

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 198**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2019** **PCT/US2019/048624**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2020** **WO20047137**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2019** **E 19766414 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2023** **EP 3843832**

54 Título: **Sistema de neuromodulación**

30 Prioridad:

29.08.2018 US 201816116674

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

26.06.2024

73 Titular/es:

GENERAL ELECTRIC COMPANY (100.0%)
1 River Road
Schenectady, NY 12345, US

72 Inventor/es:

PULEO, CHRISTOPHER MICHAEL y
COTERO, VICTORIA EUGENIA

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 974 198 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistema de neuromodulación

5 Antecedentes

La materia objeto descrita en la presente memoria se refiere a la neuromodulación y, más específicamente, a técnicas de neuromodulación para modular una respuesta fisiológica utilizando energía aplicada desde una fuente de energía.

La neuromodulación se ha usado para tratar una variedad de afecciones clínicas. Por ejemplo, la estimulación eléctrica en varias ubicaciones a lo largo de la médula espinal se ha utilizado para tratar el dolor de espalda crónico. Un dispositivo implantable puede generar periódicamente energía eléctrica que se aplica a un tejido para activar ciertas fibras nerviosas, lo que puede resultar en una menor sensación de dolor. Con respecto a la estimulación de la médula espinal, los electrodos estimulantes generalmente se colocan en el espacio epidural, aunque el generador de pulsos puede colocarse de manera algo remota de los electrodos, por ejemplo, en la región abdominal o glútea, pero conectado a los electrodos a través de cables conductores. En otras implementaciones, se puede usar estimulación cerebral profunda para estimular áreas particulares del cerebro para tratar trastornos de movimiento, y las ubicaciones de estimulación pueden guiarse mediante neuroimágenes. Dicha estimulación del sistema nervioso central está dirigida generalmente al nervio local o la función de células cerebrales y está mediada por electrodos que suministran pulsos eléctricos y que están colocados en o cerca de los nervios diana. Sin embargo, colocar los electrodos en o cerca de los nervios diana es difícil. Por ejemplo, tales técnicas pueden implicar la colocación quirúrgica de los electrodos que entregan la energía. Además, alcanzar el tejido específico a través de la neuromodulación es un desafío. Los electrodos que se colocan en o cerca de ciertos nervios diana median la neuromodulación activando un potencial de acción en las fibras nerviosas, lo que a su vez da como resultado la liberación de neurotransmisores en una sinapsis nerviosa y la comunicación sináptica con el siguiente nervio. Dicha propagación puede resultar en un efecto fisiológico relativamente mayor o más difuso que el deseado, ya que la implementación actual de los electrodos implantados estimula muchos nervios o axones a una vez. Debido a que las vías neurales son complejas e interconectadas, un efecto modulado más selectivo y dirigido puede ser más útil clínicamente. El documento US-2018/028841 A1 se refiere a técnicas para modular los nervios periféricos mediante el uso de ultrasonido enfocado (FUS - Focused UltraSound). Los métodos incluyen ubicar un nervio periférico en un sujeto mediante el uso de una sonda de formación de imágenes, proporcionar un FUS que tiene uno o más parámetros de ultrasonido a una ubicación en el nervio periférico y modular el nervio periférico. El documento WO 2018/081.763 A1 se refiere a técnicas para la neuromodulación de tejido que incluyen aplicar energía (p. ej., energía electromagnética) en el tejido diana para causar una actividad alterada de una neurona en el tejido. El documento US-2018/147.260 A1 se refiere a métodos, dispositivos y sistemas para disminuir la actividad de la inervación nerviosa simpática a y desde los pulmones y los vasos que suministran a los pulmones para tratar afecciones médicas pulmonares tales como el asma. El documento US-2017/100.605 A1 se refiere a métodos para mejorar un trastorno inmunitario en un sujeto. El trastorno inmunitario puede ser un trastorno autoinmune, un síndrome de hipersensibilidad o un síndrome de inmunodeficiencia. El documento US-2016/001.096 A1 se refiere a métodos y sistemas para estimulación profunda-cerebral profunda o superficial optimizada mediante el uso de múltiples modalidades terapéuticas que afectan a uno o múltiples puntos en un circuito neuronal para producir la potenciación a largo plazo (LTP - Long-Term Potentiation) o la depresión a largo plazo (LTD - Long-Term Depression). El documento US-2015/190.634 A1 se refiere a un método para tratar un trastorno gastrointestinal (GI) funcional en un sujeto, tal como dispepsia funcional o estreñimiento funcional. Una etapa del método puede incluir insertar un dispositivo de administración de tratamiento en un vaso del sujeto. El documento US-2009/187.230 A1 se refiere a métodos y aparatos para el control de usuario y el funcionamiento de la modulación fisiológica, que incluyen la modulación neuronal y gastrointestinal, con el fin de tratar varios trastornos, incluida la obesidad.

Breve descripción

La invención se define en la reivindicación 1. Otros aspectos y realizaciones preferidas se definen en las reivindicaciones adjuntas. Aspectos, realizaciones y ejemplos de la presente divulgación que no caen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forman parte de la invención y se proporcionan simplemente con fines ilustrativos. Además, los métodos presentados en la presente descripción se proporcionan solo con fines ilustrativos y no forman parte de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente descripción se entenderán mejor cuando se lea la siguiente descripción detallada con referencia a los dibujos adjuntos en los que caracteres similares representan partes similares en todos los dibujos, en donde:

La Figura 1 es una representación esquemática de un sistema de neuromodulación según realizaciones de la descripción;

La Figura 2 es un diagrama de bloques de un sistema de neuromodulación según realizaciones de la descripción;

La Figura 3 es una representación esquemática de un dispositivo de aplicación de energía de ultrasonido en funcionamiento de acuerdo con las realizaciones de la divulgación;

- 5 La Figura 4 es una representación esquemática de un dispositivo de aplicación de energía de ultrasonido que aplica energía a un ganglio sacro de acuerdo con las realizaciones de la divulgación;

La Figura 5 es un diagrama de flujo de una técnica de neuromodulación según realizaciones de la descripción;

- 10 La Figura 6 es una representación esquemática de un dispositivo de aplicación de energía que puede emplearse dentro del sistema de neuromodulación de la Figura 1 según realizaciones de la descripción;

La Figura 7 es una ilustración esquemática de una configuración experimental para aplicación de energía de ultrasonido para lograr resultados fisiológicos diana de acuerdo con realizaciones de la descripción;

- 15 La Figura 8A muestra la concentración de factor de necrosis tumoral (TNF - Tumor Necrosis Factor) en sangre después de la aplicación de energía de ultrasonido al bazo, glándula suprarrenal derecha, un ganglio sacro, un ganglio nudoso y el nucleus tractus solitarius (NTS) de modelos animales de hiperglucemia inducida por lipopolisacáridos (LPS) de acuerdo con las realizaciones de la divulgación;

- 20 La Figura 8B muestra la concentración de acetilcolina (ACh) en sangre después de la aplicación de energía de ultrasonido al bazo, glándulas suprarrenales derecha, ganglios sacros, ganglios nudosos y NTS de modelos animales de hiperglucemia inducida por LPS de acuerdo con las realizaciones de la descripción;

- 25 La Figura 8C muestra la concentración de norepinefrina (NE) en sangre después de la aplicación de energía de ultrasonido al bazo, glándula suprarrenal derecha, un ganglio sacro, un ganglio nudoso y NTS de modelos animales de hiperglucemia inducida por LPS de acuerdo con las realizaciones de la descripción;

- 30 La Figura 8D muestra la concentración de dopamina (DA) en sangre después de la aplicación de energía de ultrasonido al bazo, glándula suprarrenal derecha, un ganglio sacro, un ganglio nudoso y NTS de modelos animales de hiperglucemia inducida por LPS de acuerdo con las realizaciones de la divulgación;

- 35 La Figura 9 muestra el efecto de la aplicación de energía de ultrasonido al bazo, glándula suprarrenal derecha, un ganglio sacro, un ganglio nudoso y NTS de modelos animales de hiperglucemia inducida por LPS de acuerdo con las realizaciones de la descripción; y

La Figura 10 muestra el efecto de la aplicación de energía de ultrasonido al hígado de modelos animales de hiperglucemia inducida por LPS de acuerdo con realizaciones de la descripción.

40 Descripción detallada

El sistema nervioso humano es una red compleja de células nerviosas, o neuronas, que se encuentra centralmente en el cerebro y la médula espinal y periféricamente en los diversos nervios del cuerpo. Las neuronas tienen un cuerpo celular, dendritas y un axón. Un nervio es un grupo de neuronas que sirven a una parte particular del cuerpo. Los nervios pueden contener de varios cientos de neuronas a varios cientos de miles de neuronas. Los nervios a menudo contienen neuronas aferentes y eferentes. Las neuronas aferentes portan señales a las neuronas del sistema nervioso central y las eferentes portan señales a la periferia. El sistema nervioso periférico (SNP - Peripheral Nervous System) transmite señales entre el sistema nervioso central y, por ejemplo, la piel, los músculos y los órganos internos.

- 50 La señal eléctrica de una neurona se conoce como un potencial de acción. La excitabilidad neuronal es la propensión de una neurona a iniciar un potencial de acción. Los potenciales de acción se inician cuando un potencial de voltaje a través de la membrana celular excede un cierto umbral, activando canales iónicos regulados por voltaje. Este potencial de acción se propaga luego por la longitud de la neurona. El potencial de acción de un nervio es complejo y representa la suma de potenciales de acción de las neuronas individuales en el mismo. La unión entre los terminales de axones de una neurona y la célula receptora se denomina sinapsis. Los potenciales de acción viajan por el axón de las neuronas a su terminal axón, que es la terminación distal de las ramas de un nervio de axones que forma un final presináptico o un terminal sináptico de la fibra nerviosa. El impulso eléctrico del potencial de acción desencadena la migración de vesículas que contienen neurotransmisores a una membrana presináptica del terminal de axón presináptico y, en última instancia, la liberación de los neurotransmisores en una hendidura sináptica (por ejemplo, el espacio formado entre la célula presináptica y la célula postsináptica) o el espacio axoextracelular. Una sinapsis que convierte la señal eléctrica de un potencial de acción a una señal química mediante la liberación de neurotransmisores es una sinapsis química. En contraste con las sinapsis químicas, las sinapsis eléctricas permiten que corrientes iónicas fluyan hacia un terminal de axón presináptico y a través de las membranas celulares en una célula postsináptica.

- 65 El efecto fisiológico del potencial de acción está mediado por el movimiento de iones a través de una membrana celular. Las neuronas mantienen activamente un potencial de membrana de reposo mediante bombas de iones que

facilitan el movimiento de iones tales como Na^+ , K^+ , y Cl^- a través de la membrana neuronal. Diferentes tipos de neuronas pueden mantener diferentes potenciales de membrana en reposo (por ejemplo, -75 mV a -555 mV). Se genera un potencial de acción mediante una entrada de iones (es decir, un movimiento de carga) para generar una gran desviación en el potencial de membrana que se asocia con un aumento temporal de la tensión a través de la membrana. Por ejemplo, el aumento del potencial de membrana puede estar en un intervalo de 30 mV a 60 mV. Un potencial de acción en una neurona postsináptica puede iniciarse en respuesta a una liberación de neurotransmisores de una neurona presináptica (por ejemplo, aguas arriba). Los neurotransmisores liberados de la neurona presináptica se unen a los receptores en la neurona postsináptica, lo que a su vez provoca una entrada de iones y una posterior despolarización a través de la membrana. El potencial de acción se propaga a lo largo del nervio, ya que este proceso se produce entre las neuronas posteriores dentro del nervio.

Las sinapsis pueden ubicarse en una unión entre dos neuronas, lo que permite que se propague un potencial de acción hacia abajo de una fibra nerviosa. Sin embargo, los terminales de axones también pueden formar sinapsis en las uniones entre neuronas y células no neuronales o pueden terminar en líquido intersticial o fluido corporal. Los tipos de sinapsis, por ejemplo, incluyen sinapsis con células inmunitarias en una unión neuroinmunitaria, sinapsis con células sensoriales residentes dentro de un órgano o sinapsis con células de glándulas. La liberación de neurotransmisores en una hendidura sináptica y la unión de los neurotransmisores a los receptores en una membrana postsináptica de una célula postsináptica da como resultado efectos posteriores que dependen de la naturaleza de la neurona presináptica, los neurotransmisores específicos liberados y la naturaleza de la célula postsináptica (por ejemplo, tipos de receptores disponibles de la célula postsináptica). Además, un potencial de acción puede ser excitador o inhibidor. Un potencial de acción postsináptica excitatoria aumenta la probabilidad de la neurona postsináptica para disparar o liberar un potencial de acción posterior. Por el contrario, un potencial de acción postsináptico inhibidor disminuye la probabilidad de una neurona postsináptica para disparar o liberar un potencial de acción posterior. Varias neuronas pueden trabajar conjuntamente para liberar neurotransmisores que desencadenan potenciales de acción aguas abajo o inhiben potenciales de acción aguas abajo.

La neuromodulación aplica energía desde una fuente de energía externa a ciertas áreas del sistema nervioso para activar y/o bloquear uno o más nervios o aumentar y/o disminuir la función nerviosa. La neuromodulación eléctrica aplica uno o más electrodos en o cerca de nervios diana, y la energía aplicada se transporta a través del nervio (por ejemplo, como un potencial de acción) para provocar una respuesta fisiológica en áreas del sitio de aplicación de energía aguas abajo del sitio de aplicación de energía. Sin embargo, es difícil predecir el alcance y el punto final eventual de la respuesta fisiológica para un sitio de aplicación de energía dado debido a la complejidad del sistema nervioso. Si bien las estrategias para la modulación ultrasónica del sistema nervioso central (es decir, el tejido cerebral) han demostrado una modulación exitosa de la actividad neuronal, los intentos de modular los nervios periféricos se han quedado atrás. Por ejemplo, la modulación por ultrasonido del sistema nervioso central (SNC) implica la estimulación de regiones corticales del cerebro, que son ricas en estructuras sinápticas, mientras que los intentos de estimulación por ultrasonido de nervios periféricos tienen líneas principales nerviosas dirigidas que son menos ricas en o están desprovistas de estructuras sinápticas. Además, las líneas principales nerviosas contienen miles de agrupaciones neuronales empaquetadas firmemente juntas, lo que dificulta la modulación preferencial de cualquier neurona o de un conjunto de neuronas. Por el contrario, las fibras nerviosas en los ganglios o núcleos están separadas por milímetros a centímetros, y contiene conexiones sinápticas entre la fibra sensorial PNS entrante, las fibras eferentes PNS salientes y las conexiones a las neuronas del SNC que se proyectan hacia y desde el cerebro. Cada ganglio sirve como un núcleo de comunicación para las rutas de nervios específicos del sistema de órganos y, por lo tanto, proporciona un diana para la neuromodulación de una o más vías nerviosas al mismo tiempo. Aún más, la estimulación de las neuronas dentro de un tronco nervioso puede requerir la activación o modulación de canales iónicos activados por voltaje, mecánicos o químicos (u otras proteínas unidas a la membrana) dentro de los nódulos de Ranvier (es decir, los espacios dentro del tejido milenario en los nervios periféricos). En este caso, debe suministrarse suficiente energía a las fibras nerviosas para activar esos canales en el nodo de Ranvier para habilitar la generación de potencial de acción y la posterior señalización a fibras aguas arriba o aguas abajo. Sin embargo, existe una variedad más variada de estructuras neuronales dentro del ganglio, incluyendo dendritas, axones, terminal axonal y estructuras involucradas tanto en la señalización molecular/neural pre-sináptica como post-sináptica. En este caso, se pueden encontrar parámetros de ultrasonido que se estimulan o modulan favorablemente de forma favorable estructuras nerviosas específicas. El uso de estos parámetros específicos puede permitir múltiples resultados, incluyendo 1) la estimulación preferencial de un área grande de estructura dendrítica que permite la activación acumulativa del canal iónico y la estimulación de los potenciales de acción, 2) la estimulación preferencial de la célula celular y/o 3) la estimulación preferencial del tejido para fomentar la activación postsináptica frente a la sinsináptica. La selección espacial de ganglios o núcleos específicos o una ubicación específica dentro de los ganglios o núcleos puede permitir la activación o modulación preferencial de las fibras asociadas con una ruta específica (eliminando la modulación fuera de la diana o fuera de la ruta). Adicional o alternativamente, la estimulación de los sitios dentro de los ganglios específicos puede permitir la estimulación concurrente de las rutas del sistema de múltiples órganos en un momento, lo que permite la estimulación simultánea de múltiples sistemas fisiológicos a la vez, de una manera no posible con la neuromodulación directa del tejido CNA o del tejido CNA directo. Finalmente, diferentes parámetros de estimulación dependientes de la posición o ultrasonido dentro de los mismos ganglios (o a través de dos o más ganglios) pueden permitir la estimulación dinámica de múltiples vías (es decir, estimular uno más o uno menor que otros ganglios dependiendo del parámetro elegido).

Un grupo o un clúster de cuerpos celulares neuronales en una ubicación se conoce como ganglio. Un ganglio del sistema nervioso periférico puede ubicarse entre un terminal nervioso y una estructura del sistema nervioso central (por ejemplo, la médula espinal). Las estructuras nucleicas dentro del tronco que son similares a los ganglios proporcionan conexiones entre los nervios periféricos y el cerebro. Las neuronas pre-ganglionares, las neuronas post-ganglionares, las interneuronas (es decir, las neuronas contenidas completamente en los ganglios) y una variedad de células no neuronales existen dentro de los ganglios y los núcleos. Las señales eléctricas generadas en los nervios (por ejemplo, mediante estimulación, que pueden ser intrínsecas o externamente aplicadas) se realizan a través de neuronas y nervios. Las neuronas liberan neurotransmisores en las sinapsis (conexiones) adyacentes a una célula receptora para permitir la continuación y la modulación de las señales eléctricas. En el sistema nervioso periférico, un ganglio generalmente sirve como un punto de retransmisión entre el sistema nervioso central y el resto del cuerpo (por ejemplo, los nervios de las extremidades y los órganos), y puede conectarse a uno o más sistemas anatómicos del cuerpo. Las fibras preganglionares forman sinapsis con fibras postganglionares en la estructura del ganglio, y la propagación de estas señales nerviosas causa la liberación de neurotransmisores como parte de la transmisión sináptica ganglionar. Como se proporciona en la presente memoria, la neuromodulación de ganglios nerviosos periféricos mediante aplicación de energía directa puede dar como resultado la modulación de la actividad no solo en los ganglios a los que se ha aplicado energía, sino que también puede causar un cambio corriente abajo en una o más características de los órganos que están inervados por los ganglios afectados. Este cambio se produce sin aplicación de energía directa al órgano de interés final. En la medida en que los órganos o estructuras de interés afectan a procesos fisiológicos adicionales (por ejemplo, regulación de la glucosa), la neuromodulación de uno o más ganglios nerviosos periféricos y, como resultado, uno o más órganos aguas abajo u otras estructuras anatómicas, se usa para dirigirse a resultados fisiológicos específicos que son locales al órgano o estructura de interés y/o son sistémicos. Además, debido a que los ganglios individuales incluyen diferentes tipos de fibras nerviosas que inervan diferentes ubicaciones en el cuerpo, dirigidas a un ganglio específico de la periferia provoca un resultado fisiológico específico con respecto a otros ganglios que, cuando se modulan, no causan el mismo efecto. De esta manera, el direccionamiento de un ganglio particular permite el ajuste de múltiples resultados fisiológicos dirigidos a través de uno o más órganos o sistemas fisiológicos. Por ejemplo, puede realizar una estimulación dirigida para lograr la modulación de vías inflamatorias o antiinflamatorias y no rutas controladas o modificadoras del metabolismo. En otro ejemplo, se podría realizar una estimulación dirigida para lograr la activación o modulación de una vía inflamatoria o antiinflamatoria (es decir, controlar la salida o modulación de una primera citoquina u hormona particular) más de o menos de otra vía inflamatoria o antiinflamatoria (es decir, controlar la salida o modulación de una segunda citoquina u hormona particular). También se podría seleccionar y preferentemente modular o adicionalmente los ganglios secretores directamente dentro de los tejidos glandulares o humorales. Aún otro beneficio es que la selección espacial de los ganglios del nervio periférico para la aplicación de energía a través de un dispositivo externo puede ser menos compleja que dirigirse a las fibras nerviosas individuales, lo que es difícil de visualizar.

En el presente documento se proporcionan técnicas para la neuromodulación basándose en la modulación directa y enfocada de la región o regiones diana de interés y para causar resultados fisiológicos específicos como resultado de la neuromodulación. La región o regiones diana de interés pueden incluir al menos una parte de uno o más ganglios nerviosos. La neuromodulación de la región o regiones diana de interés permite una aplicación limitada y no ablativa de energía a solo la región o regiones diana de interés y sin aplicar energía fuera de la región o regiones diana de interés. Sin embargo, la aplicación de energía a la región o regiones diana de interés puede desencadenar efectos fuera de la región o regiones diana de interés (por ejemplo, en un tejido o estructura que contiene la región diana de interés o en un órgano, tejido o estructura que no contiene la región diana de interés). Por ejemplo, la aplicación de energía para sinapsis dentro de los ganglios del nervio periférico modula una o más vías basadas en un tipo particular de ganglio dirigido, tal como un ganglio nudoso o un ganglio sacro. En algunas realizaciones, la aplicación de energía a sinapsis dentro de un ganglio nervioso periférico modula (1) una vía neuroinmunitaria o una vía antiinflamatoria (por ejemplo, la vía antiinflamatoria colinérgica (CAP - Cholinergic Anti-inflammatory Pathway), (2) vías de producción de dopamina y/o (3) rutas de producción de glucosa o de producción de insulina. Estos efectos fuera de la(s) región(es) diana de interés pueden lograrse sin aplicación de energía directa a áreas fuera de la región o regiones diana de interés. Por consiguiente, los efectos sistémicos pueden realizarse a través de una aplicación de energía localizada intermitente y no continua. Además, los efectos pueden realizarse durante horas y días después de la aplicación de energía. En ciertas realizaciones, la neuromodulación como se proporciona en la presente memoria puede usarse como un tratamiento para trastornos crónicos para alterar la progresión y/o revertir los efectos de trastornos crónicos. En una realización, un paciente diagnosticado con una enfermedad puede recibir el tratamiento de neuromodulación. Después del tratamiento de neuromodulación, el paciente puede lograr referencias clínicas asociadas con un paciente sano. Por ejemplo, un paciente con diabetes puede presentar niveles anormales de glucosa en sangre y/o niveles de insulina antes del tratamiento de neuromodulación. Después de recibir el tratamiento de neuromodulación, el paciente puede tener niveles normales de glucosa en sangre y/o niveles de insulina. En otro ejemplo, un paciente con capacidad de respuesta inmunitaria anormal puede ganar características de respuesta inmunitaria normales (por ejemplo, a través de poblaciones de células inmunitarias alteradas, drenaje linfático alterado, etc.) después de recibir el tratamiento de neuromodulación.

En ciertas realizaciones, la neuromodulación a la región o regiones diana de interés como se proporciona en la presente memoria puede ejercer un cambio en los procesos fisiológicos interrumpiendo, disminuyendo o aumentando la activación o la desactivación de una o más vías fisiológicas en un sujeto para producir un resultado fisiológico deseado. Además, la neuromodulación preferencial y dirigida puede cambiar diferentes trayectorias fisiológicas de

diferentes maneras y en diferentes ubicaciones en el cuerpo para causar un perfil característico general del cambio fisiológico en un sujeto porque la aplicación de energía local puede resultar en cambios sistémicos. Aunque estos cambios fisiológicos pueden ser complejos, las presentes técnicas de neuromodulación proporcionan uno o más resultados fisiológicos medibles que son el resultado del tratamiento de neuromodulación dirigido y pueden no ser alcanzables sin el tratamiento de neuromodulación dirigido. Si bien el tratamiento con fármacos y otros tipos de intervención pueden producir un subconjunto de los cambios fisiológicos causados por la neuromodulación, en determinadas realizaciones, el perfil de los cambios fisiológicos inducidos resultantes del tratamiento de neuromodulación es único para el tratamiento de neuromodulación en la región o regiones diana de interés. Además, el perfil de los cambios fisiológicos inducidos puede diferir entre diferentes sujetos que se han sometido a un tratamiento de neuromodulación.

Las técnicas de neuromodulación proporcionadas en la presente memoria también pueden causar resultados fisiológicos específicos en los sujetos. Por ejemplo, dichos resultados fisiológicos específicos pueden incluir el tratamiento del metabolismo de la glucosa y trastornos asociados, la alteración de la progresión de la enfermedad y el control de la inflamación del sistema. En una realización, la neuromodulación de los ganglios o núcleos del nervio periférico (tales como los ganglios del nucleus tractus solitarius, cervicales o nudosos, ganglios secretores en el tejido glandular o ganglios dentro del tejido humoral) en la región o regiones de interés puede usarse para tratar la diabetes (es decir, diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2), hiperglucemia, sepsis, traumatismo, infección, demencia asociada a la diabetes, obesidad, hiperlipidemia, disfunción metabólica u otros trastornos alimentarios o metabólicos. En otra realización, la neuromodulación puede usarse para promover la pérdida de peso controlando el apetito o tratando la caquexia, aumentando el apetito. En otra realización, la neuromodulación como se proporciona en la presente memoria puede alterar un punto de ajuste circundante con respecto a un estado de pretratamiento para lograr efectos de tratamiento que duren días, semanas y/o meses más allá del tratamiento. En un ejemplo, la neuromodulación en las conexiones que contienen ganglios al tejido secretor (es decir, vías que conducen a las glándulas) o ganglios/vías sensoriales que contienen las vías sensoriales en un paciente diabético puede producir una reducción inicial en la glucosa circulante con respecto a un valor inicial (antes de la neuromodulación) durante la ventana de tratamiento (p. ej., horas o días). Este efecto puede inducirse preferentemente y/o estimular adicionalmente las vías secretoras y/o sensoriales, y la reducción de la glucosa puede lograrse modulando la liberación de hormonas en la circulación o modificando la detección de glucosa y/o metabolitos en las células sensoriales periféricas o centrales. Después de que se ha concluido el tratamiento, mientras que la glucosa circulante puede aumentar en el tiempo después del tratamiento, el aumento puede meseta en un nuevo punto de ajuste que es significativamente menor que el punto de ajuste del tratamiento previo.

La neuromodulación a la(s) región(es) diana de interés puede producir resultados de tratamiento que persisten más allá del tiempo del tratamiento. La neuromodulación puede alterar un estado de enfermedad de un paciente para lograr un resultado de larga duración. Por ejemplo, un tratamiento de aplicaciones de energía repetidas a la(s) región(es) diana de interés durante un período de tiempo predefinido puede producir una mejora persistente en los síntomas de la enfermedad. En una realización, las mejoras son relativas a pacientes no tratados o pacientes tratados con terapias convencionales. El período de tiempo predefinido puede ser una ventana de tiempo de horas o días dentro de la cual se produce el tratamiento de neuromodulación. Además, el tratamiento de neuromodulación puede incluir uno o más eventos de aplicación de energía separados dentro del período de tiempo predefinido. Los eventos de aplicación de energía separados pueden administrarse repetidamente a la misma región de interés dentro del período de tiempo predefinido. Por ejemplo, el tratamiento de neuromodulación puede producirse una vez al día en una región de interés, por lo que el tratamiento una vez al día puede ser según los parámetros de modulación preestablecidos, durante dos o más días consecutivos.

En ciertas realizaciones, la neuromodulación puede usarse junto con terapias farmacéuticas para alterar un estado de enfermedad de un paciente para lograr un resultado duradero. Las terapias combinadas que incluyen la neuromodulación a una región o regiones diana de interés y productos farmacéuticos de dosis bajas pueden lograr resultados fisiológicos mejorados y/o más eficientes que la terapia farmacéutica sola. Por ejemplo, la neuromodulación puede usarse para reducir la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes tipo 2, aumentando así la eficacia del tratamiento inicial (por ejemplo, usando metformina) y reduciendo la necesidad de administración farmacéutica adicional (por ejemplo, rosiglitazona o pioglitazona).

La modulación dirigida de los ganglios nerviosos periféricos modula una o más vías nerviosas basadas en el tipo particular de ganglio o ganglios diana, tal como un ganglio nudoso o un ganglio sacro. Los ganglios pueden incluir sinapsis entre axones preganglionares y cuerpos celulares neuronales postganglionares. Las sinapsis descritas pueden modularse para alterar una actividad en las sinapsis, p. ej., una liberación de neurotransmisores del terminal de axones preganglionares, ubicados en los ganglios o sinapsis por encima o por debajo del sitio de estimulación. Por consiguiente, la actividad alterada puede conducir a efectos locales y/o efectos no locales (por ejemplo, sistémicos). Las presentes técnicas permiten que la energía se centre de manera específica en un volumen de tejido que incluye uno o más ganglios para lograr los resultados deseados. De esta manera, el ganglio o ganglios diana dentro de una región de interés se activan para causar efectos posteriores en las estructuras inervadas por los axones postganglionares. Por consiguiente, la neuromodulación puede dirigirse preferentemente a un tipo específico de ganglio, tal como un ganglio nudoso o un ganglio sacro, sobre la base de la vía de uno o más axones postganglionares que se extienden desde el ganglio diana.

Por ejemplo, en una realización, el axón postgangliónico puede tener un terminal de axón que forma una sinapsis axoextracelular con una célula de tejido hepático, pancreático o gastrointestinal residente (es decir, residente en tejido o no circulante). Es decir, la sinapsis axoextracelular se forma en una unión entre un terminal de axón y una célula neuronal o líquido intersticial o corporal. Por consiguiente, la aplicación de energía conduce a la modulación de la función metabólica fuera de la región de interés pero acoplada a un axón que se extiende desde la región de interés. Sin embargo, debe entenderse que, en base a la población de tipos terminales de axones y las características del axón postgangliónico y, a su vez, las células postsinápticas que forman sinapsis axoextracelulares con el axón postgangliónico (por ejemplo, células inmunitarias, células linfáticas, células mucosas, células musculares, etc.), pueden lograrse diferentes efectos fisiológicos específicos.

En ciertas realizaciones, la aplicación de energía a las sinapsis dentro del bazo, el hígado y la glándula suprarrenal derecha puede modular una sola vía fisiológica, respectivamente. Por ejemplo, la estimulación por ultrasonido de sinapsis dentro del bazo, o una porción del mismo, modula las vías neuroinmunes o las vías antiinflamatorias, tales como la vía antiinflamatoria colinérgica (CAP - Cholinergic Anti-inflammatory Pathway). En otro ejemplo, la estimulación por ultrasonido de sinapsis dentro del hígado, o una porción del mismo, modula las vías reguladoras de la glucosa y/o la producción de insulina, y la estimulación por ultrasonido de sinapsis dentro de la glándula suprarrenal derecha, o una porción de la misma, modula la producción de dopamina.

En ciertas realizaciones, la aplicación de energía a las sinapsis dentro de un ganglio o ganglio nervioso periférico puede modular una o más de (1) una vía neuroinmunitaria o una vía antiinflamatoria, (2) vías de producción de dopamina y/o (3) vías de producción de glucosa o de insulina. En otras realizaciones, la aplicación de energía a las sinapsis dentro de un ganglio o ganglio nervioso periférico puede modular dos o más vías fisiológicas usando un solo punto de estimulación. Por ejemplo, la estimulación por ultrasonido de un ganglio nudoso, o porción del mismo, modula una vía neuroinmunitaria o una vía antiinflamatoria, tal como las vías CAP y reguladoras de glucosa y/o producción de insulina. Además, la estimulación por ultrasonido de un ganglio sacro, o porción del mismo, modula una vía neuroinmunitaria o antiinflamatoria, tal como la CAP, y una vía de producción de dopamina.

En consecuencia, aplicar energía a una región de interés en un ganglio nervioso periférico de un sujeto puede activar los terminales axones (por ejemplo, mediante la estimulación de axones y/o cuerpos celulares neuronales) en el ganglio nervioso periférico y sus sinapsis axoextracelulares posteriores mientras los terminales axones (y sinapsis asociadas) que están fuera de la región de interés y que no están acoplados al ganglio en la región de interés a través de uno o más axones postganglionares pueden no verse afectados. Sin embargo, debido a que la modulación puede dar como resultado efectos sistémicos, los terminales de axones no dirigidos fuera de la región de interés pueden experimentar ciertos cambios sistémicos como resultado de la activación del ganglio dentro de la región de interés. Como se proporciona en el presente documento, la modulación preferencial (por ejemplo, activación o desactivación) puede referirse a la inducción de la modulación de una o más vías nerviosas dirigidas al alterar la excitabilidad neuronal dentro de las células o las estructuras del ganglio que experimenta la aplicación directa de energía dentro de una región de interés. La región de interés puede definirse como la sección del tejido en el que se enfoca el ultrasonido estimulado u otra energía, y todas las células tanto neurales como no neurales dentro de esa región anatómica definida. La región de interés puede ser un ganglio completo (estimulado preferentemente en comparación con otro ganglio o tejido neural), un grupo de neuronas asociadas con un ganglio interno con un tejido de glándula o humoral, un núcleo neural que contiene conexiones y sinapsis entre el sistema nervioso central y periférico, o porciones de cualquiera de estos tejidos que contienen neuronas asociadas con vías específicas (frente a otras vías que pasan a través de los mismos ganglios, núcleos o tejido). Es decir, los axones preganglionares o los cuerpos celulares neuronales del ganglio pueden experimentar directamente la energía aplicada como se proporciona en el presente documento para inducir efectos posteriores. La modulación preferencial puede considerarse en contraste con la modulación de células o estructuras en áreas fuera de una región de interés que no experimentan una aplicación de energía directa, incluso si tales áreas sufren cambios fisiológicos como resultado de la aplicación de energía.

En otro ejemplo, en una realización, múltiples terminales de axones postganglionares pueden extenderse desde cuerpos celulares neuronales ganglionares. Se forman sinapsis axosinápticas en uniones entre un terminal de axones y células residentes de diferentes sistemas anatómicos (por ejemplo, el sistema digestivo, el sistema inflamatorio o el sistema suprarrenal) y/o diferentes neuronas. Por consiguiente, la aplicación de energía puede conducir a la modulación de una o más vías en base al ganglio nervioso particular que se dirige, tal como un ganglio nudoso o un ganglio sacro. Por ejemplo, la aplicación de energía puede conducir a la modulación de una vía neuroinmunitaria o una vía antiinflamatoria y una vía de producción de dopamina, una vía neuroinmunitaria o una vía antiinflamatoria y una ruta de producción de glucosa y/o insulina, una vía de producción de dopamina y una ruta de producción de glucosa y/o insulina, o una vía neuroinmunitaria o una vía antiinflamatoria, una ruta de producción de dopamina y una ruta de producción de glucosa y/o insulina.

Las técnicas de neuromodulación proporcionadas en la presente descripción implican dirigir uno o más ganglios nerviosos periféricos para modular preferentemente uno o más de (1) vías neuroinmunes o vías antiinflamatorias, (2) vías de producción de dopamina o (3) vías de producción de glucosa o de producción de insulina. Uno o más pulsos de energía se aplican al tejido interno de un sujeto que contiene un ganglio. La aplicación de energía al ganglio puede causar la activación de las fibras nerviosas presinápticas (por ejemplo, fibras nerviosas preganglionares), la activación

de las fibras nerviosas postsinápticas (por ejemplo, fibras nerviosas postganglionares) y/o la activación o modulación de las células de soporte dentro del tejido (es decir, células inmunitarias o sensoriales residentes) que modifican la excitabilidad y/o actividad de las fibras nerviosas cualquiera de estos tipos de modulación puede usarse para causar un resultado fisiológico dirigido. El cambio en la actividad o activación puede ser la inducción del canal de iones (u otra proteína de membrana) para inducir potenciales de acción en fibras nerviosas ascendentes o descendentes, el cambio en la actividad podría ser cambios locales en las funciones secretoras o la expresión génica dentro del área de interés (que modifica la excitabilidad o actividad de esas células), o cambios en la expresión génica y/o actividad secretora de células no neuronales adyacentes. Por ejemplo, la estimulación libera neurotransmisores o neuropéptidos o induce una liberación alterada de neurotransmisores y modula la actividad nerviosa. Por consiguiente, la modulación de otras estructuras u órganos de tejido se puede lograr sin estimulación directa. En ciertas realizaciones, la aplicación de energía directa a una región de interés que contiene al menos una parte de un ganglio nervioso periférico puede dar como resultado la estimulación de potenciales de acción en las neuronas que se proyectan que se proyectan en diferentes órganos o estructuras (por ejemplo, el bazo o el hígado). La estimulación directa de los órganos o estructuras puede dar como resultado una activación no deseada de otras vías que pueden interferir o estampar un resultado fisiológico deseado. Además, la estimulación directa de los órganos o estructuras puede implicar procedimientos invasivos. Por ejemplo, las regiones del cerebro que rodean el hipotálamo plantean un obstáculo para la estimulación directa del hipotálamo mediante ultrasonido. Por consiguiente, las presentes técnicas permiten la activación granular de la actividad dentro de un órgano o una estructura de una manera que es más dirigida y más específica que la estimulación cerebral directa o la estimulación del nervio periférico eléctrico. Además, las presentes técnicas proporcionan la modulación preferencial de las vías descritas sin el uso de terapias farmacológicas inflamatorias y/o metabólicas (por ejemplo, factor de necrosis antitumoral (anti-TNF), insulina o metformina).

Además, la modulación de los ganglios puede implicar la activación directa de una región relativamente pequeña de tejido (por ejemplo, un ganglio individual puede tener 5 cm o menos de longitud) para lograr estos efectos. En ciertas realizaciones, una región de interés de un sujeto que se aplica energía puede tener un área superficial 1 cm² o menos, 4 cm² o menos, 9 cm² o menos, 16 cm² o menos, o 25 cm² o menos. De esta manera, la energía aplicada total es relativamente pequeña para lograr un resultado fisiológico deseado. En ciertas realizaciones, la energía aplicada puede ser de una fuente de energía extracorpórea no invasiva (por ejemplo, fuente de energía de ultrasonido, vibrador mecánico). Por ejemplo, una sonda de energía enfocada puede aplicar energía a través de la piel de un sujeto y se enfoca en una región de interés de un tejido interno. Dichas realizaciones logran el resultado fisiológico deseado sin procedimientos invasivos o sin efectos secundarios que pueden asociarse con otros tipos de procedimientos o terapia. Además, en ciertas realizaciones, un ganglio nervioso periférico (por ejemplo, un ganglio sacro o un ganglio nudoso) puede estar más cerca de la piel que ciertos tejidos u ciertos órganos tales como el hígado y el bazo. La energía aplicada en el ganglio nervioso periférico para lograr un resultado fisiológico deseado puede ser menor que la energía aplicada a los tejidos u órganos que están más lejos de la piel para lograr el mismo resultado fisiológico deseado o similar. Como tal, pueden usarse sistemas de alimentación inferiores o sistemas de aplicación de energía portátiles para proporcionar la energía aplicada al ganglio nervioso periférico. Para ese fin, las técnicas de neuromodulación descritas pueden utilizarse junto con un sistema de neuromodulación. En ciertas realizaciones, un sistema puede incluir un dispositivo de aplicación de energía que puede aplicar energía mecánica o de ultrasonido a una región de interés en un sujeto para modular una o más vías nerviosas. El sistema también puede incluir un controlador que puede seleccionar espacialmente la región de interés, y controlar uno o más parámetros de modulación del dispositivo de aplicación de energía para aplicar energía a la región de interés para inducir la modulación preferencial de una o más rutas nerviosas. Las neuronas dentro de la región de interés se comunican a un sitio distal dentro del sujeto para causar un cambio en la concentración de una o moléculas de interés en el sitio distal. La Figura 1 es una representación esquemática de un sistema 10 para la neuromodulación para lograr la liberación de neurotransmisores y/o para activar componentes (por ejemplo, la célula postsináptica) de una sinapsis para modular (1) vías neuroinmunes o vías antiinflamatorias, (2) vías de producción de dopamina y/o (3) vías de producción de glucosa o de producción de insulina en respuesta a una aplicación de energía. El sistema representado incluye un generador de pulsos 14 acoplado a un dispositivo de aplicación de energía 12 (por ejemplo, un transductor de ultrasonido). El dispositivo de aplicación de energía 12 está configurado para recibir pulsos de energía (por ejemplo, a través de uno o más cables o una conexión inalámbrica) y dirigir los pulsos de energía a una región de interés (por ejemplo, un ganglio nervioso periférico, o una porción del mismo), que a su vez da como resultado un resultado fisiológico diana. En ciertas realizaciones, el generador de pulsos 14 y/o el dispositivo de aplicación de energía 12 pueden ser no invasivos y extracorpóreos. Por ejemplo, el dispositivo 12 de aplicación de energía puede comprender una sonda de energía enfocada que aplica energía a través de la piel de un sujeto y se enfoca en una región de interés de un tejido interno. Por ejemplo, el dispositivo 12 de aplicación de energía puede ser un transductor de sistema microelectromecánico (MEMS), tal como un transductor ultrasónico capacitivo micromecanizado, o una sonda doble.

En ciertas realizaciones, el dispositivo de aplicación de energía 12 y/o el generador de pulsos 14 pueden comunicarse de forma inalámbrica, por ejemplo con un controlador 16 que a su vez puede proporcionar instrucciones al generador de pulsos 14. En otras realizaciones, el generador de pulsos 14 puede ser un dispositivo extracorpóreo (por ejemplo, puede funcionar para aplicar energía por vía transdérmica o de una manera no invasiva desde una posición fuera del cuerpo de un sujeto), y puede, en ciertas realizaciones, integrarse dentro del controlador 16. En realizaciones en las que el generador 14 de pulsos es extracorpóreo, el dispositivo 12 de aplicación de energía puede ser operado por un cuidador y posicionado en un punto sobre o por encima de la piel de un sujeto de manera que los pulsos de energía se administran por vía transdérmica a un tejido interno deseado. En ciertas realizaciones, el controlador 15 puede ser

robótico o digital. Una vez posicionado para aplicar pulsos de energía al sitio deseado, el sistema 10 puede iniciar la neuromodulación para lograr un resultado fisiológico o efectos clínicos específicos.

En ciertas realizaciones, el sistema 10 puede incluir un dispositivo de evaluación 20 que está acoplado al controlador 16 y está configurado para evaluar las características indicativas de si se ha logrado el resultado fisiológico diana de la modulación. En una realización, el resultado fisiológico diana puede ser local, distal o ambos. Por ejemplo, la modulación puede dar como resultado cambios en el tejido local o cambios en la función, tales como cambios en la estructura del tejido, un cambio local en la concentración de ciertas moléculas, desplazamiento del tejido, aumento del movimiento del fluido, etc. En ciertas realizaciones, la modulación puede resultar en cambios sistémicos y/o no locales (por ejemplo, distales). El resultado fisiológico diana puede relacionarse con un cambio en la concentración de moléculas circulantes o un cambio en una característica de un tejido que no incluye la región de interés a la que se aplicó directamente energía. Los cambios pueden incluir el flujo sanguíneo local o distal, el cambio local o distal en el tamaño o la posición de los puntos de referencia o tejidos anatómicos, cambios en las concentraciones moleculares locales o de circuito, cambios en la actividad nerviosa medida por los sensores funcionales o los sensores electromagnéticos, cambios en la composición lipídica celular y/o cambios en las propiedades mecánicas de un tejido local o distal. Por consiguiente, el dispositivo de evaluación 20 puede configurarse para evaluar los cambios de concentración en algunas realizaciones. Si bien los elementos representados del sistema 10 se muestran por separado, debe entenderse que algunos o todos los elementos pueden combinarse entre sí. Además, algunos o todos los elementos pueden comunicarse de manera cableada o inalámbrica entre sí.

Basándose en la evaluación, los parámetros de modulación del controlador 16 pueden alterarse. Por ejemplo, si una modulación deseada se asocia con un cambio en la concentración (por ejemplo, concentración circulante o concentración de tejido de una o más moléculas) dentro de una ventana de tiempo definida (por ejemplo, 5 minutos o 30 minutos después de que comience un procedimiento de aplicación de energía) o con relación a una línea de base al inicio de un procedimiento, puede desearse un cambio de los parámetros de modulación (por ejemplo, frecuencia de pulso), lo que a su vez puede proporcionarse al controlador 16, ya sea por un operador o mediante un bucle de retroalimentación automática, para definir o ajustar los parámetros de aplicación de energía o los parámetros de modulación del generador de pulsos 14.

El sistema 10 como se proporciona en el presente documento puede proporcionar pulsos de energía de acuerdo con diversos parámetros de modulación. Por ejemplo, los parámetros de modulación pueden incluir varios patrones de tiempo de estimulación, que varían de continua a intermitente. Con estimulación intermitente, la energía se suministra durante un período de tiempo a una determinada frecuencia durante un tiempo de señal. El tiempo de señal es seguido por un período de tiempo sin entrega de energía, denominado tiempo de desconexión. Los parámetros de modulación también pueden incluir frecuencia y duración de una aplicación de estimulación. La frecuencia de aplicación puede ser continua o suministrada en varios períodos de tiempo, por ejemplo, dentro de un día o semana. La duración del tratamiento puede durar durante varios períodos de tiempo, que incluyen, pero no se limitan a, desde unos pocos minutos hasta varias horas. En determinadas realizaciones, la duración del tratamiento con un patrón de estimulación especificado puede durar una hora, repetirse, por ejemplo, en intervalos de 72 horas. En ciertas realizaciones, el tratamiento puede suministrarse a una frecuencia más alta, tal como tres horas, para duraciones más cortas, por ejemplo, 30 minutos. Por lo tanto, la aplicación de energía, de acuerdo con los parámetros de modulación, tales como la duración y la frecuencia del tratamiento, puede controlarse de manera ajustable para lograr un resultado deseado.

La Figura 2 es un diagrama de bloques de ciertos componentes del sistema 10. Como se proporciona en la presente memoria, el sistema 10 para la neuromodulación puede incluir un generador 14 de pulsos que está adaptado para generar una pluralidad de pulsos de energía para su aplicación a un tejido de un sujeto. El generador de pulsos 14 puede estar separado o puede estar integrado en un dispositivo externo, tal como un controlador 16. El controlador 16 incluye un procesador 30 para controlar el dispositivo. El código o las instrucciones de Software se almacenan en la memoria 32 del controlador 16 para su ejecución por el procesador 30 para controlar los diversos componentes del dispositivo. El controlador 16 y/o el generador de pulsos 14 pueden conectarse al dispositivo de aplicación de energía 12 a través de uno o más cables 33 o de forma inalámbrica.

El controlador 16 también incluye una interfaz de usuario con circuitos 34 de entrada/salida y una pantalla 36 que están adaptadas para permitir que un médico proporcione entradas de selección o parámetros de modulación a programas de modulación. Cada programa de modulación puede incluir uno o más conjuntos de parámetros de modulación que incluyen amplitud de pulso, ancho de pulso, frecuencia de pulso, etc. El generador de pulsos 14 modifica sus parámetros internos en respuesta a las señales de control del controlador 16 para variar las características de estimulación de los pulsos de energía transmitidos a través del cable 33 a un sujeto al que se aplica el dispositivo de aplicación de energía 12. Se puede emplear cualquier tipo adecuado de circuito generador de impulsos, incluidos, entre otros, corriente constante, voltaje constante, múltiples fuentes de voltaje o corriente independientes, etc. La energía aplicada es una función de la amplitud de la corriente y la duración del ancho del impulso. El controlador 16 permite controlar de manera ajustable la energía cambiando los parámetros de modulación y/o iniciando la aplicación de energía en ciertos momentos, cancelando la aplicación de energía en ciertos momentos, o suprimiendo la aplicación de energía en ciertos momentos. En una realización, el control ajustable del dispositivo de aplicación de energía se basa en información sobre una concentración de una o más moléculas en el sujeto (por ejemplo, una molécula circulante). Si la información es del dispositivo de evaluación 20, un bucle de retroalimentación

puede accionar el control ajustable. Por ejemplo, si una concentración de glucosa circulante, medida por el dispositivo de evaluación 20, está por encima de un umbral o intervalo predeterminado, el controlador 16 puede iniciar la aplicación de energía a una región de interés (por ejemplo, un ganglio nervioso periférico) y con parámetros de modulación que están asociados con una reducción en la glucosa circulante. El inicio de la aplicación de energía puede activarse por la concentración de glucosa que se deriva por encima de un umbral predeterminado (por ejemplo, deseado) o fuera de un intervalo predefinido. En otra realización, el control ajustable puede estar en forma de alterar los parámetros de modulación cuando una aplicación inicial de energía no da como resultado un cambio esperado en un resultado fisiológico diana (por ejemplo, la concentración de una molécula de interés) dentro de un marco de tiempo predefinido (por ejemplo, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 1 día).

En una realización, la memoria 32 almacena diferentes modos de funcionamiento que son seleccionables por el operador. Por ejemplo, los modos de funcionamiento almacenados pueden incluir instrucciones para ejecutar un conjunto de parámetros de modulación asociados con un sitio de tratamiento particular (por ejemplo, un ganglio nervioso periférico, tal como un ganglio sacro o un ganglio nudoso). Diferentes sitios pueden tener diferentes parámetros de modulación asociados. En lugar de tener que el operador ingrese manualmente los modos, el controlador 16 puede configurarse para ejecutar la instrucción apropiada en base a la selección. En otra realización, la memoria 32 almacena modos operativos para diferentes tipos de tratamiento. Por ejemplo, la activación puede asociarse con un intervalo de presión o frecuencia de estimulación diferente con respecto a los asociados con la función de tejido deprimido o de bloqueo. En un ejemplo específico, cuando el dispositivo de aplicación de energía es un transductor de ultrasonidos, la potencia promedio en el tiempo (intensidad promedio temporal) y la presión positiva máxima están en el intervalo de 1 mW/cm² a 30.000 mW/cm² (intensidad media temporal) y 0,1 MPa a 7 MPa (presión máxima). En un ejemplo, la intensidad promedio temporal es inferior a 35 W/cm² en la región de interés para evitar niveles asociados con daño térmico y ablación o cavitación. En otro ejemplo específico, cuando el dispositivo de aplicación de energía es un accionador mecánico, la amplitud de vibración está en el intervalo de 0,1 a 10 mm. Las frecuencias seleccionadas pueden depender del modo de aplicación de energía (por ejemplo, un accionador de ultrasonido o un accionador mecánico).

En otra realización, la memoria 32 almacena un modo de calibración o ajuste que permite el ajuste o modificación de los parámetros de modulación para lograr un resultado deseado. En un ejemplo, la estimulación comienza en un parámetro de energía más bajo y aumenta gradualmente, ya sea automáticamente o al recibir una entrada del operador. De esta manera, el operador puede lograr el ajuste de los efectos inducidos a medida que se cambian los parámetros de modulación.

El sistema también puede incluir un dispositivo de formación de imágenes que facilita el enfoque del dispositivo de aplicación de energía 12. En ciertas realizaciones, el dispositivo de formación de imágenes puede integrarse con el dispositivo 12 de aplicación de energía o el dispositivo de formación de imágenes puede ser el mismo dispositivo que el dispositivo 12 de aplicación de energía de modo que se aplican diferentes parámetros de ultrasonido (p. ej., frecuencia, apertura o energía) para seleccionar (p. ej., seleccionar espacialmente) una región de interés y para enfocar energía a la región seleccionada de interés para dirigir y facilitar la neuromodulación. En otra realización, la memoria 32 almacena uno o más modos de direccionamiento o enfoque que se usan para seleccionar espacialmente la región de interés dentro de una estructura de órgano o tejido. La selección espacial puede incluir seleccionar una región de interés que incluye un ganglio nervioso periférico o una porción del mismo. Basándose en la selección espacial, el dispositivo 12 de aplicación de energía puede enfocarse en el volumen seleccionado en un sujeto correspondiente a la región de interés. Por ejemplo, el dispositivo 12 de aplicación de energía puede configurarse para operar primero en el modo de direccionamiento para aplicar una energía de modo de direccionamiento que se usa para capturar datos de imagen que se utilizarán para identificar la región de interés. La energía del modo de direccionamiento no está en niveles y/o se aplica con parámetros de modulación adecuados para la activación preferencial. Sin embargo, una vez que se identifica la región de interés, el controlador 16 puede funcionar en un modo de tratamiento de acuerdo con los parámetros de modulación asociados con la activación preferencial.

El controlador 16 también puede configurarse para recibir entradas relacionadas con los resultados fisiológicos diana como una entrada a la selección de los parámetros de modulación. Por ejemplo, cuando se usa una modalidad de diagnóstico por imágenes para evaluar una característica de tejido que es el resultado de la aplicación de energía a un ganglio nervioso periférico, el controlador 16 puede configurarse para recibir un índice o parámetro calculado de la característica. Basándose en si el índice o parámetro está por encima o por debajo de un umbral predefinido, los parámetros de modulación pueden modificarse. En una realización, el parámetro puede ser una medida del desplazamiento de tejido del tejido afectado o una medida de profundidad del tejido afectado. Otros parámetros pueden incluir evaluar una concentración de una o más moléculas de interés (por ejemplo, evaluar uno o más de un cambio en la concentración en relación con un umbral o una línea base/control, una tasa de cambio, determinar si la concentración está dentro de un intervalo deseado). Además, el dispositivo 12 de aplicación de energía (p. ej., un transductor de ultrasonidos) puede funcionar bajo el control del controlador 16 para (1) adquirir datos de imagen de los que pueden usarse para seleccionar espacialmente una región de interés dentro del cuerpo, (2) aplicar la energía de modulación a la región de interés y (3) adquirir datos de imagen para determinar que ha ocurrido el resultado fisiológico diana. En tal realización, el dispositivo de formación de imágenes 12, el dispositivo de evaluación 20 y el dispositivo de aplicación de energía 12 pueden ser el mismo dispositivo.

En otra implementación, el controlador 16 también puede almacenar un conjunto de parámetros de modulación deseado. De esta manera, pueden determinarse parámetros específicos del sujeto. Además, la efectividad de dichos parámetros puede evaluarse a lo largo del tiempo. Si un conjunto particular de parámetros es menos efectivo con el tiempo, el sujeto puede desarrollar insensibilidad a las vías activadas. Si el sistema 10 incluye un dispositivo de evaluación 20, el dispositivo de evaluación 20 puede proporcionar retroalimentación al controlador 16. En ciertas realizaciones, la retroalimentación puede recibirse de un usuario o un dispositivo de evaluación 20 indicativo de una característica del resultado fisiológico diana. El controlador 16 puede configurarse para hacer que el dispositivo de aplicación de energía aplique la energía de acuerdo con los parámetros de modulación y ajuste dinámicamente los parámetros de modulación en base a la retroalimentación. Por ejemplo, en base a la retroalimentación, el procesador 16 puede alterar automáticamente los parámetros de modulación (por ejemplo, la frecuencia, la amplitud o el ancho de pulso de un haz de ultrasonido o una vibración mecánica) en tiempo real y en respuesta a la retroalimentación del dispositivo de evaluación 20.

En un ejemplo, las presentes técnicas pueden usarse para tratar a un sujeto con una disfunción metabólica. Las presentes técnicas también se pueden usar para regular el nivel de glucosa en sangre en sujetos con trastornos de regulación de la glucosa. Por consiguiente, las presentes técnicas pueden usarse para promover la homeostasis de una molécula de interés o para promover una concentración circulante deseada o un intervalo de concentración deseado de una o más moléculas de interés (por ejemplo, glucosa, insulina, glucagón o una combinación de los mismos). En una realización, las presentes técnicas pueden usarse para controlar los niveles de glucosa en circulación. En una realización, los siguientes umbrales pueden usarse para mantener los niveles de glucosa en sangre en un equilibrio dinámico en el intervalo normal:

(A) En ayunas:

- (1) menos de 50 mg/dL (2,8 mmol/L): choque de insulina;
- (2) 50 mg/dL a 70 mg/dL (2,8 mmol/L a 3,9 mmol/L): bajo azúcar en sangre o hipoglucemia;
- (3) 70 mg/dL a 110 mg/dL (3,9 mmol/L a 6,1 mmol/L): normal;
- (4) 110 mg/dL a 125 mg/dL (6,1 mmol/L a 6,9 mmol/L): elevada o alterada (prediabética); y
- (5) 125 mg/dL (7 mmol/L): diabéticos.

(B) No en ayunas (posprandial aproximadamente 2 horas después de la comida):

- (1) 70 mg/dL a 140 mg/dL (3,9 mmol/L a 7,8 mmol/L): normal;
- (2) 140 mg/dL a 199 mg/dL (8 mmol/L a 11 mmol/L): elevada o limítrofe (prediabética); y
- (3) más de 200 mg/dL (11 mmol/L): diabéticos.

Por ejemplo, la aplicación de energía a un ganglio nudoso (véase la Figura 9) de acuerdo con las técnicas divulgadas puede usarse para mantener la concentración de glucosa circulante en aproximadamente 200 mg/dL y/o sobre aproximadamente 70 mg/dL. Las técnicas pueden usarse para mantener la glucosa en un intervalo entre aproximadamente 4 mmol/L a 8 mmol/L o aproximadamente 70 a 150 mg/dL. Las técnicas pueden usarse para mantener un intervalo normal de glucosa en sangre para el sujeto (por ejemplo, un paciente), donde el intervalo normal de glucosa en sangre puede ser un intervalo individualizado en base a los factores individuales del paciente tales como el peso, la edad y/o el historial clínico. Por consiguiente, la aplicación de energía a una o más regiones de interés puede ajustarse en tiempo real en función de la concentración final deseada de la molécula de interés y puede ajustarse en un bucle de retroalimentación basado en la entrada de un dispositivo de evaluación 20. Por ejemplo, si el dispositivo de evaluación 20 es un monitor de glucosa circulante o un monitor de glucosa en sangre, las mediciones de glucosa en tiempo real pueden usarse como entrada al controlador 16.

En otra realización, las presentes técnicas pueden usarse para inducir un perfil característico de cambios fisiológicos. Por ejemplo, el perfil característico puede incluir un grupo de moléculas de interés que aumentan la concentración en el tejido y/o la sangre como resultado de la aplicación de energía y otro grupo de moléculas de interés que disminuyen en la concentración en el tejido y/o la sangre como resultado de la aplicación de energía. El perfil característico puede incluir un grupo de moléculas que no cambian como resultado de la aplicación de energía. El perfil característico puede definir cambios concurrentes que se asocian con un resultado fisiológico deseado. Por ejemplo, el perfil puede incluir una disminución en la glucosa circulante observada junto con un aumento en la insulina circulante.

La Figura 3 es un ejemplo específico en el que el dispositivo 12 de aplicación de energía incluye un transductor 42 de ultrasonidos que aplica energía a una región de interés en un sujeto (por ejemplo, una región de interés que incluye un ganglio 43 diana tal como un ganglio nervioso periférico). El dispositivo de aplicación de energía 12 puede incluir circuitos de control para controlar el transductor de ultrasonido 42. El circuito de control del procesador 30 puede ser

integral al dispositivo de aplicación de energía 12 (por ejemplo, a través de un controlador integrado 16) o puede ser un componente separado. El transductor de ultrasonido 42 también puede configurarse para adquirir datos de imagen para ayudar a seleccionar espacialmente una región de interés deseada o dirigida y enfocar la energía aplicada en la región de interés seleccionada.

La región de interés deseada o dirigida incluye un ganglio diana 43, tal como un ganglio nervioso periférico o una porción del mismo, que incluye axones que forman sinapsis con cuerpos celulares neuronales a partir de los cuales los axones postganglionares 45a, 45b se extienden y forman sinapsis axilares dentro de una o más estructuras u órganos aguas abajo (mostrados como órganos 46, 48) o a partir de los cuales se extienden las neuronas sensoriales y forman sinapsis con otros nervios que incluyen los que se proyectan al sistema nervioso central. Las sinapsis dentro del ganglio diana 43 pueden estimularse mediante la aplicación directa de energía al terminal de axones dentro de un campo de foco del transductor de ultrasonido 42 enfocado en una región de interés 44 que incluye todo o parte del ganglio diana 43 para causar la liberación de moléculas en el espacio sináptico. Puede ocurrir una liberación similar en las sinapsis axoextracelulares aguas abajo del axón posganglionar, por ejemplo, en la sinapsis con una célula hepática, y la liberación de neurotransmisores y/o el cambio en la actividad del canal iónico pueden causar efectos aguas abajo, como la activación del metabolismo de la glucosa. La región de interés 44 puede seleccionarse para incluir un cierto tipo de ganglio 43, tal como uno que incluye un cuerpo de célula neuronal que incluye un axón postgangliónico de un tipo de neurona particular y/o que forma una sinapsis con un cierto tipo de célula no neuronal. En consecuencia, la región de interés 44 puede seleccionarse para corresponder al ganglio diana 43 con los terminales de axones postganglionares deseados (y células no neuronales asociadas). En ciertas realizaciones, la aplicación de energía puede seleccionarse para desencadenar preferentemente una liberación de una o más moléculas (por ejemplo, neurotransmisores) del nervio dentro de la sinapsis. En ciertas realizaciones, la aplicación de energía puede seleccionarse para desencadenar preferentemente una liberación de una o más moléculas (por ejemplo, neurotransmisores) activando directamente una célula neuronal en la región de interés 44 mediante transducción directa de energía (es decir, proteínas mecanotransducción o activadas por tensión dentro de las células no neuronales). En ciertas realizaciones, la aplicación de energía puede seleccionarse para desencadenar preferentemente una liberación de una o más moléculas (por ejemplo, neurotransmisores) al causar una activación dentro de las células neuronales dentro de la región de interés 44 que provoca un efecto fisiológico deseado.

La energía puede enfocarse o concentrarse sustancialmente en una región de interés 44 y a toda o solo parte del ganglio diana 43 (por ejemplo, menos de aproximadamente el 75 %, 50 %, 25 %, 10 % o 5 % del volumen total del ganglio 43). En una realización, la energía puede aplicarse a una región de interés 44 que es más grande que el ganglio diana 43, por ejemplo, aproximadamente el 105 % a aproximadamente el 200 % del volumen del ganglio 43, para incluir una totalidad del ganglio diana 43. En una realización, se puede aplicar energía a dos o más regiones diana 43. En una realización, la energía se aplica a solo aproximadamente 1 % a 50 % del volumen total del ganglio 43 o de aproximadamente 25 % a 100 % del volumen total del ganglio 43. En ciertas realizaciones, la energía puede enfocarse o concentrarse dentro de un volumen de menos de aproximadamente 25 mm³. En ciertas realizaciones, la energía puede enfocarse o concentrarse dentro de un volumen de aproximadamente 0,5 mm³ a 50 mm³. Un volumen focal y una profundidad focal para enfocar o concentrar la energía dentro de la región de interés 44 pueden verse influenciados por el tamaño o la configuración del dispositivo de aplicación de energía 12. El volumen focal de la aplicación de energía puede definirse por el campo de foco del dispositivo de aplicación de energía 12. Por ejemplo, para un transductor de ultrasonido, el campo de foco puede definirse por una lente de ultrasonido unida a la superficie del transductor de ultrasonido o la disposición de los elementos transductores del transductor de ultrasonido. El campo de foco define el tamaño y/o la forma de la energía del dispositivo de aplicación de energía 12 al sujeto y a la región de interés 44. Como se proporciona en el presente documento, la energía puede aplicarse sustancialmente solo a la región o la región o regiones de interés 44 para activar preferentemente el ganglio 43. Por consiguiente, solo un subconjunto de una pluralidad de tipos diferentes de ganglios en el cuerpo se expone a la aplicación de energía directa.

La región o regiones de interés 44 que contienen los ganglios 43 pueden identificarse mediante formación de imágenes, referencia a marcas anatómicas (p. ej., el arco carotídeo), etc., para realizar la selección espacial. La Figura 4 es un ejemplo en el que el dispositivo de aplicación de energía 12 incluye un transductor de ultrasonidos 42 que aplica energía a una región de interés 44 que contiene un ganglio sacro 43. La región de interés 44 se puede elegir basándose en el punto de entrada 47a del ganglio sacro 43 en un órgano 46 o punto de entrada 47b del ganglio sacro en una estructura ósea 48. Con referencia de nuevo a la Figura 3, un ganglio individual 43 incluido en la región de interés puede seleccionarse en base a factores que incluyen, pero no se limitan a, datos históricos o experimentales (por ejemplo, datos que muestran una asociación de una ubicación particular con un resultado fisiológico deseado o dirigido). Alternativa o adicionalmente, el sistema 10 puede aplicar energía a una región de interés que contiene ganglios individuales 43, o porciones del mismo, hasta que se logra el efecto fisiológico deseado. La selección descrita de los ganglios 43 para la activación preferencial a través de una aplicación de energía directa a una región de interés mediante el uso de información espacial de los nervios visualizados puede usarse junto con otros órganos o estructuras (por ejemplo, hígado, páncreas o tejido gastrointestinal).

En otras realizaciones, la región o regiones de interés pueden identificarse por la presencia o ausencia de uno o más marcadores biológicos. Dichos marcadores pueden evaluarse tiñendo tejido y obteniendo imágenes indicativas de la tinción para identificar regiones del tejido que incluyen el marcador o marcadores biológicos. En algunas realizaciones, la información de marcador biológico puede obtenerse mediante tecnologías de tinción in vivo para obtener datos de

ubicación del marcador o marcadores biológicos dentro del sujeto en tiempo real. En otras realizaciones, la información de marcador biológico puede obtenerse mediante tecnologías de tinción in vitro para obtener datos de ubicación de una o más imágenes representativas que se usan para predecir las localizaciones del marcador o marcadores biológicos dentro del sujeto. En algunas realizaciones, la región de interés se selecciona para que se corresponda con tejido que es rico en un marcador biológico particular o que carece de un marcador biológico particular. Por ejemplo, el uno o más marcadores biológicos pueden incluir marcadores para estructuras neuronales (por ejemplo, marcadores de vaina de mielina).

La región de interés en el órgano o tejido puede seleccionarse espacialmente basándose en la entrada del operador. Por ejemplo, un operador puede designar la región de interés en una imagen adquirida manipulando directamente la imagen (por ejemplo, dibujar o escribir la región de interés en la imagen) o proporcionando información de coordenadas de imagen que corresponde a la región de interés. En otra realización, la región de interés puede seleccionarse automáticamente basándose en los datos de imagen para lograr una selección espacial. En algunas realizaciones, la selección espacial incluye almacenar datos relacionados con la región de interés en una memoria y acceder a los datos.

Las técnicas descritas pueden utilizarse en la evaluación de efectos de neuromodulación, que a su vez pueden utilizarse como una entrada o una retroinformación para seleccionar o modificar parámetros de neuromodulación. Las técnicas descritas pueden usar evaluaciones directas de condición de tejido o función como resultados fisiológicos diana. La evaluación puede producirse antes (es decir, evaluación inicial), durante y/o después de la neuromodulación.

Las técnicas de evaluación pueden incluir al menos uno de: formación de imágenes por resonancia magnética funcional, formación de imágenes por resonancia magnética del tensor de difusión, tomografía de emisión positiva, ultrasonido de diagnóstico por imágenes o monitorización acústica, monitorización térmica. Las técnicas de evaluación también pueden incluir la evaluación de la concentración de proteínas y/o marcadores. Las imágenes de las técnicas de evaluación pueden ser recibidas por el sistema para la evaluación automática o manual. Basándose en los datos de imagen de las técnicas de evaluación, los parámetros de modulación pueden modificarse. Por ejemplo, un cambio en el tamaño o desplazamiento del tejido puede utilizarse como un marcador de la concentración local de neurotransmisores, y usarse como un marcador sustituto para la exposición de células locales al neurotransmisores que modulan el fenotipo, y efectivamente como un marcador de un efecto predicho sobre las rutas metabólicas de la glucosa o las vías de inflamación sistémica (por ejemplo, vías neuroinmunológicas o antiinflamatorias o vías de producción de dopamina). La concentración local puede referirse a una concentración dentro de un campo de foco de la aplicación de energía.

Adicional o alternativamente, el sistema puede evaluar la presencia o concentración de una o más moléculas en una región de tejido o en la sangre. La concentración en el tejido puede denominarse concentración local o concentración residente. El tejido puede adquirirse mediante un aspirado con aguja fina, y la evaluación de la presencia o niveles de moléculas de interés (por ejemplo, moléculas metabólicas, marcadores de vías metabólicas, transmisores peptídicos, catecolaminas) puede realizarse mediante cualquier técnica adecuada conocida por un experto en la técnica.

La Figura 5 es un diagrama de flujo de un método 50 para estimular un ganglio nervioso periférico. En el método 50, la región de interés se selecciona espacialmente 52. El dispositivo de aplicación de energía se coloca de tal manera que los pulsos de energía se enfocan en la región deseada de interés en la etapa 54, y el generador de pulsos aplica una pluralidad de pulsos de energía a la región de interés del tejido diana en la etapa 56 para activar las sinapsis en el ganglio diana, por ejemplo, para estimular el terminal de axón para liberar neurotransmisores y/o inducir la liberación alterada de neurotransmisores y/o inducir el cuerpo de células neuronales de actividad alterada (dentro de la sinapsis) para causar un resultado fisiológico diana, por ejemplo, activando preferentemente uno o más órganos, estructura o vías, en la etapa 58 como se proporciona en la presente descripción. En determinadas realizaciones, el método puede incluir una etapa de evaluación del efecto de la estimulación. Por ejemplo, pueden usarse una o más evaluaciones directas o indirectas de un estado de función o afección ganglionar. Basándose en la función evaluada, los parámetros de modulación del uno o más pulsos de energía pueden modificarse (por ejemplo, controlarse de forma dinámica o ajustable) para lograr el resultado fisiológico diana.

En una realización, las evaluaciones pueden realizarse antes y después de aplicar pulsos de energía para evaluar un cambio en la concentración de una o más moléculas de interés (por ejemplo, glucosa, TNF, acetilcolina (ACh), norepinefrina (NE) o dopamina (DA)) como resultado de la modulación. Si la concentración de la(s) molécula(s) de interés está por encima o por debajo de un umbral, puede realizarse una modificación apropiada en los parámetros de modulación. Por ejemplo, si la concentración de glucosa no es congruente con el resultado fisiológico deseado, la energía aplicada durante la neuromodulación puede reducirse de vuelta a un nivel mínimo que soporta el resultado deseado. Si el cambio en la(s) molécula(s) de interés en relación con el umbral se asocia con un cambio insuficiente en la(s) molécula(s) de interés, ciertos parámetros de modulación, que incluyen, pero no se limitan a, la amplitud o frecuencia de modulación, la forma del pulso, el patrón de estimulación y/o la ubicación de estimulación, pueden cambiarse.

Además, la característica o condición evaluada puede ser un valor o un índice, por ejemplo, un caudal, una concentración, una población celular o cualquier combinación de los mismos, que a su vez puede analizarse mediante

una técnica adecuada. Por ejemplo, puede usarse un cambio relativo que exceda un umbral para determinar si se modifican los parámetros de modulación. La modulación deseada puede evaluarse a través de un resultado clínico medido, tal como una presencia o ausencia de un aumento en el tamaño de la estructura del tejido (por ejemplo, tamaño de los ganglios linfáticos) o un cambio en la concentración de una o más moléculas liberadas (por ejemplo, con relación a la concentración inicial antes de la neuromodulación). En una realización, una modulación deseada puede implicar un aumento en la concentración por encima de un umbral (por ejemplo, por encima de aproximadamente un 50 %, 100 %, 200 %, 400 %, 1000 % de aumento en la concentración con respecto a un valor inicial). Para los tratamientos de bloqueo, la evaluación puede implicar rastrear una disminución en la concentración de una molécula a lo largo del tiempo (por ejemplo, al menos un 10 %, 20 %, 30 %, 50 % o 75 % de disminución en la concentración de la molécula de interés). Además, para ciertos sujetos, el tratamiento de bloqueo deseado puede implicar mantener una concentración relativamente constante de una molécula particular en el contexto de otros eventos clínicos que pueden tender a aumentar la concentración de la molécula. Es decir, el bloqueo deseado puede bloquear un aumento potencial. El aumento o la disminución u otro efecto inducido y medible pueden medirse dentro de una cierta ventana de tiempo desde el inicio de un tratamiento (por ejemplo, dentro de aproximadamente 5 minutos o dentro de aproximadamente 30 minutos).

En determinadas realizaciones, si se determina que el resultado fisiológico de la neuromodulación se desea, un cambio en la neuromodulación puede actuar como una instrucción para detener la aplicación de pulsos de energía. En otra realización, pueden cambiarse uno o más parámetros de la neuromodulación si no se desea el resultado fisiológico de la neuromodulación. Por ejemplo, el cambio en los parámetros de modulación puede ser un aumento en la frecuencia de repetición de pulsos, tal como un aumento gradual en la frecuencia de 10 Hz a 100 Hz, y la evaluación de la característica deseada continúa hasta que se logra un resultado fisiológico deseado de la neuromodulación. En otra implementación, puede cambiarse una anchura de pulso. En otras realizaciones, dos o más de los parámetros pueden cambiarse entre sí (por ejemplo, en paralelo o en serie). Si no se desea el resultado fisiológico de la neuromodulación después de cambiar múltiples parámetros, el foco (es decir, el sitio) de la aplicación de energía puede cambiarse.

El dispositivo de aplicación de energía 12 puede configurarse como un dispositivo extracorpóreo, no invasivo o un dispositivo interno (por ejemplo, un dispositivo mínimamente invasivo). Como se describe en el presente documento, el dispositivo de aplicación de energía 12 puede ser un transductor de ultrasonido o actuador mecánico extracorpóreo y no invasivo. Por ejemplo, el dispositivo de aplicación de energía 12 puede configurarse como una sonda de ultrasonido portátil que incluye un transductor de ultrasonido. Sin embargo, debe entenderse que también se contemplan otras implementaciones no invasivas, que incluyen otros métodos para configurar, adherir o colocar sondas transductoras de ultrasonido sobre una diana anatómica. Además, además de las configuraciones de mano, el dispositivo de aplicación de energía 12 puede incluir mecanismos de dirección que responden a las instrucciones del controlador 16. Los mecanismos de dirección pueden orientar o dirigir el dispositivo de aplicación de energía 12 hacia un ganglio diana 43 (o estructura), y el controlador 16 puede entonces enfocar la aplicación de energía en la región de interés 44.

La Figura 6 es un ejemplo de un dispositivo 12 de aplicación de energía que puede usarse junto con el sistema 10 de la Figura 1 que incluye un transductor 74A de ultrasonidos enfocados de alta intensidad (HIFU - High Intensity Focused Ultrasound) y un transductor 74B de ultrasonido de formación de imágenes dispuesto en un dispositivo 12 de aplicación de energía única que puede controlarse (por ejemplo, por el controlador 16) para aplicar energía y obtener imágenes del tejido diana como se proporciona en el presente documento.

Ejemplos

Direccionamiento por ultrasonido para la neuromodulación del ganglio nervioso periférico específico

Se usaron un sistema de ultrasonidos GE Vivid E9 y una sonda 11L para el barrido de ultrasonidos antes de comenzar la neuromodulación. Un área focal correspondiente a una región interior de interés fue marcada en la piel del animal. El transductor de HIFU se colocó en el área etiquetada. También se realizó otro barrido por ultrasonido mediante el uso de una sonda de formación de imágenes (3 S) más pequeña, que se colocó en la abertura del transductor de HIFU. El haz de imágenes de la sonda 3S se alineó con el haz de HIFU. Por lo tanto, se podría confirmar que el haz de HIFU estaba dirigido a la región de interés usando una imagen del órgano diana (visualizado en el escáner de ultrasonidos).

Sujetos animales, protocolo de estimulación por ultrasonido y análisis de tejidos

Ratas Sprague-Dawley adultas de 8 a 12 semanas de edad (250-300 g; Charles River Laboratories), se alojaron a 25 °C en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y se aclimataron durante 1 semana antes de realizar los experimentos. El agua y la comida normal para roedores estaban disponibles a voluntad.

Inflamación inducida por LPS e hiperglicemia

Endotoxina (LPS de *Escherichia coli*, 0111: B4; Sigma-Aldrich) se utilizó para producir un estado significativo de inflamación y disfunción metabólica (por ejemplo, hiperglucemia e hiperinsulemia) en ratas Sprague Dawley adultas sin tratamiento previo. Se administró LPS a animales (10 mg/kg; Rosa-Ballinas PNAS, 2008) mediante inyección intraperitoneal (IP) que causa una elevación significativa en TNF y concentración de glucosa circulante que alcanza las 4 horas después de la inyección, pero permanece elevada en comparación con el control durante hasta 8 horas después de la inyección. La neuromodulación mediante el uso de energía de ultrasonido aplicada se realizó en el bazo, la glándula suprarrenal derecha, un ganglio sacro, un ganglio nudoso y/o nucleus tractus solitarii. La aplicación por ultrasonido se realizó durante 1 minuto antes y después de la inyección de LPS. Se recogieron muestras de sangre 15 minutos después del último tratamiento con ultrasonido para analizar los cambios en la concentración circulante de catecolamina (por ejemplo, norepinefrina y dopamina). Muestras de sangre terminal se recogieron 60 minutos después del último tratamiento con ultrasonido para analizar los cambios en la concentración de TNF circulante. Muestras de sangre se almacenaron con el anticoagulante (disódico) EDTA para evitar la coagulación de las muestras. Las muestras se analizaron mediante ensayo ELISA para detectar cambios en la concentración de TNF (vida útil) y acetilcolina (vida útil). Las concentraciones de catecolamina (por ejemplo, norepinefrina y dopamina) se evaluaron mediante el uso de detección por HPLC o análisis ELISA (Rocky Mountain Diagnostic).

Protocolos de estimulación de ultrasonidos:

(A) Los animales se anestesiaron con isoflurano al 2-4 %.

(B) Los animales se colocaron propensos a una almohadilla de calentamiento circulante de agua para evitar la hipertermia durante el procedimiento.

(C) La región por encima de la región de interés objetivo para el estímulo ultrasónico (por ejemplo, nervio de interés) se afeitó con una navaja desechable y tijeras para animales antes de la estimulación.

(D) Se usó ultrasonido de diagnóstico por imágenes para seleccionar espacialmente la región de interés.

(E) El área se marcó con un marcador permanente para identificación posterior.

(F) Cualquiera de una sonda de ultrasonido FUS o una sonda LogiQ E9 se colocó en la región designada de interés previamente identificada por el ultrasonido de diagnóstico por imágenes.

(G) Se realizó un pulso de ultrasonido con una duración total de un solo estímulo que no supera un solo pulso de 1 minuto. Las estrategias de los pulsos de ultrasonido no alcanzarían los niveles asociados con el daño térmico y la ablación o cavitación (por ejemplo, 35 W/cm²).

(H) LPS (10 mg/kg puede inyectarse por vía intraperitoneal (para estudios agudos o cinéticos). Alternativamente, para la duración del efecto, el LPS puede inyectarse en un punto de tiempo designado más adelante.

(I) Se puede aplicar un segundo pulso de ultrasonido de 1 minuto.

(J) El animal puede dejarse incubar bajo anestesia para el estudio agudo (por ejemplo, 1 hora) y estudio cinético (por ejemplo, variar hasta un máximo de 3 horas después de LPS). Después de lo cual se descarta al animal y se recogen muestras de tejido y sangre.

Cosecha de tejidos y preparación de muestras

Se hizo una incisión a partir de la base de la cavidad peritoneal que se extiende hacia arriba y a través de la cavidad pleural. Los órganos se extrajeron rápidamente y se homogeneizaron en una solución de PBS, que contenía fosfatasa (fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0,2 mM, 5 µg/mL de aprotinina, benzamidina 1 mM, ortovandato de sodio 1 mM y canalaridina 2 µM) e inhibidores de proteasa (1 µL a 20 mg de tejido según Roche Diagnostics). Se aplicó una concentración final dirigida de 0,2 g de tejido por mL de solución de PBS en todas las muestras. Muestras de sangre se almacenaron con el anticoagulante (disódico) EDTA para evitar la coagulación de las muestras. Después, las muestras se almacenaron a -80 °C hasta su análisis. Las muestras se analizaron mediante ensayo ELISA para los cambios en la concentración de TNF (Librepan/Abcam/ThermoFisher) y la concentración de acetilcolina (vida útil). Las concentraciones de catecolamina se evaluaron mediante el uso de detección de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o análisis de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) (Rocky Mountain Diagnostic).

Análisis de HPLC

Muestras de suero se inyectaron directamente en HPLC sin tratamiento previo. Los homogeneizados de tejido se homogeneizaron inicialmente con ácido perclórico 0,1 M y se centrifugaron durante 15 minutos. A continuación, se separó el sobrenadante y se inyectó la muestra en la HPLC.

Las catecolaminas (por ejemplo, norepinefrina y dopamina) se analizaron por HPLC con un detector ultravioleta en línea. La columna de prueba usada en este análisis fue una Supelco Discovery C18 (15 cm x 4,6 mm I.D., 5 µm de tamaño de partícula). Una fase móvil bifásica compuesta por [A] acetonitrilo: [B] 50 mM KH₂PO₄, ajustado a pH 3 (con ácido fosfórico). Después, la solución se tamponó con 100 mg/L de EDTA y 200 mg/L de ácido 1-octano-sulfónico. La concentración final de la mezcla de fase móvil se estableció en 5:95 (A:B). Se usó un caudal de 1 mL/min para mejorar la resolución máxima del pico mientras que la columna se mantuvo a un 20 °C consistente para minimizar la compactación por presión de la columna resultante de la viscosidad de la fase móvil utilizada. El detector UV se mantuvo a 254 nm, que es una longitud de onda conocida para capturar la absorción de las catecolaminas (por ejemplo, norepinefrina y dopamina).

La Figura 7 muestra una configuración experimental utilizada para realizar ciertos experimentos de neuromodulación enfocados en un ganglio diana 43 (p. ej., que contiene un ganglio nervioso periférico, o parte del mismo) como se proporciona en la presente memoria. El dispositivo 12 de aplicación de energía puede funcionar según los parámetros establecidos por el controlador 16 para aplicar energía a una región de interés en el ganglio 43 diana. Como se analiza en el presente documento, el tejido diana puede incluir un ganglio nervioso periférico, o una porción del mismo, tal como un ganglio sacro o un ganglio nudoso. Si bien la configuración experimental representada se muestra con un amplificador de RF de 40 W, esto es solo a modo de ejemplo, y pueden usarse otros amplificadores (por ejemplo, amplificadores lineales). En ciertas configuraciones, las cabezas de rata se insertan en una espiral de jaula para pájaros.

En la presente descripción se proporciona una línea de tiempo experimental para la aplicación de energía de ultrasonido usada para realizar ciertos experimentos de modulación. La aplicación por ultrasonido se realizó durante un minuto antes y después de la inyección de lipopolisacárido. Los lipopolisacáridos (LPS) son moléculas de membrana bacteriana que provocan una fuerte respuesta inmunitaria o inflamatoria. LPS de *Escherichia coli* 0111: B4 (Sigma-Aldrich) se usó para producir un estado significativo de inflamación y disfunción metabólica (por ejemplo, hiperglucemia y resistencia a la insulina) en ratas adultas Sprague Dawley (SD) sin tratamiento previo. Se administró LPS a animales (10 mg/kg) mediante inyección intraperitoneal (IP), lo que provocó una elevación significativa en concentraciones de TNF, glucosa e insulina. Estas concentraciones alcanzaron un máximo en una hora y típicamente persistieron durante hasta cuatro horas, pero permanecieron elevadas en comparación con el control durante hasta ocho horas después de la inyección. El control incluyó ratas con LPS-simulada (por ejemplo, ratas inyectadas con LPS y transductores de ultrasonido se colocaron en las ratas sin aplicación del estímulo de ultrasonido). Los animales se sacrificaron en un período de tiempo (por ejemplo, una hora) después del tratamiento con ultrasonido de ganglios o núcleos para la recolección y procesamiento de órganos.

Los presentes ejemplos demuestran un método no invasivo para estimular las proyecciones axonales específicas de las neuronas en un ganglio nervioso periférico particular que conduce a células no neuronales y/u otras neuronas mediante el uso de la aplicación de energía de ultrasonido para lograr la estimulación y un resultado fisiológico asociado. Por ejemplo, la aplicación de energía a sinapsis dentro de un ganglio nervioso periférico particular puede modular (1) vías neuroinmunes o antiinflamatorias, (2) vías de producción de dopamina, (3) vías de producción de glucosa o de producción de insulina, y/o (4) procesamiento cognitivo y plasticidad.

Se monitorizó la respuesta CAP a la estimulación por ultrasonido local midiendo las concentraciones de sangre de neurotransmisores y citocinas relacionadas con CAP, incluyendo norepinefrina (NE), acetilcolina (ACh) y factor de necrosis tumoral (TNF). Se encontró que la estimulación por ultrasonido de un ganglio sacro y un ganglio nudoso logró la modulación de la concentración de NE y TNF en la sangre. Este resultado es similar o se correlaciona con la estimulación por ultrasonido del bazo y los axones asociados con la vía CAP para modular la concentración de NE y TNF. Además, se encontró que la estimulación por ultrasonido de un ganglio sacro y un ganglio nudoso logró la modulación de la concentración de dopamina en la sangre. Este resultado es similar o se correlaciona con la estimulación por ultrasonido de la glándula suprarrenal derecha y los axones asociados con la producción de dopamina. Además, se demostró que la estimulación por ultrasonido de un ganglio nudoso modula las vías sensoriales que regulan la circulación de la glucosa en sangre. En conjunto, estos datos demuestran que la neuromodulación por ultrasonido dentro de los ganglios nerviosos periféricos podría ofrecer métodos para la neuromodulación de precisión que facilita la estimulación de subconjuntos de neuronas dentro de un ganglio nervioso periférico para afectar a rutas fisiológicas específicas (por ejemplo, modulación de vías neuroinmunes, vías antiinflamatorias, vías de producción de dopamina y/o vías reguladoras de la glucosa o producción de insulina). Específicamente, la estimulación por ultrasonido se centró en subconjuntos de axones y sinapsis dentro de un ganglio sacro puede afectar la inflamación sistémica (por ejemplo, disminuir la inflamación sistémica) a través de vías neuroinmunes o vías antiinflamatorias y/o puede afectar la inflamación sistémica (por ejemplo, disminuir la inflamación sistémica) a través de la producción de dopamina en la glándula suprarrenal derecha. Además, la estimulación por ultrasonido se centró en subconjuntos de axones y sinapsis dentro de un ganglio nudoso puede afectar la inflamación sistémica (por ejemplo, disminuir la inflamación sistémica) a través de vías neuroinmunes o antiinflamatorias, puede afectar la inflamación sistémica (por ejemplo, disminuir la inflamación sistémica) a través de la producción de dopamina en la glándula suprarrenal derecha y/o puede mantener la homeostasis de la glucosa.

Las Figuras 8A a 8D muestran las concentraciones promedio de diversos neurotransmisores y citocinas en relación con un control después de la estimulación por ultrasonido del bazo, una glándula suprarrenal derecha, un ganglio

sacro, un ganglio nudoso o el nucleus tractus solitarii. La Figura 8A muestra la concentración promedio de TNF (y la desviación estándar) en la sangre después del tratamiento con ultrasonido de las regiones de interés específicas descritas. La Figura 8B muestra la concentración promedio de acetilcolina (y la desviación estándar) en la sangre después del tratamiento con ultrasonido de las regiones de interés específicas descritas. La Figura 8C muestra la concentración promedio de NE (y la desviación estándar) en la sangre después del tratamiento con ultrasonido de las regiones de interés específicas descritas. La Figura 8D muestra la concentración promedio de DA (y la desviación estándar) en la sangre después del tratamiento con ultrasonido de las regiones de interés específicas descritas. Como se muestra en la Figura 8A, la estimulación por ultrasonido de un ganglio sacro y un ganglio nudoso producido en el ganglio que fueron similares a la estimulación por ultrasonido del bazo y los axones asociados con la vía CAP para disminuir la concentración de TNF con respecto al control. Como se muestra en las Figuras 8B y 8C, el aumento en la concentración de NE en la sangre como resultado de la estimulación por ultrasonido del bazo, el ganglio sacro y el ganglio nudoso produjo un aumento en la concentración de acetilcolina en la sangre. Como se muestra en la Figura 8D, la estimulación por ultrasonido de un ganglio sacro, produjo resultados que fueron similares a la estimulación por ultrasonido de la glándula suprarrenal derecha y los axones asociados con la producción de dopamina. Como tal, la modulación por ultrasonido dentro de los ganglios nerviosos periféricos (por ejemplo, un ganglio sacro o un ganglio nudoso) afecta una o más vías fisiológicas específicas (por ejemplo, la modulación de las vías neuroinmunes, las vías antiinflamatorias, las vías de producción de dopamina, las vías reguladoras de la glucosa y/o las vías de producción de insulina) en base al ganglio nervioso periférico particular que se estimula. Específicamente, la modulación por ultrasonido dentro de los ganglios nudosos modula una vía neuroinmunitaria o una vía antiinflamatoria, tal como la vía CAP, y las vías reguladoras de glucosa y/o de producción de insulina. Además, la modulación por ultrasonido dentro de los ganglios sacros modula una vía neuroinmunitaria o una vía antiinflamatoria, tal como la vía CAP, y una vía de producción de dopamina.

La Figura 9 proporciona un ejemplo no limitante de aplicar preferentemente estimulación ultrasónica a varias regiones del modelo animal de hiperglucemia inducida por LPS para lograr la modulación dirigida de la concentración de glucosa en sangre. El gráfico de la Figura 9 muestra concentraciones relativas de glucosa en sangre en los puntos de tiempo de 10, 15, 30 y 60 minutos después de la inyección de LPS en comparación con las concentraciones de glucosa en sangre de inyección previa a LPS en el momento de 0 minutos. En un grupo que recibe solo la inyección de LPS sin estimulación con ultrasonido, se observa hiperglucemia inducida por LPS. Aunque no hubo diferencias significativas en la concentración de glucosa circulante después de la estimulación ultrasónica de la glándula suprarrenal derecha, los ganglios sacros (p. ej., ganglios de la raíz dorsal sacra y seleccionados espacialmente dirigiéndose al plexo sacro) y NTS en relación con el control, se observó una disminución significativa en la concentración de glucosa circulante en relación con el control siguió a la estimulación ultrasónica de los ganglios nudosos. Como tal, la aplicación de una estimulación por ultrasonido a los ganglios nudosos se usa para revertir la hiperglucemia inducida por LPS y modular la concentración de glucosa en sangre. Por consiguiente, la neuromodulación por ultrasonido dentro de un ganglio nudoso afecta a las vías reguladoras de la glucosa y/o de la producción de insulina. Como se muestra en la realización de la Figura 9, la aplicación de estimulación por ultrasonido a un ganglio nudoso proporciona protección contra la hiperglucemia inducida por LPS del modelo y limita y/o controla el aumento de la concentración de glucosa en sangre. Por lo tanto, la aplicación de energía de ultrasonido a un ganglio nudoso puede usarse como un tratamiento protector o como un tratamiento aplicado antes de un desafío o interrupción sistémica anticipada.

La Figura 10 proporciona un ejemplo no limitante de aplicar preferentemente estimulación por ultrasonido al hígado de modelos animales de hiperglucemia inducida por LPS para lograr la modulación dirigida de la concentración de glucosa en sangre. El gráfico de la Figura 12 muestra concentraciones relativas de glucosa en sangre en los puntos de tiempo de 5, 15, 30 y 60 minutos después de la inyección de LPS. En un grupo que recibe solo la inyección de LPS sin estímulo de ultrasonido, se observa hiperglucemia inducida por LPS. Los datos muestran además que la estimulación por ultrasonido de los lóbulos distales del hígado no afecta significativamente la concentración de glucosa en sangre. Por el contrario, se puede utilizar preferentemente la aplicación de estimulación ultrasónica en la porta hepatis para revertir la hiperglucemia inducida por LPS y modular la concentración de glucosa en sangre.

Las técnicas descritas como se proporcionan en la presente memoria emplean la estructura jerárquica natural y la organización del sistema nervioso, permitiendo la neuromodulación de precisión con una tecnología simple y no invasiva. Por ejemplo, la aplicación de energía a un ganglio nervioso periférico puede modular una o más de (1) vías neuroinmunes o vías antiinflamatorias, (2) vías de producción de dopamina y/o (3) vías de producción de glucosa o de producción de insulina usando un solo punto de estimulación. Como tal, la estimulación de un ganglio nervioso periférico, o una porción del mismo, puede permitir la modulación de una de las vías descritas, dos de las vías divulgadas, o tres de las vías divulgadas en base al ganglio nervioso periférico particular que se estimula. Si bien se demuestra para las vías nerviosas descritas, las técnicas pueden aplicarse para modular otros circuitos nerviosos periféricos. Además, se puede aplicar menos energía en general a un ganglio nervioso periférico para lograr un resultado fisiológico deseado en relación con los órganos y tejidos colocados más profundos por debajo de la piel. Como tal, se pueden usar sistemas de menor potencia o sistemas portátiles de aplicación de energía para proporcionar la energía aplicada a un ganglio nervioso periférico.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema (10), que comprende:
 - 5 un dispositivo (12) de aplicación de energía configurado para aplicar energía mecánica o de ultrasonido a una región de interés en un sujeto que es adecuado para modular una o más vías nerviosas
un controlador (15, 30) en donde el controlador está configurado para:
 - 10 seleccionar espacialmente la región de interés, y
controlar uno o más parámetros de modulación del dispositivo de aplicación de energía (12);
y un dispositivo de evaluación configurado para evaluar una característica de un resultado fisiológico en donde:
 - 15 el dispositivo de evaluación está configurado para proporcionar retroalimentación al controlador, en donde la retroalimentación es indicativa de la característica del resultado fisiológico y
20 el controlador está configurado para ajustar el uno o más parámetros de modulación basados en la retroalimentación;
y en donde la región de interés comprende al menos una porción de un ganglio nervioso periférico.
- 25 2. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un generador de pulsos acoplado al dispositivo de aplicación de energía.
3. El sistema de la reivindicación 2, en donde el generador de pulsos está en comunicación inalámbrica o por cable con el controlador.
- 30 4. El sistema de la reivindicación 3, en donde el generador de pulsos está integrado con el controlador.
5. El sistema de la reivindicación 1, en donde el ganglio nervioso periférico comprende un ganglio nudoso o un ganglio sacro.
- 35 6. El sistema de la reivindicación 2, en donde el controlador comprende además una memoria que incluye instrucciones para los modos de funcionamiento seleccionables para el sistema.
7. El sistema de la reivindicación 1, en donde la característica del resultado fisiológico incluye una concentración de una o más moléculas, un caudal de sangre, un tamaño o posición de una característica anatómica, una medida de actividad nerviosa, una composición o concentración de un lípido celular o una propiedad mecánica de tejido.
- 40 8. El sistema de la reivindicación 1, en donde el uno o más parámetros de modulación incluyen tiempo de pulso, sitio de aplicación de energía, frecuencia de pulso, ancho de pulso, amplitud del pulso, tiempo de señal encendida, tiempo de señal apagada, frecuencia de aplicación de estimulación o duración de aplicación de estimulación.
- 45 9. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un dispositivo de formación de imágenes.
- 50 10. El sistema de la reivindicación 9, en donde el dispositivo de formación de imágenes está integrado con, o el mismo que, el dispositivo de aplicación de energía.
11. El sistema de la reivindicación 9, en donde el dispositivo de aplicación de energía está configurado para operar en un modo de direccionamiento para capturar datos de imagen, y está configurado además para operar en un modo de tratamiento que tiene diferentes parámetros de modulación que los aplicados mientras está en el modo de direccionamiento.
- 55 12. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde el generador de pulsos comprende un transductor de ultrasonido.
- 60 13. El sistema de la reivindicación 1, en donde la característica del resultado fisiológico es la concentración de glucosa.

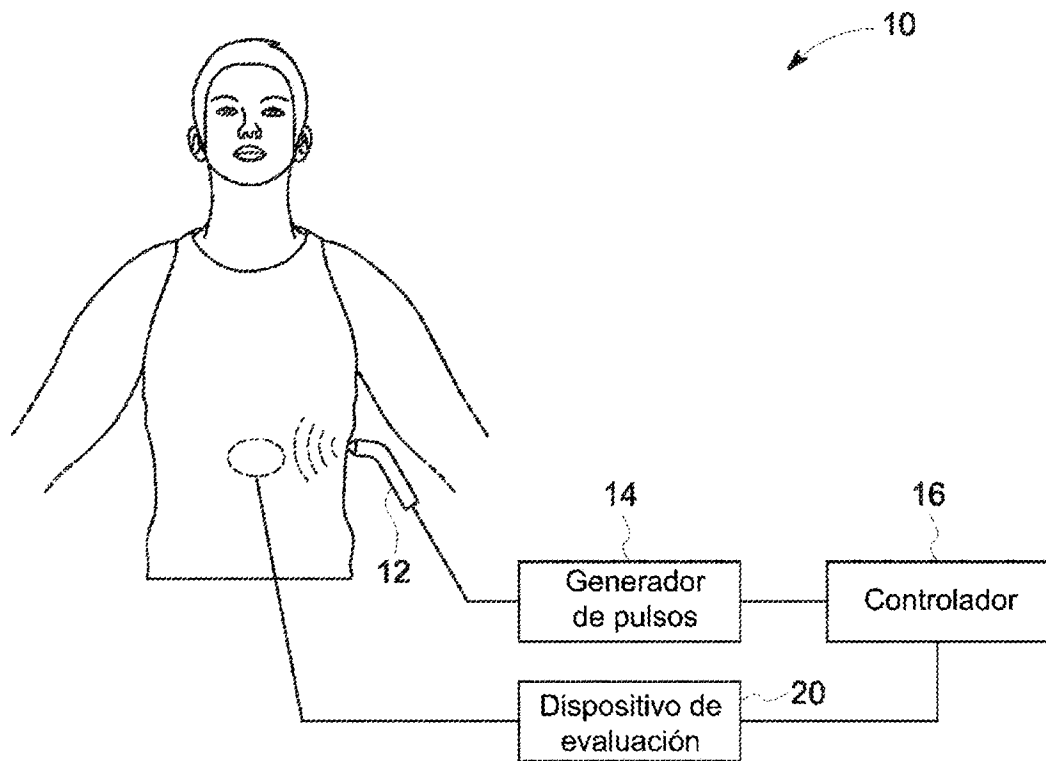


Figura 1

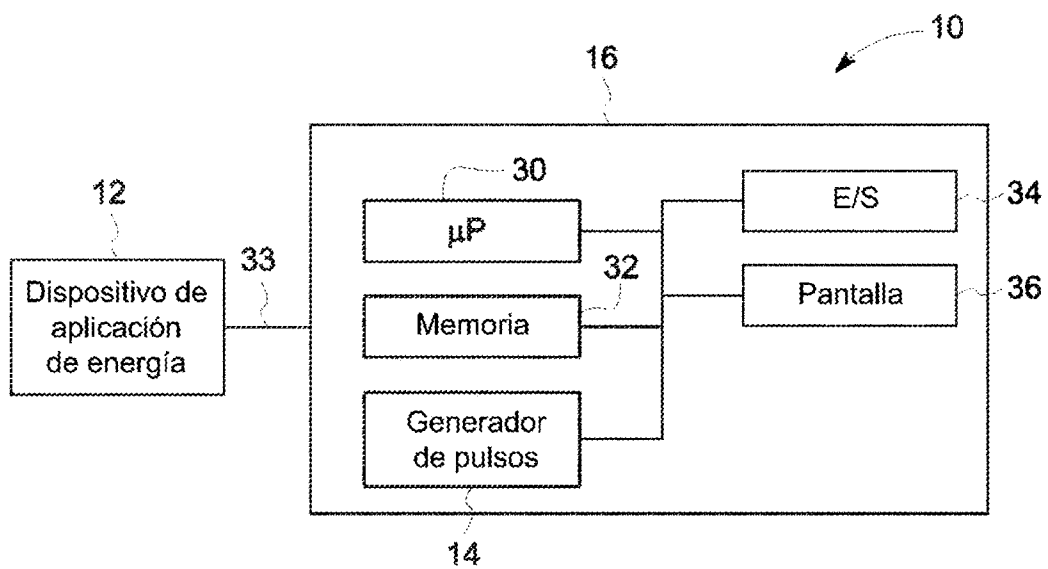


Figura 2

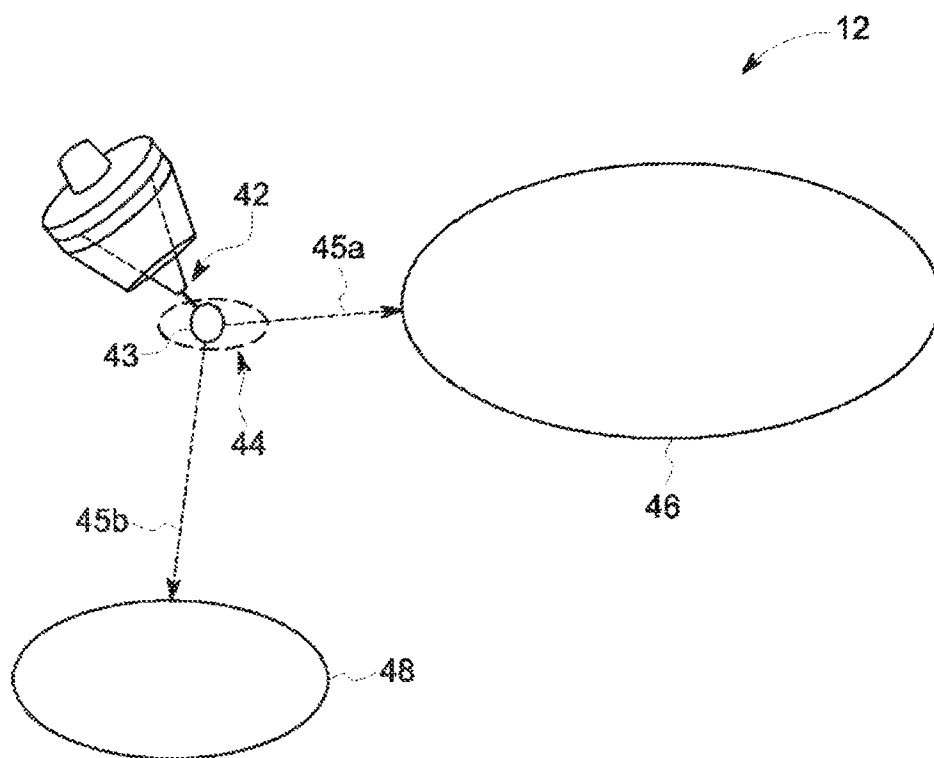


Figura 3

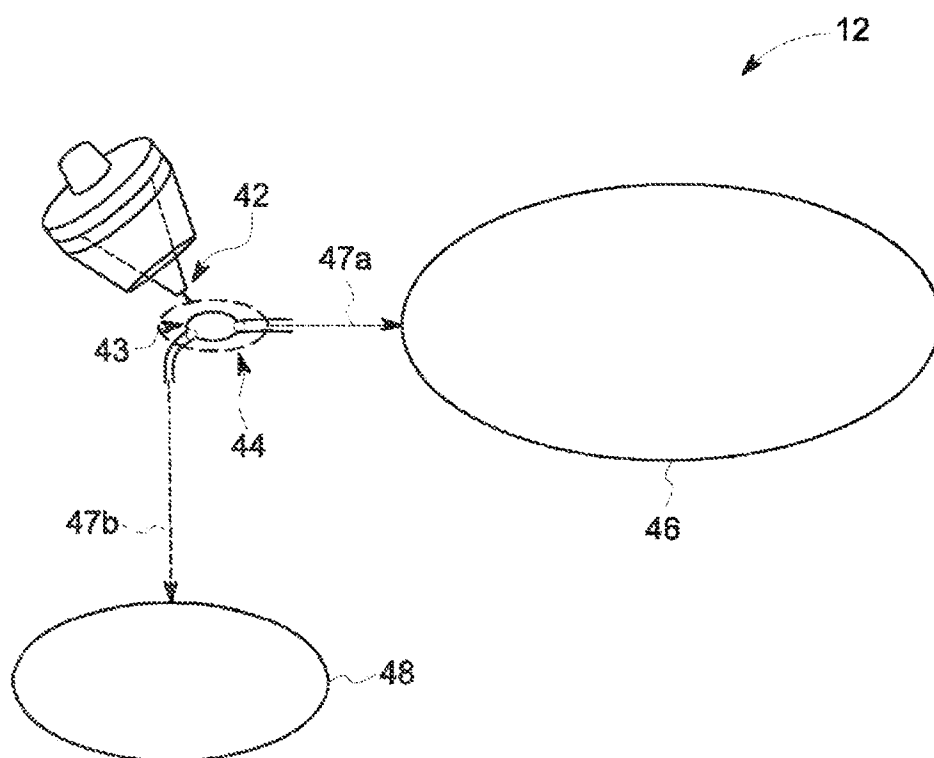


Figura 4

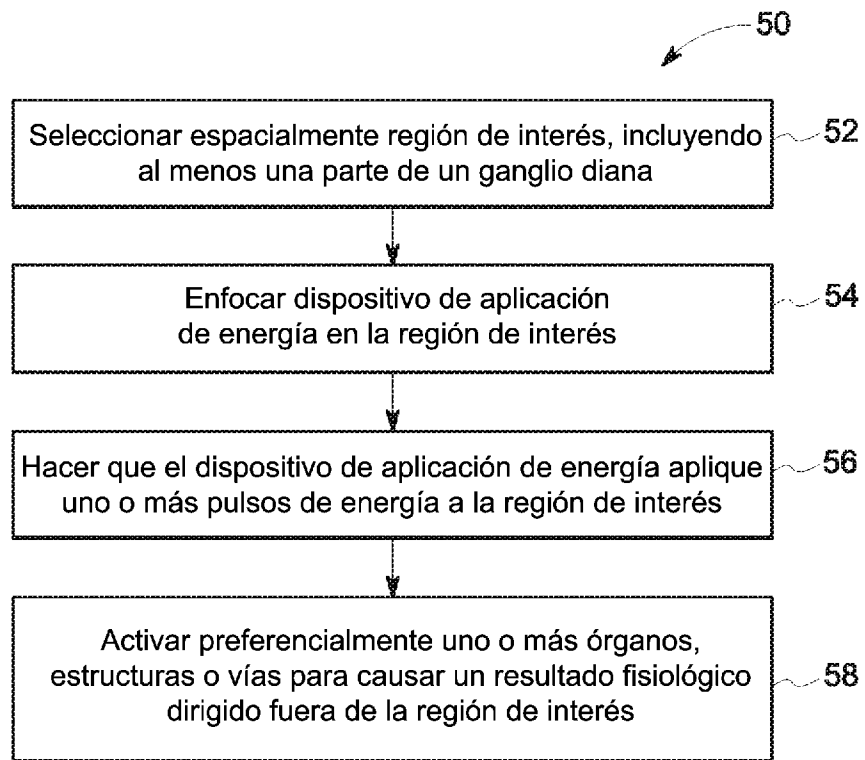


Figura 5

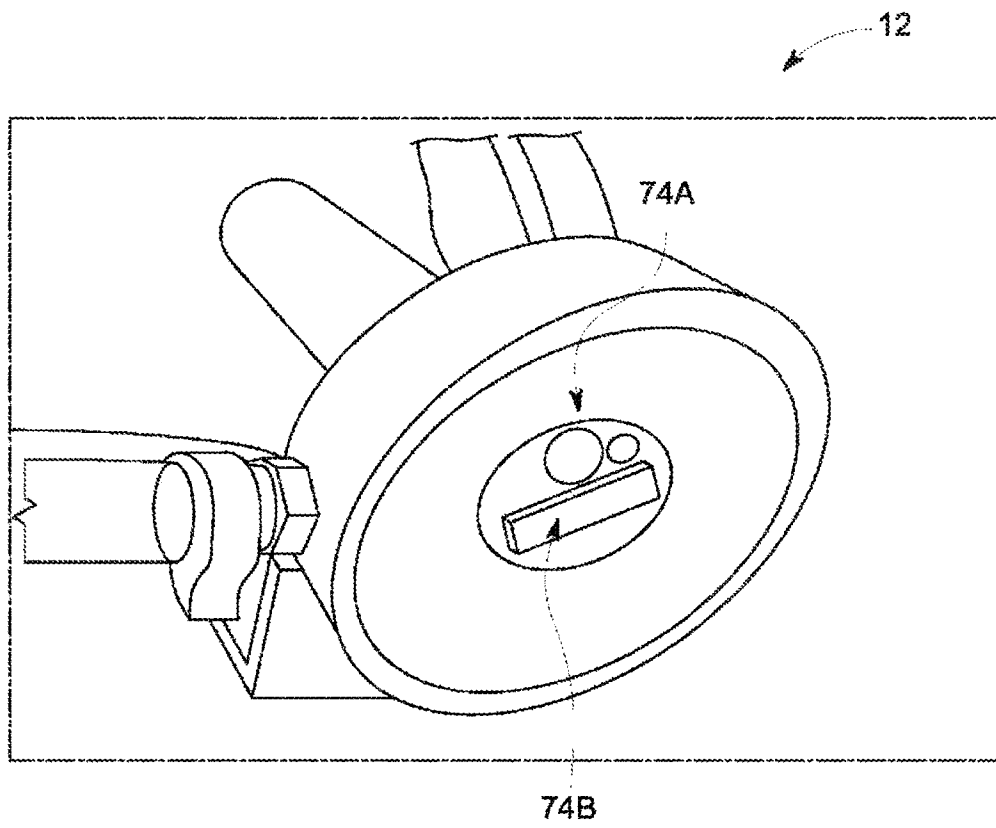


Figura 6

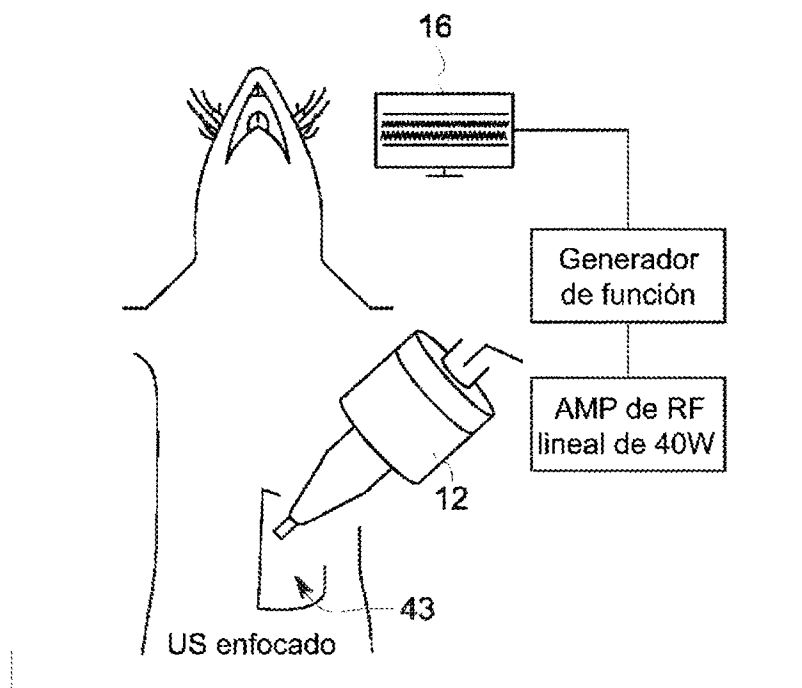


Figura 7

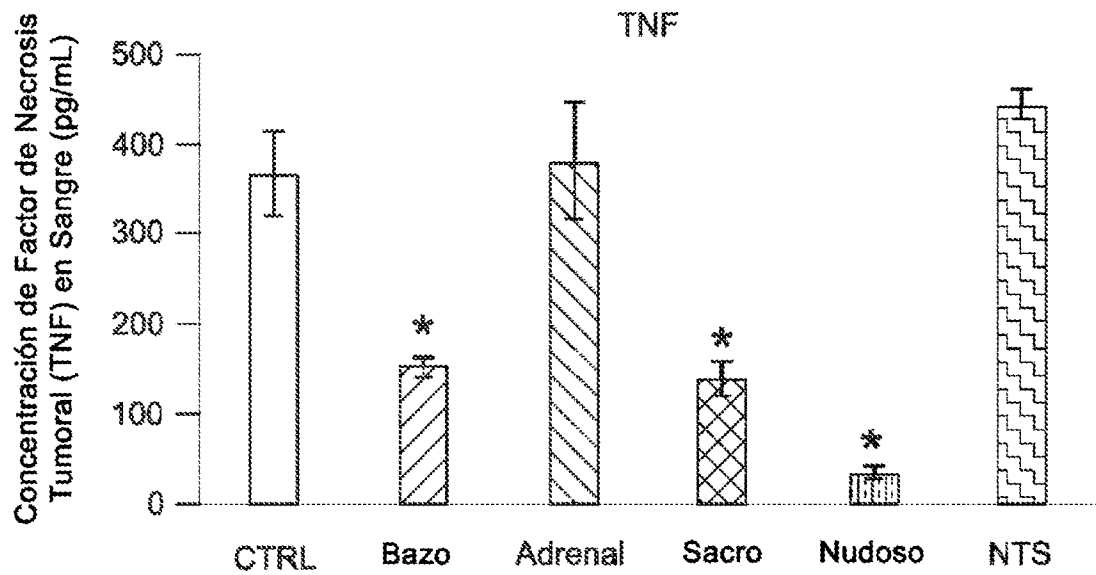


Figura 8A

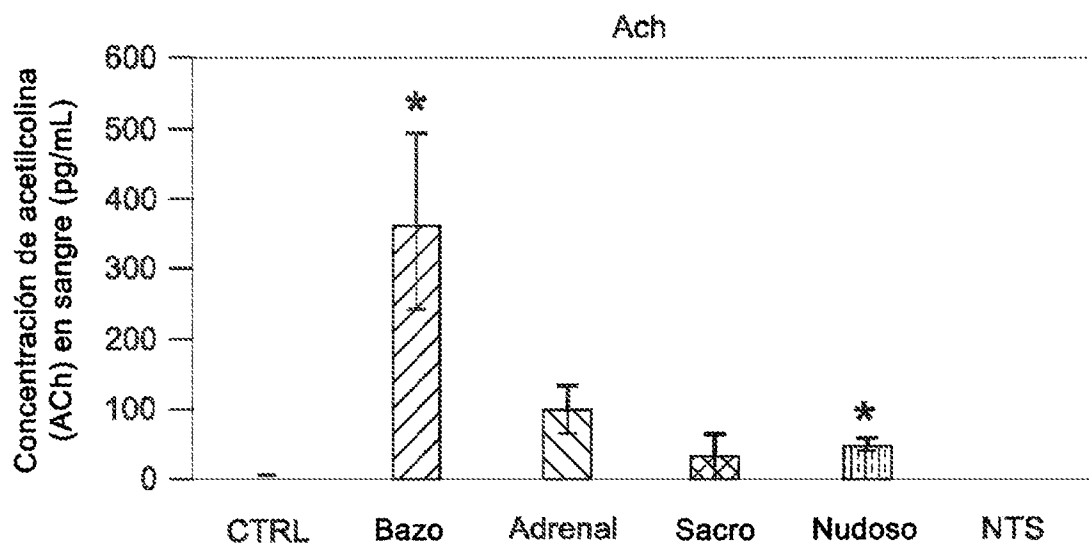


Figura 8B

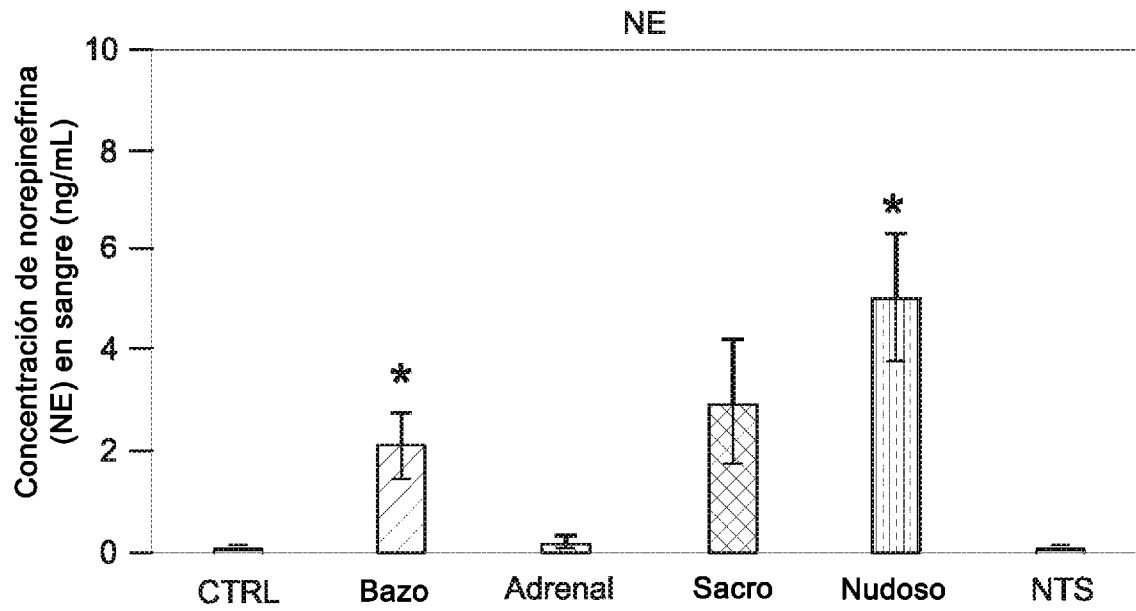


Figura 8C

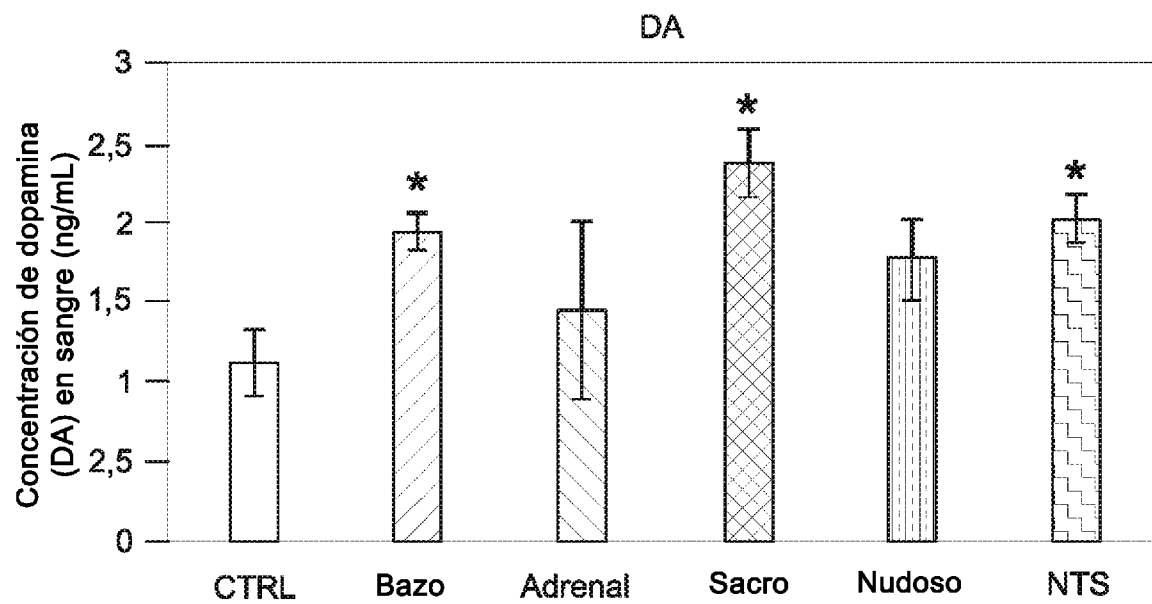


Figura 8D

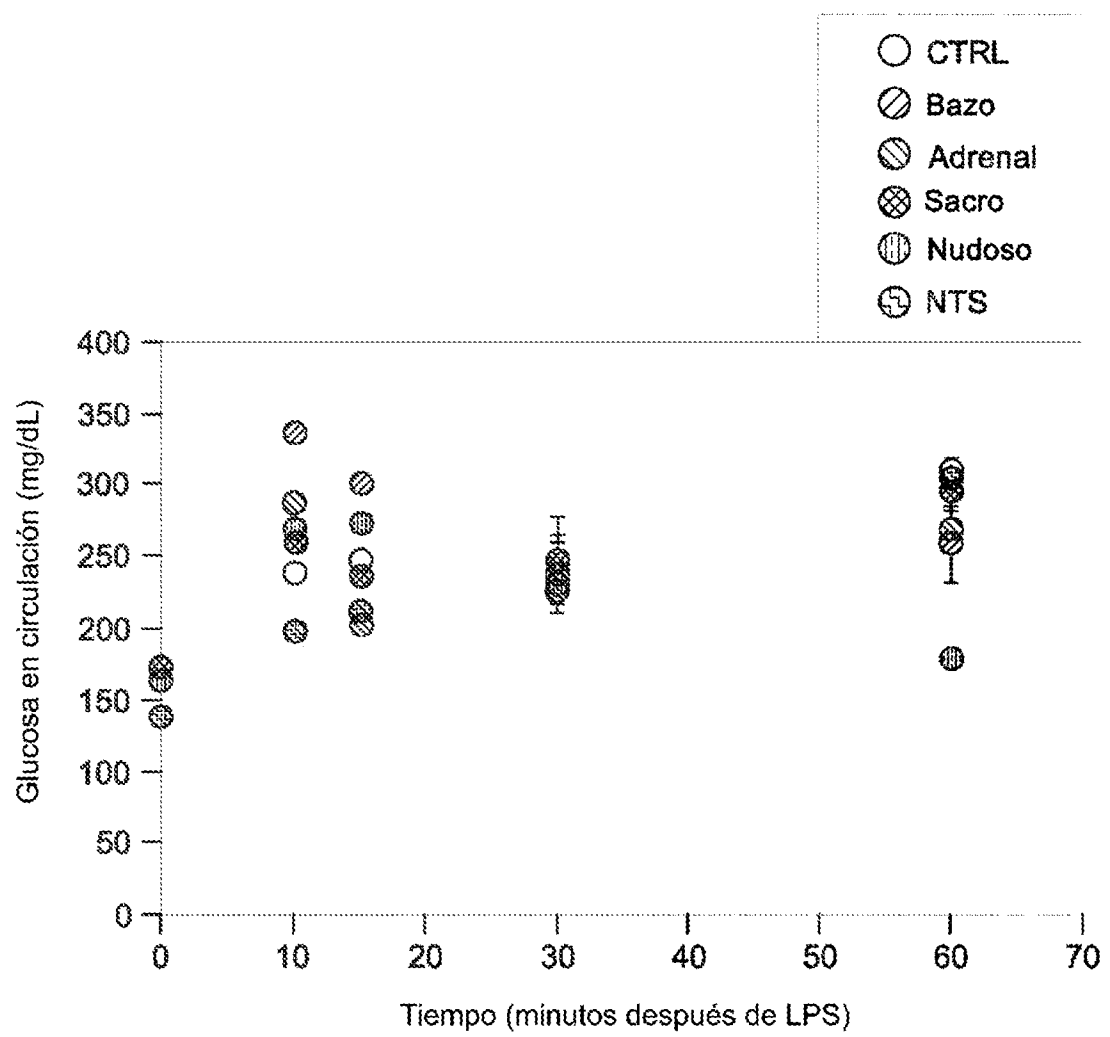


Figura 9

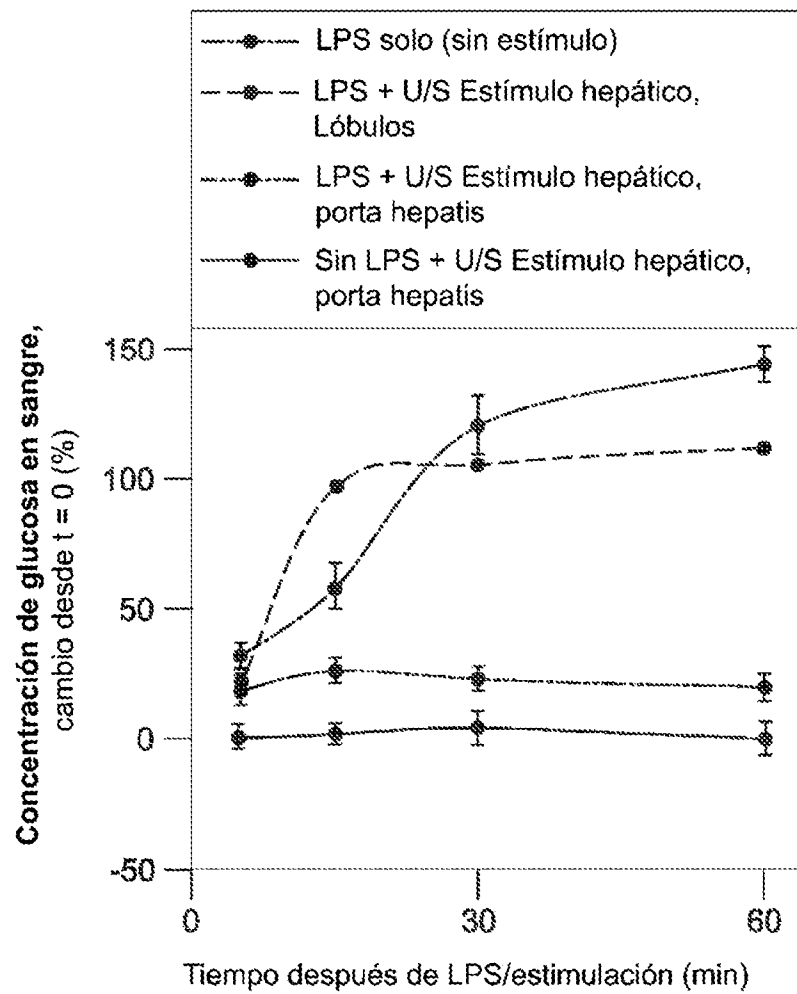


Figura 10