarse entonces tanto por prueba como por error, exploración por fuerza bruta o cualquier técnica de búsqueda adecuada del espacio de parámetros de estímulo, para optimizar la activación de fibra de los subconjuntos deseados de fibras tal como se indica mediante las respuestas presentadas.

35 En algunas realizaciones, los ejes del gráfico de respuesta electrofisiológica pueden marcarse para facilitar la interpretación de las respuestas. Por ejemplo, basándose en las configuraciones de estímulo y electrodo de registro, los ejes del gráfico de respuesta se pueden marcar para indicar los tiempos en los que debería registrarse la respuesta de un tipo de fibra dado si está presente.

En algunas realizaciones, las respuestas neuronales se pueden marcar y/o etiquetar para ayudar a identificar los tipos de fibra que son reclutados por la estimulación. Por ejemplo, los picos de la respuesta se pueden etiquetar con sus parámetros de tiempo y amplitud.

En algunas realizaciones, se puede utilizar un cambio en la morfología de la respuesta con parámetros de estímulo variables para identificar contribuciones de tipo de fibra en un ECAP en el que los picos están mal definidos. En un ejemplo, la corriente es elevada lentamente y la forma del ECAP se observa o procesa automáticamente. Inicialmente, las fibras más grandes responderán a estímulos externos en primer lugar, un cambio en la morfología de ECAP a amplitudes más altas podría indicar el reclutamiento de un segundo tipo de fibra más lento. En otro ejemplo, la frecuencia de la estimulación puede aumentarse a un nivel apropiado, y las respuestas pueden observarse a lo largo del tiempo. Las fibras pequeñas se fatigarán primero, las fibras más grandes durarán. El cambio en la morfología a lo largo del tiempo se puede utilizar para determinar qué parte del ECAP está asociada con qué tipo de fibra. Además, una disminución en la amplitud de la respuesta mioeléctrica a una frecuencia de estímulo creciente podría deberse a fatiga muscular o depresión del reflejo H. Estas propiedades y otras se pueden utilizar para determinar los tipos de fibra que se estimulan.

En algunas realizaciones, el procesamiento se puede realizar en las respuestas neuronales registradas para mostrar una estimación de la velocidad de conducción de los diferentes elementos del registro de la respuesta electrofisiológica.

En algunas realizaciones, el registro(es) de la respuesta electrofisiológica puede ser procesado de manera que se muestre una estimación del número de fibras de cada tipo que es reclutado. La estimación podría en algunos casos dar una proporción de tipos de fibra o una estimación absoluta del número de fibras que se están activando.

En algunas realizaciones, la estimulación se puede realizar de manera que se aproxime a un reclutamiento neuronal constante adaptando los parámetros de estímulo automáticamente en una disposición de retroalimentación con el fin de acercarse a una respuesta electrofisiológica objetivo. En un ejemplo, las fibras B son objetivo preferiblemente en un nervio mixto. Después de seleccionar los electrodos de estímulo y los parámetros que optimizan el reclutamiento de fibras B, la corriente (u otro parámetro) podría ajustarse automáticamente para mantener una amplitud de respuesta constante. En otro ejemplo, la respuesta tardía se puede utilizar como una medida proxy para la activación de la fibra motora, el estímulo se puede ajustar automáticamente para mantener una amplitud de respuesta tardía constante.

La amplitud de la respuesta electrofisiológica o una parte de la misma podría realizarse evaluando amplitudes de pico, amplitudes de pico-pico, el área bajo la curva, una convolución con un filtro, o mediante cualquier otro método.

En algunas realizaciones, un dispositivo implantable se puede configurar para establecer estimulación de bucle cerrado en un tipo de fibra objetivo. Por ejemplo, el bucle de retroalimentación se puede establecer en la respuesta neuronal de las fibras B en un nervio mixto. Los métodos descritos en la presente memoria permiten que el dispositivo implantable establezca un bucle de retroalimentación en la respuesta neuronal de ciertos tipos de fibra. Dado que el dispositivo implantable está configurado para determinar los tipos de fibra en base a la respuesta neuronal, el dispositivo implantable puede mantener la estimulación de bucle cerrado en base a la respuesta del tipo de fibra objetivo. El dispositivo implantable puede mantener la estimulación de bucle cerrado en al menos uno o más de los tipos de fibras que incluyen, pero no se limitan a, fibras A α , A β , A δ , B y C. En algunos casos, la estimulación de bucle cerrado se puede mantener en la respuesta mioeléctrica provocada por la estimulación. Si la respuesta deseada no es observable, se puede utilizar otra respuesta como una medida proxy para establecer y mantener la estimulación de bucle cerrado.

En algunas realizaciones, el reclutamiento neuronal se puede monitorizar automáticamente para grandes variaciones que podrían ser indicativas de, por ejemplo, migración del terminal. En un ejemplo, el dispositivo podría probar un cambio en la posición del electrodo que conduciría a la pérdida de eficacia variando la amplitud de corriente en un pequeño grado y monitorizando el perfil de respuesta. Si no se observa ningún cambio con variaciones en la amplitud del estímulo, se envía una señal de advertencia al usuario, o se detiene la estimulación u otra acción adecuada.

En algunas realizaciones adicionales, el dispositivo implantable se puede configurar para comprobar los tipos de fibra que son reclutados por los pulsos de estimulación. Esta característica se puede utilizar para garantizar que los tipos de fibra deseados son reclutados para la mayoría de la duración del estímulo. En algunos casos, cuando el dispositivo implantable no detecta la respuesta de un tipo de fibra durante un tiempo que supera un umbral, el dispositivo implantable puede activar una alerta al paciente de que ya no se recluta el tipo de fibra deseado. En tal caso, el médico puede considerar las posibles causas y tomar medidas correctivas. En otras realizaciones, se pueden activar acciones alternativas en tal evento, tal como la reconfiguración automática del paradigma de estímulo. Tales funciones pueden ser llevadas a cabo alternativamente por un dispositivo externo tal como un dispositivo programador del personal clínico.

En algunas realizaciones, se puede utilizar la monitorización continua tanto para mantener un reclutamiento neuronal casi constante, como para advertir de un cambio sustancial en la colocación del terminal o en las propiedades del nervio. Realizaciones adicionales pueden proporcionar la prueba de la integridad del bucle de retroalimentación antes de aplicar el siguiente pulso de estimulación correctiva. Esto podría hacerse asegurando que si se aumenta la corriente, la respuesta también aumenta. Esto impediría que el bucle diverja cuando se pierde la señal (como puede ocurrir cuando se pierde la señal cuando se cambia de posición, o cuando se aplica el cargador u otra fuente de interferencias).

En algunas realizaciones, el método y el dispositivo se pueden aplicar a la estimulación del nervio vago, estimulación de la raíz dorsal, estimulación del nervio sacro o estimulación de la raíz ventral. En algunas realizaciones, el método y el dispositivo se pueden utilizar en más de una ubicación, simultáneamente o en tándem. Por ejemplo, el dispositivo se podría utilizar en el nervio sacro y en las raíces ventrales torácica inferior o lumbar superior que inervan la vejiga y el intestino. Sin estar limitado por la teoría, se propone que dicho dispositivo pueda estimular tanto el sistema nervioso simpático como el parasimpático en ubicaciones específicas para el control de la vejiga y del intestino. La estimulación de las raíces ventrales de la médula espinal y/o del nervio vago, y/o del nervio sacro puede conducir a realizaciones similares en las que el objetivo es diferente de la vejiga y el intestino, tal como uno cualquiera o más del corazón, laringe, tráquea, bronquios, esófago, estómago, hígado, páncreas, intestino delgado, bazo, intestino grueso, riñón u órganos sexuales. Por ejemplo, la estimulación simpática y parasimpática del hígado se podría conseguir estimulando las fibras simpáticas en las secciones torácicas T5-T12 y las fibras parasimpáticas que se originan en el nervio vago. La estimulación del nervio vago se puede mejorar mediante algunas realizaciones de la presente invención, lo que puede evitar selectivamente la estimulación de tipos de fibras que, en soluciones anteriores, provocan fatiga de la garganta, músculos de deglución, cuerdas vocales y similares, que, en soluciones anteriores, se reclutan innecesariamente. Obsérvese también que las lesiones parciales de la médula espinal pueden curarse mejor teniendo como objetivo fibras específicas.

En otras realizaciones, el módulo de programación y visualización no tiene que ser parte del dispositivo implantado. En tales realizaciones, el propio estimulador implantado solo ejecuta el programa que se estableció por el módulo de control, y las respuestas se observan en tiempo real o más tarde solo en un programador externo, y no en el dispositivo implantado.

Por lo tanto, lo anterior revela una gran variabilidad entre pacientes en el reclutamiento de tipo de fibra y efectos significativos relacionados con la postura en el número de fibras reclutadas. Además, hubo una clara distinción entre el tipo de fibra reclutada y el resultado del ensayo. Estos resultados primero en humanos muestran que los registros de una respuesta electrofisiológica se pueden utilizar para identificar el tipo de fibras reclutadas por la terapia con SNS y que el tipo de fibra se puede correlacionar con la eficacia terapéutica. Estos resultados pusieron de manifiesto la forma de mejorar el establecimiento del objetivo, así como la SNS de bucle cerrado, que tiene el potencial de mejorar en gran medida la terapia.

En particular, el establecimiento del objetivo de fibra de la presente invención permitió a algunos sujetos conseguir una terapia eficaz a niveles de estimulación que eran órdenes de magnitud menores que un umbral de respuesta muscular o umbral de respuesta sensorial que convencionalmente se habría utilizado para establecer un nivel de estimulación. Esto conduciría a un aumento de muchos múltiplos en la vida útil de la batería.

Las realizaciones que llevan a cabo el establecimiento del objetivo del tipo de fibra de manera continua para controlar un proceso de retroalimentación tienen la ventaja adicional de responder al movimiento de avance con respecto al nervio, como ocurre con los cambios de postura, toses, estornudos y similares. A diferencia de los enfoques convencionales que fijan la estimulación en un único nivel alto, el uso de retroalimentación basada en mediciones electrofisiológicas permite revisar constantemente la estimulación para garantizar que el tipo de fibra deseado continúa siendo reclutado refinando adecuadamente los parámetros de estimulación de manera continua. Se pueden obtener beneficios similares incluso en realizaciones más simples que simplemente detectan una pérdida de reclutamiento del tipo de fibra deseado y generar una alerta al usuario para, por ejemplo, buscar asistencia clínica. Alternativamente, la modificación automática del paradigma de estímulo se podría llevar a cabo en algunas realizaciones en el caso de que el paradigma de estímulo determinado no reclutara los tipos de fibra deseados.

Se debe entender que los tipos de fibras nombrados en los ejemplos se basan en la comprensión actual y no se deben considerar limitantes en la aplicación de la presente invención.

La funcionalidad electrónica descrita se puede implementar mediante componentes discretos montados en una placa de circuito impreso, y/o mediante una combinación de circuitos integrados, y/o mediante un circuito integrado de aplicación específica (ASIC).

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de neuroestimulación (100) que comprende:

una matriz de electrodos implantable (150) configurada para ser implantada próxima a un nervio mixto que comprende una pluralidad de tipos de fibras nerviosas, comprendiendo la matriz de electrodos implantable una pluralidad de electrodos; y

una unidad de control (116) configurada para suministrar un estímulo eléctrico desde al menos un electrodo de estímulo nominal (2, 4) de la matriz de electrodos implantable (150), siendo suministrado el estímulo eléctrico de acuerdo con un conjunto de parámetros de estímulo; estando configurada además la unidad de control (116) para obtener desde al menos un electrodo de registro nominal (6, 8) de la matriz de electrodos implantable (150) un registro de una respuesta electrofisiológica provocada por el estímulo eléctrico; estando configurada además la unidad de control (116) para analizar el registro evaluando una o más características seleccionadas del registro; estando configurada además la unidad de control (116) para identificar a partir de las características seleccionadas observadas un nivel de reclutamiento de al menos un primer tipo de fibra reclutado por el estímulo eléctrico, y estando configurada además la unidad de control (116) para refinar los parámetros de estímulo, de manera que efectúe el reclutamiento selectivo de uno o más tipos de fibra con respecto a otros tipos de fibra del nervio mixto

caracterizado por

una o varias características seleccionadas que comprenden la propagación o la no propagación de la respuesta electrofisiológica observada en el al menos un electrodo de registro nominal (6, 8).

2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la unidad de control está configurada además para refinar los parámetros de estímulo de una manera que efectúe el reclutamiento selectivo de al menos un tipo de fibra deseado mientras que efectúe además el no reclutamiento selectivo o el reclutamiento disminuido de al menos un tipo de fibra no deseado.

3. El dispositivo de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde la unidad de control está configurada además para refinar los parámetros de estímulo que comprenden uno o más de: colocación intraoperativa del electrodo; selección intraoperativa del tipo de matriz de electrodos, incluyendo selección de matriz de terminal, paleta o manguito; frecuencia de estímulo; amplitud de estímulo; forma de onda de estímulo; anchura de pulso de estímulo; selección de electrodo(s) de estímulo, fase de estímulo; polaridad de estímulo, tamaño del electrodo de estímulo y forma del electrodo de estímulo.

4. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la una o más características seleccionadas del registro a partir del cual se identifica el nivel de reclutamiento por el estímulo eléctrico del uno o más tipos de fibras comprenden además uno o más de: uno o más puntos de inflexión de la respuesta electrofisiológica; una o más posiciones de pico de la respuesta electrofisiológica; una o más amplitudes de pico de la respuesta electrofisiológica; velocidad de propagación de la respuesta electrofisiológica; duración de la respuesta electrofisiológica; período refractario; características de la curva de intensidad-duración que incluyen cronaxia o reobase; características de la curva de crecimiento que incluyen umbral y pendiente; número de picos de la respuesta electrofisiológica con corriente de estímulo creciente; presencia, amplitud y/o latencia de una respuesta tardía, propiedades de respuesta de la respuesta electrofisiológica a frecuencias de estímulo variables, cruces de cero de la respuesta electrofisiológica, una anchura de lóbulos de la respuesta electrofisiológica.

5. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la una o más características seleccionadas comprenden además velocidad de conducción, y en donde la unidad de control está configurada además para determinar el tipo de fibra reclutada a partir de la relación conocida entre el diámetro de una fibra mielinizada y la velocidad de conducción.

6. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la una o más características seleccionadas comprenden además velocidad de conducción, y en donde la unidad de control está configurada además para medir la velocidad de conducción determinando un tiempo de propagación desde el al menos un electrodo de estímulo nominal hasta un único electrodo de registro nominal a una distancia conocida desde el al menos un electrodo de estímulo nominal.

7. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la una o más características seleccionadas comprenden además velocidad de conducción, y en donde la unidad de control está configurada además para medir la velocidad de conducción observando una respuesta neuronal en un primer electrodo de registro nominal y en un segundo electrodo de registro nominal, y determinando el tiempo de propagación entre el primer y el segundo electrodo de registro nominal.

8. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la unidad de control está configurada además para determinar la una o más características seleccionadas mediante la evaluación de registros de la respuesta

electrofisiológica obtenida de dos o más electrodos de registro nominales separados, observando una única respuesta electrofisiológica.

- 5 9. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la unidad de control está configurada además para evaluar la propagación o no propagación de la respuesta electrofisiológica de una característica no propagante del registro, que surge de la activación de fibras motoras que provocan la activación muscular de campo lejano.
10. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la unidad de control está configurada además para tomar la una o más características seleccionadas como indicadoras de la activación de fibras A α o fibras la cuando comprende al menos uno de: una respuesta que surge menos de 1 ms después del estímulo, y una respuesta que tiene una velocidad de conducción en el intervalo de 80-120 m/s.
- 10 11. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la unidad de control está configurada además para evaluar más de una característica seleccionada del registro de la respuesta electrofisiológica con el fin de determinar un nivel de reclutamiento de cada uno de dos o más tipos de fibras reclutadas por el estímulo eléctrico.

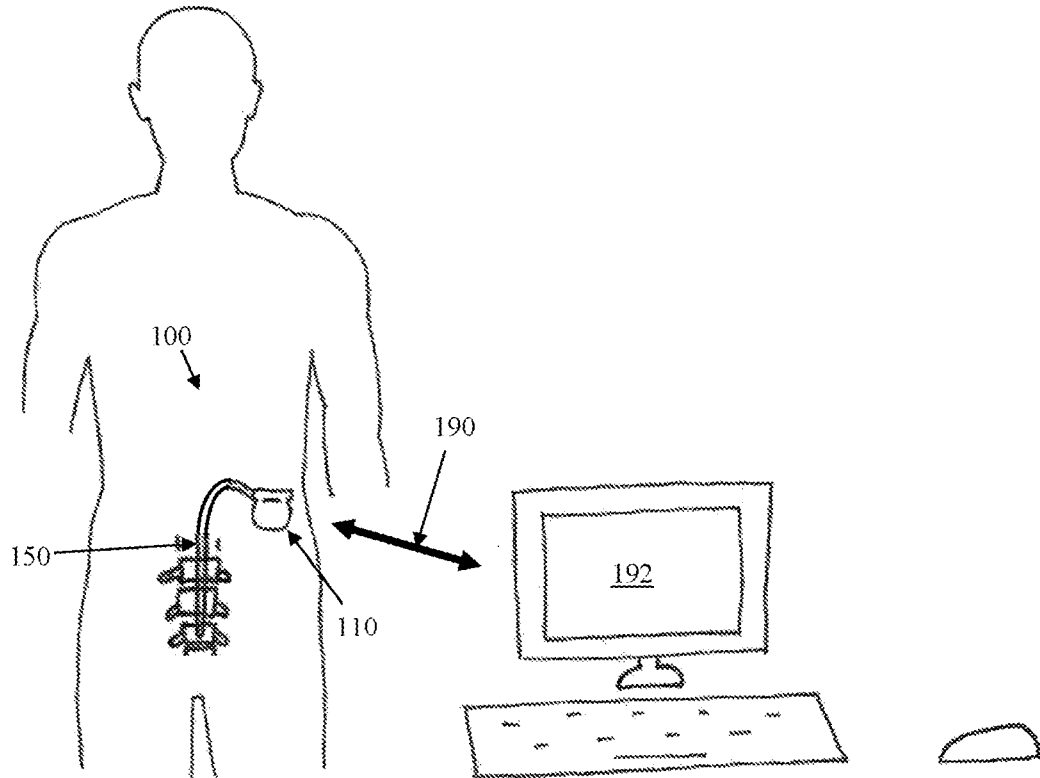


Figura 1

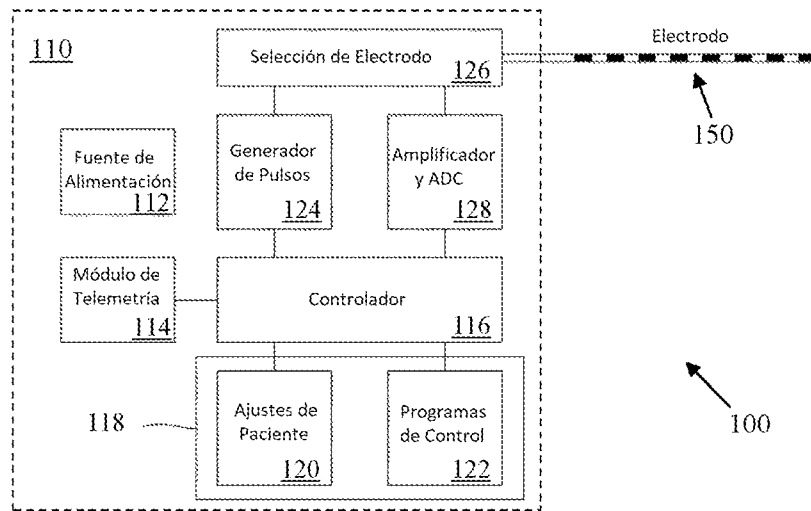


Figura 2

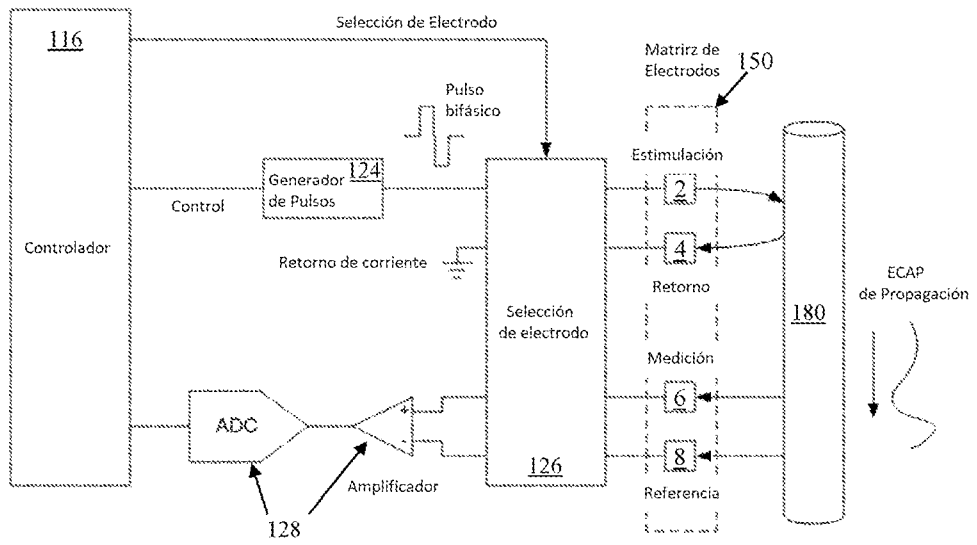


Figura 3

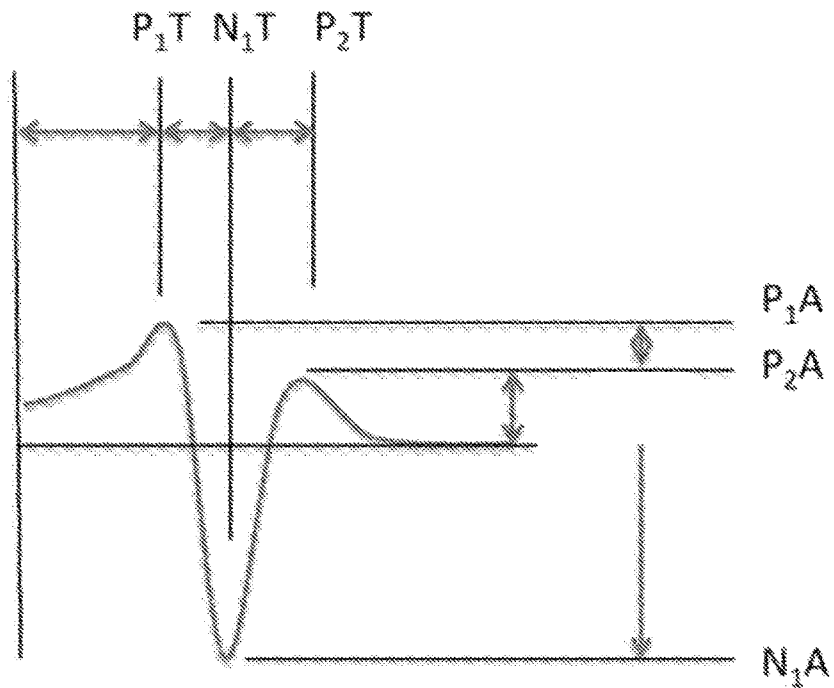


Figura 4

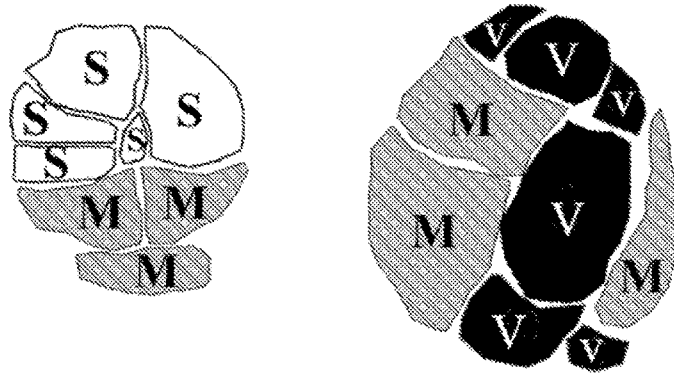


Figura 5

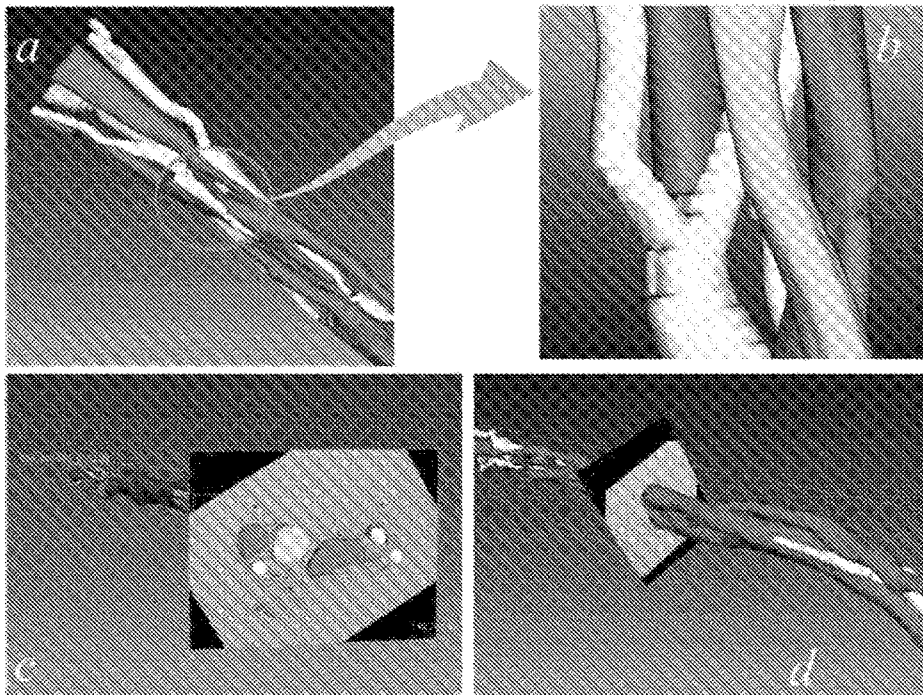


Figura 6

Respuesta neuronal de un electrodo de manguito alejado 25 mm del electrodo de manguito de estimulación en un nervio vago cervical de cerdo

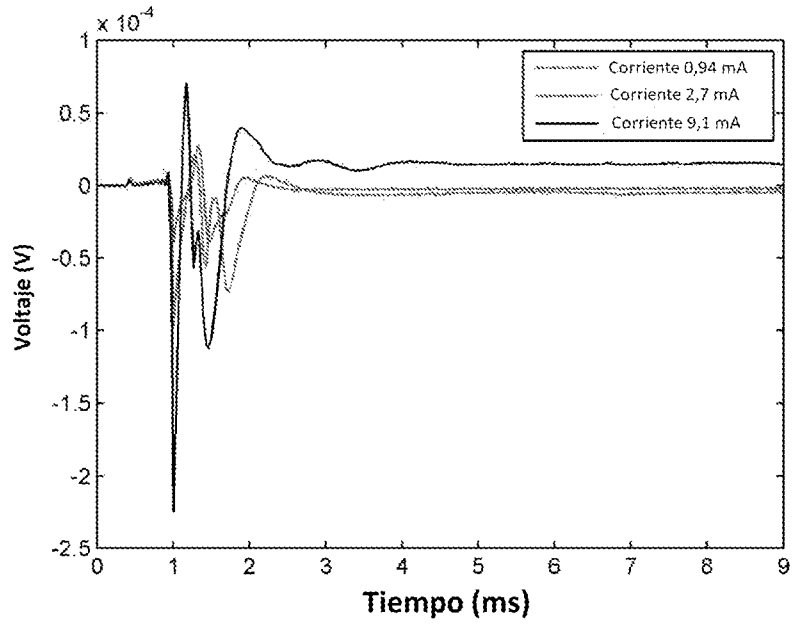


Figura 7

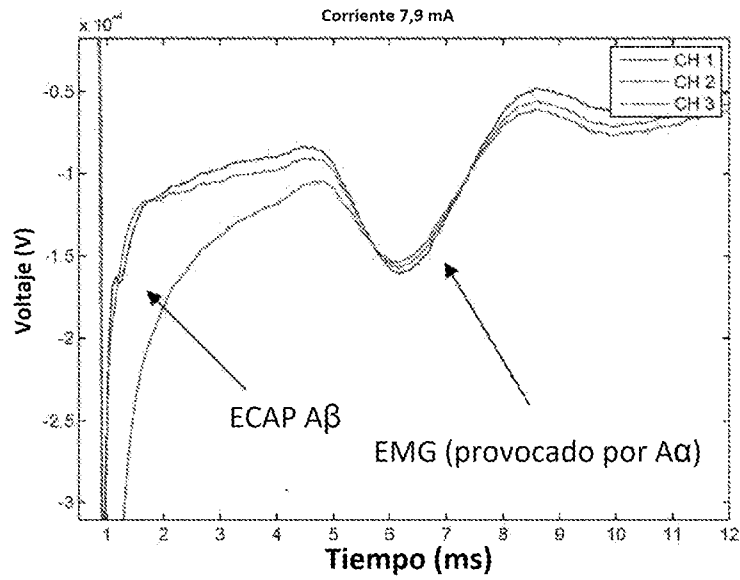


Figura 8a

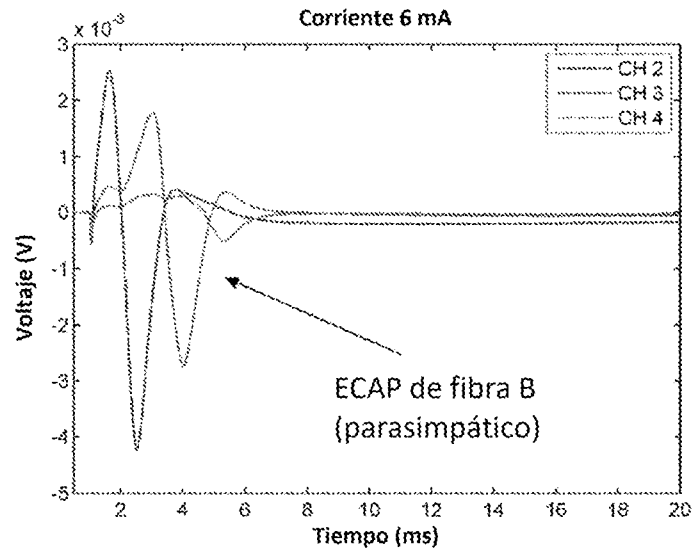


Figura 8b

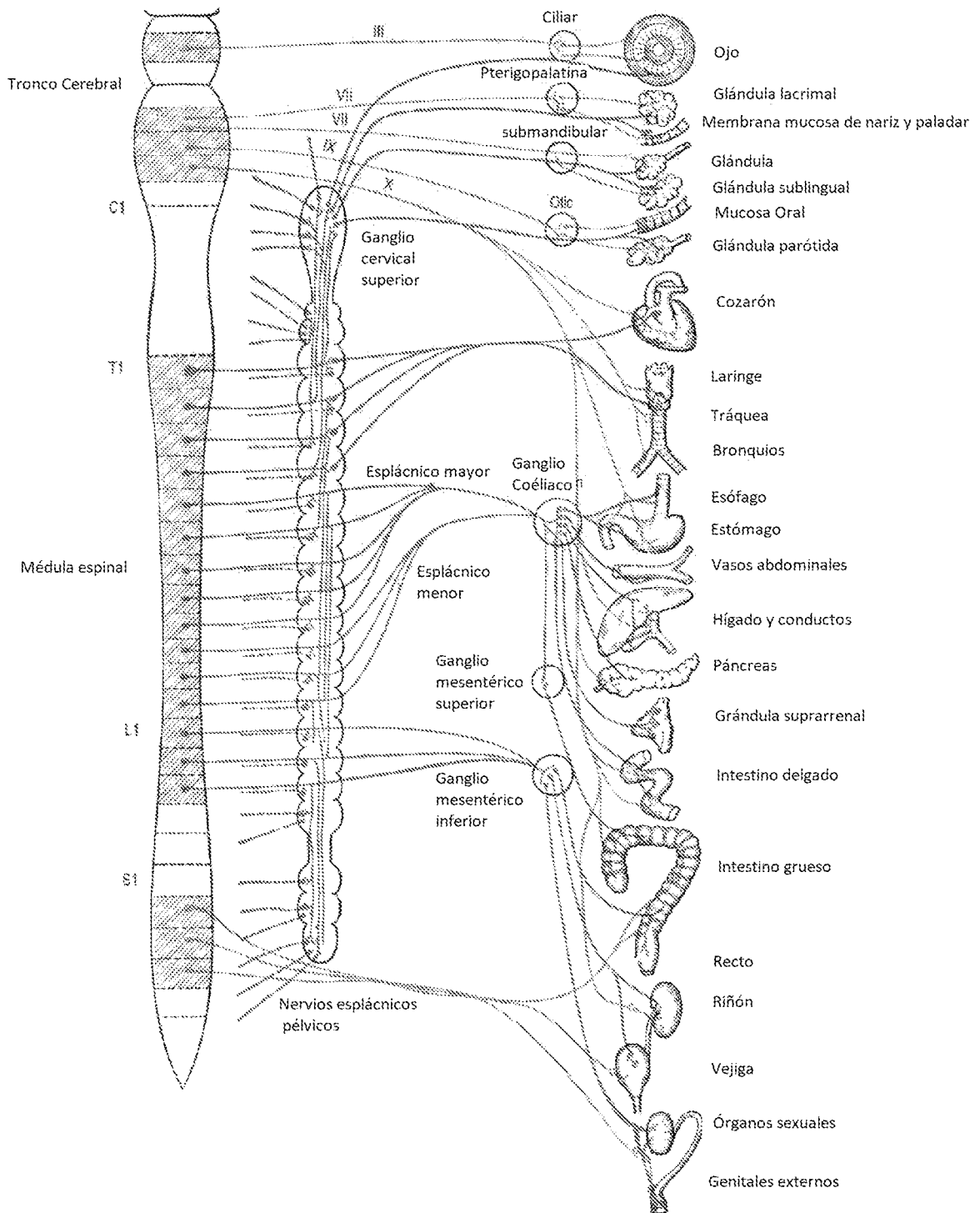


Figura 9

Corte (ms) - FR: [1,53 a 1,9] 3,87 mA 10 PROMEDIOS POR PUNTO

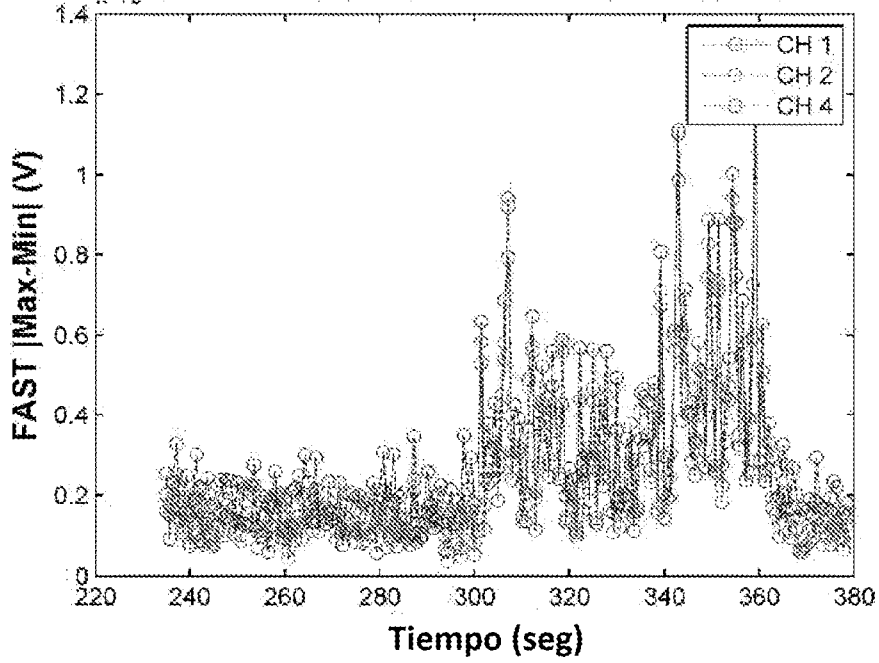


Figura 10a

Corte (ms) - LR: [4,2 a 6,2]

3,87 mA 10 PROMEDIOS POR PUNTO

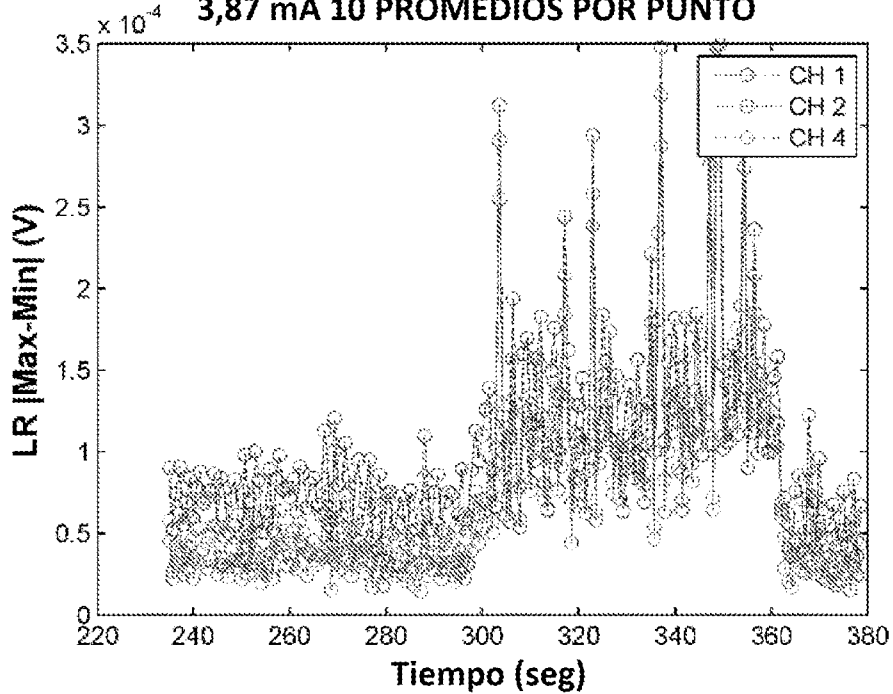


Figura 10b

Figura 11a

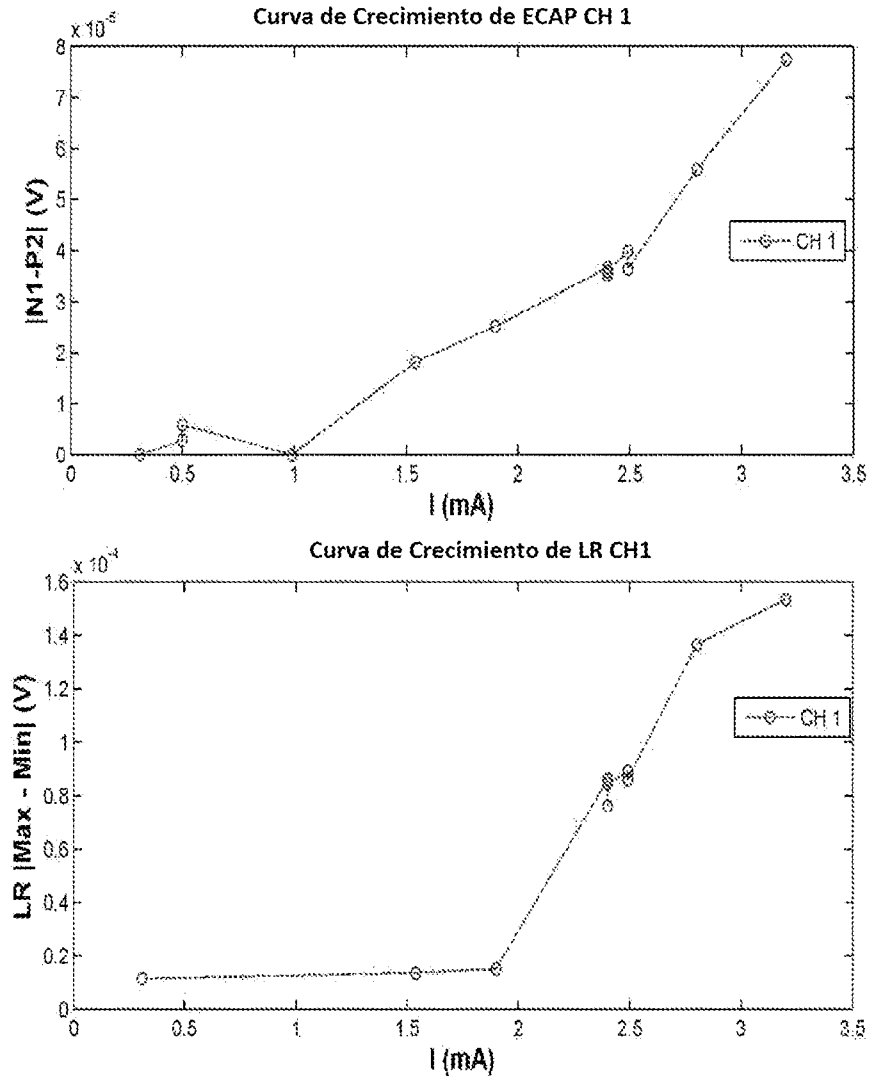


Figura 11b

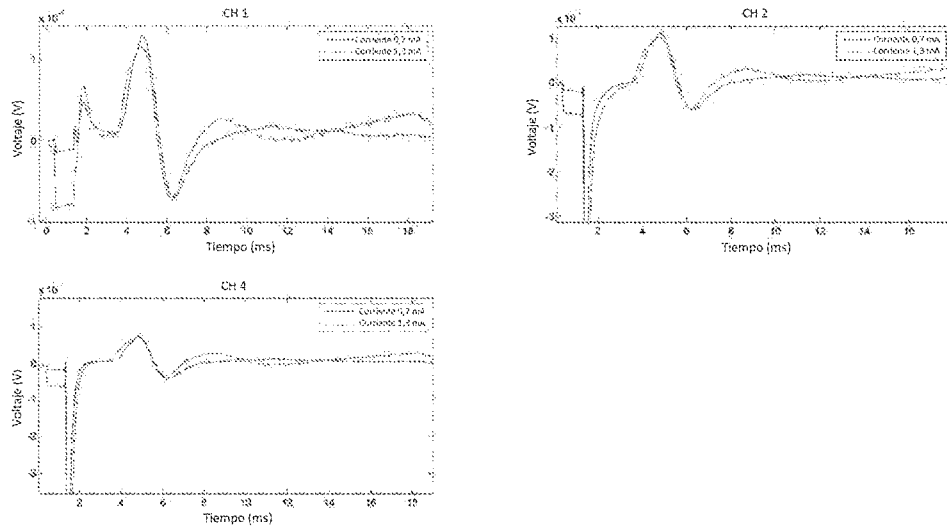


Figura 11c

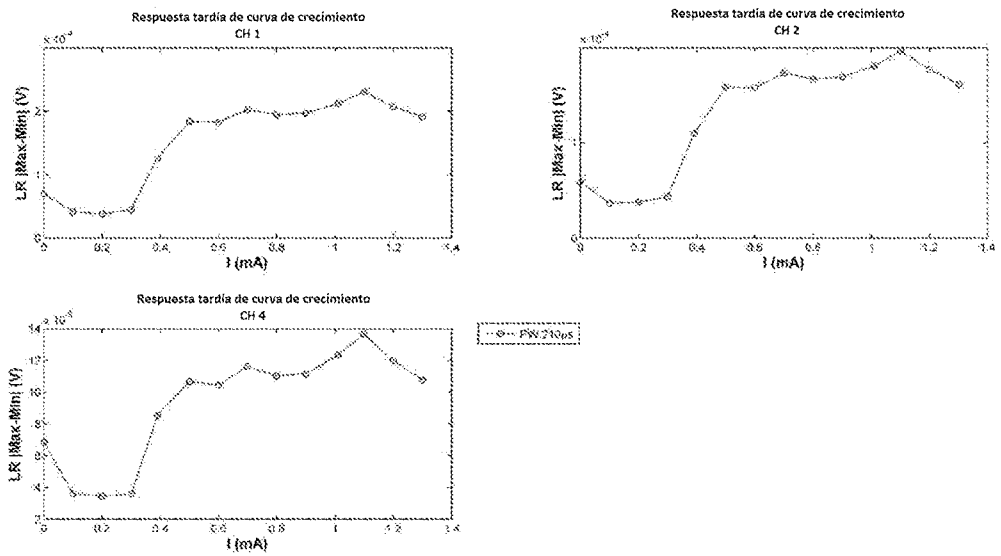


Figura 11d

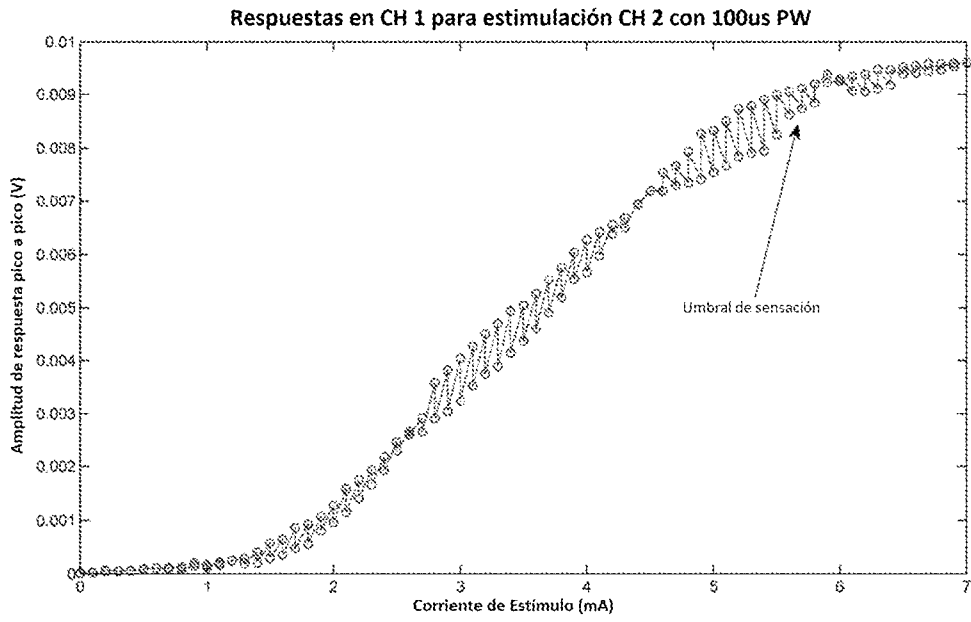


Figura 11e

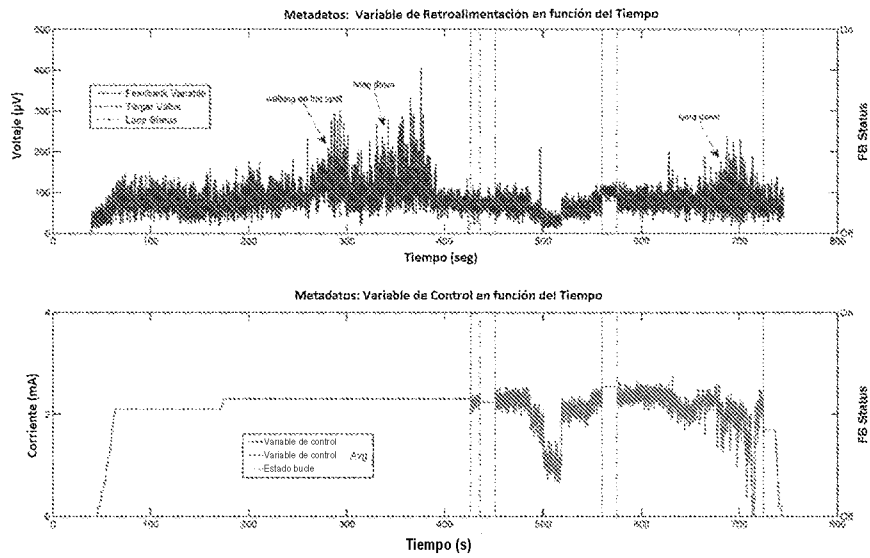


Figura 12

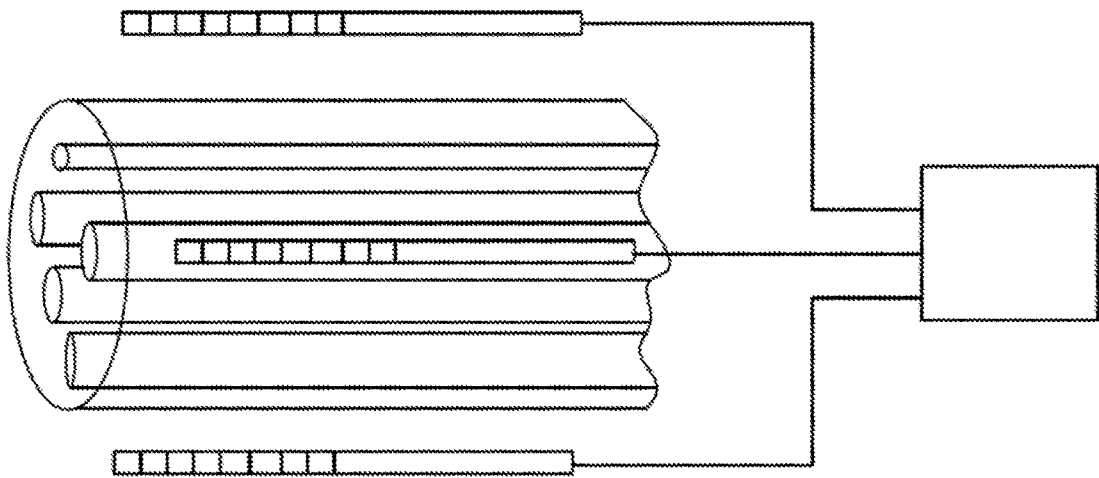


Figura 13

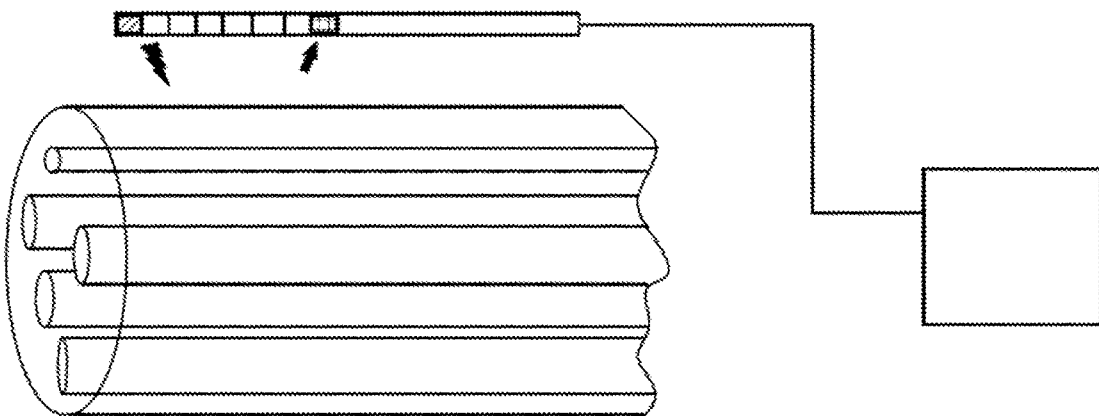


Figura 14

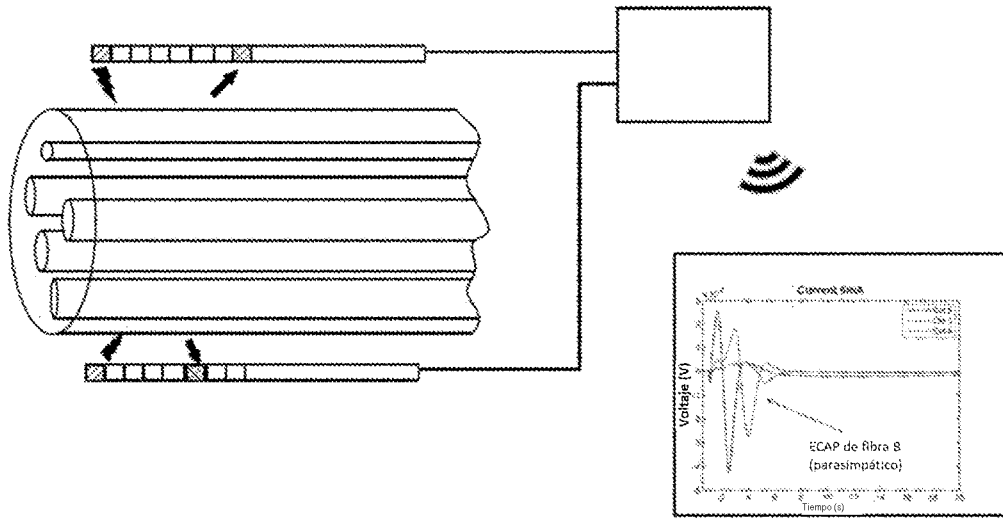


Figura 15

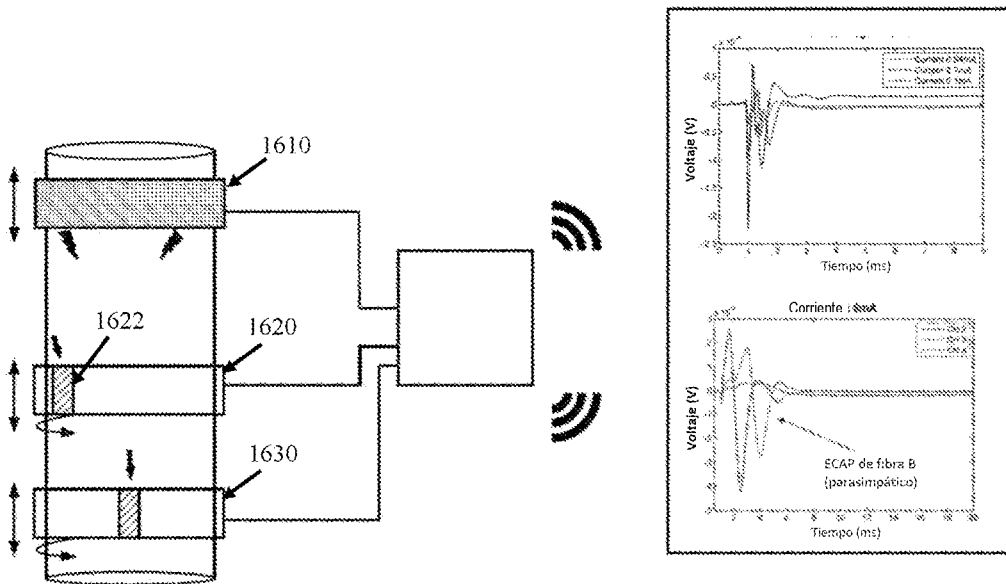


Figura 16

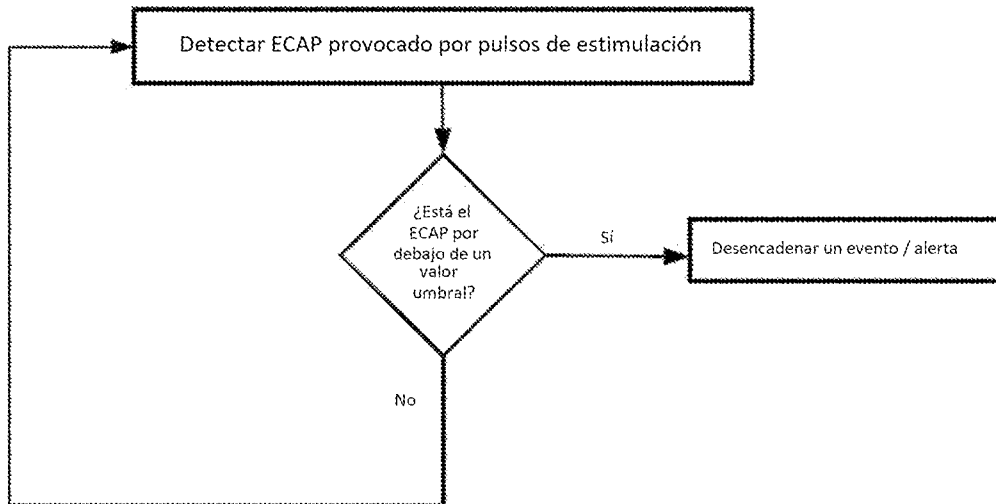


Figura 17

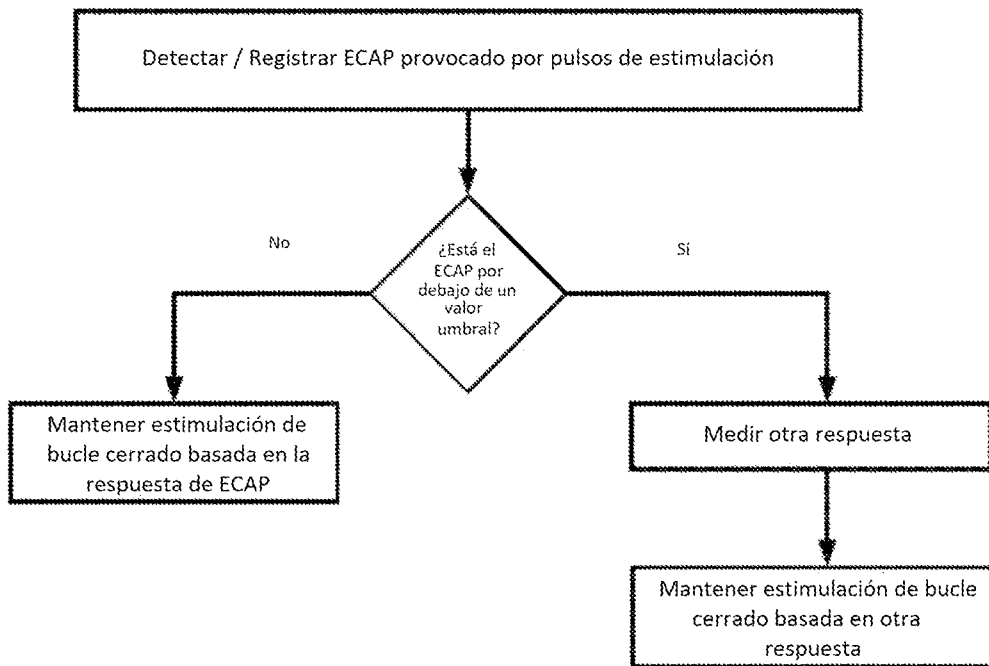


Figura 18