



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0920548-9 B1



(22) Data do Depósito: 02/10/2009

(45) Data de Concessão: 24/12/2019

(54) Título: APARELHO PARA CONTROLAR POSIÇÃO DA LÍNGUA DE UM PACIENTE

(51) Int.Cl.: A61F 5/56.

(30) Prioridade Unionista: 09/10/2008 US 61/136,857; 19/03/2009 US 61/161,715; 19/05/2009 US 61/179,529.

(73) Titular(es): IMTHERA MEDICAL, INC..

(72) Inventor(es): PAUL M. MEADOWS; MARCELO G. LIMA; FAISAL N. ZAIDI.

(86) Pedido PCT: PCT US2009059374 de 02/10/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/042404 de 15/04/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 08/04/2011

(57) Resumo: APARELHO PARA CONTROLAR POSIÇÃO DA LÍNGUA DE UM PACIENTE A presente invenção refere-se a um método para controlar a posição da língua de um paciente que inclui acoplar pelo menos um eletrodo ao nervo hipoglosso do paciente e aplicar um sinal elétrico através do eletrodo a, pelo menos, um eferente motor alvo localizado dentro do nervo hipoglosso para estimular pelo menos um músculo da língua. Os métodos podem também incluir o uso de mais de um contato para direcionar a mais de um eferente motor e estimular mais de um músculo. A carga de estimulação para manter a posição da língua pode ser compartilhada por cada músculo. A posição da língua do paciente pode ser controlada de modo a impedir a apneia obstrutiva do sono.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para “**APARELHO PARA CONTROLAR POSIÇÃO DA LÍNGUA DE UM PACIENTE**”.

Campo da Invenção

[001] A presente invenção refere-se geralmente a um método para estimular um nervo hipoglosso para controlar a posição da língua de um paciente. Em uma modalidade, o nervo Hipoglosso é estimulado para impedir a apneia obstrutiva do sono.

Antecedentes da Invenção

[002] A apneia do sono é um distúrbio do sono caracterizado por pausas na respiração durante o sono. As pessoas afetadas pela apneia do sono param de respirar várias vezes durante o sono à noite. Há dois tipos de apneia do sono, geralmente descritos na literatura médica como apneia obstrutiva e central do sono. A apneia central do sono é uma falha do sistema nervoso em produzir sinais apropriados para excitar os músculos envolvidos na respiração. A apneia obstrutiva do sono (OSA) é causada por episódios de obstrução física do canal das vias aéreas superiores (UAW) durante o sono. A obstrução física é frequentemente causada por mudanças na posição da língua 110 durante o sono, o que resulta no fechamento dos tecidos moles 112 atrás da garganta ou faringe 132 (vide as figuras 1 e 2A e 2B).

[003] A OSA é caracterizada pela obstrução completa das vias aéreas fazendo com que a respiração cesse completamente (apneia) ou parcialmente (Hipoapneia). As vias aéreas humanas (no nível do tórax) são revestidas pelo tecido mole, qualquer colapso de suas paredes resulta no fechamento das vias aéreas, o que leva à absorção insuficiente de oxigênio, interrompendo desse modo o sono das pessoas (episódios ou microestimulações).

[004] Durante o sono, os músculos da língua relaxam. Nesse estado relaxado, a língua pode carecer de tônus muscular impedindo que a mesma mude sua forma tônica normal e sua posição. Quando a base da língua e o tecido mole das vias aéreas superiores se contraem, o canal das vias aéreas superiores é bloqueado, causando um evento de apneia (vide figura 2B). O bloqueio das vias aéreas superiores impede que o ar flua para os pulmões,

criando uma redução do nível de oxigênio no sangue, o que, por sua vez, aumenta a pressão arterial e a dilatação do coração. Isso causa uma abertura reflexiva forçada do canal das vias aéreas superiores até que a desobstrução normal seja alcançada, seguida pela respiração normal até o próximo evento de apneia. Estas aberturas reflexivas forçadas despertam brevemente o paciente do sono.

[005] A OSA é uma doença potencialmente letal que frequentemente não é diagnosticada na maioria dos pacientes afetados pela apneia do sono. A gravidade da apneia do sono é determinada dividindo-se o número de episódios de apneia e hipoapneias durando 10 segundos ou mais pelo número de horas de sono. O número resultante é chamado de Índice de Apneia-Hipoapneia, ou AHI. Quanto mais alto o índice, mais séria a condição. Um índice entre 5 e 10 é considerado baixo, entre 10 e 15 é considerado de suave a moderado, acima de 15 é moderadamente grave e alguma coisa acima de 30 é considerado apneia grave do sono.

[006] As opções de tratamento atuais vão de intervenção por fármaco, abordagens não invasivas até procedimentos cirúrgicos mais invasivos. Em muitos desses casos, a aceitação do paciente e a submissão à terapia está bem abaixo dos níveis desejados, tornando as soluções atuais ineficazes como uma solução a longo prazo.

[007] As opções de tratamento atuais para a OSA não foram consistentemente eficazes para todos os pacientes. Um método padrão para tratamento da OSA é o tratamento da Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CPAP). que exige que o paciente use uma máscara através da qual o ar é soprado nas narinas e na boca para manter as vias aéreas abertas. O paciente não quer obedecer ao tratamento devido ao desconforto e aos efeitos colaterais tais como espirros, corrimentos nasais, ressecamento, irritação da pele, claustrofobia e ataques de pânico. Um procedimento cirúrgico, onde inserções rígidas são implantadas no palato mole para fornecer suporte estrutural, é um tratamento mais invasivo para casos suaves a moderados de OSA. Os tratamentos alternados são ainda mais invasivos e drásticos, incluindo a uvulopalatofaringoplastia e traqueostomia. Entretanto, os métodos

mecânicos e cirúrgicos que tendem a ser invasivos e desconfortáveis, nem sempre são eficazes e muitas vezes não são tolerados pelo paciente.

[008] A estimulação do nervo para controlar a posição da língua é uma alternativa promissora a essas formas de tratamento. Por exemplo, a dilatação da faringe via a estimulação do nervo hipoglosso (XII) tem se mostrado um método de tratamento eficaz para a OSA. Os nervos são estimulados usando um eletrodo implantado para mover a língua e abrir as vias aéreas durante o sono. Em particular, o ramo de nervo mediano XII (isto é, genio-glosso) demonstrou reduções significativas na resistência das vias aéreas UAW (isto é, diâmetro interno da faringe aumentado). Enquanto a estimulação elétrica dos nervos mostrou-se experimentalmente remover ou melhorar certas condições (por exemplo, as obstruções na UAW), métodos de implementação atuais exigem tipicamente a detecção precisa de uma condição (por exemplo, uma obstrução muscular das vias aéreas ou expansão da parede torácica), estimulação seletiva de um músculo ou nervo, e um acoplamento de detecção e estimulação. Estes sistemas contam com a detecção da respiração e/ou detecção de eventos de apneia como pré-condições para controlar e liberar estimulação elétrica de modo a causar somente os movimentos úteis da língua e a descansar periodicamente os músculos da língua e evitar fadiga. Em um sistema, por exemplo, uma fonte de forma de onda de voltagem controlada é multiplexada em dois contatos de eletrodo tipo braçadeira. Um amplificador de biossinal conectado aos contatos controla os estímulos com base nos padrões de respiração. Em outro sistema, um microestimulador usa um único estimulador de corrente constante de contato único implantado sincronizado à respiração para manter as vias aéreas abertas. Um terceiro sistema usa um gerador de pulso implantável (IPG) com um único eletrodo tipo braçadeira acoplado à parte distal do nervo hipoglosso, com estimulação marcada para a respiração. Este último sistema usa um eletrodo acoplado à parede torácica para detectar movimentos de respiração vendo a "bioimpedância" da parede torácica. Ainda, outro sistema monitora eletroneurogramas do nervo vago para detectar um evento de apneia e estimular o nervo hipoglosso em resposta.

[0009] Documento US5133354 diz respeito ao tratamento de condições médicas, tais como apneia obstrutiva do sono, sem estimulação tetânica. Os pulsos de estimulação são supridos por um gerador de estimulação acoplado a eletrodos em contato com o tecido a ser estimulado. Eletrodos podem ficar em contato com músculos individuais na via aérea superior do paciente.

[0010] Documento US5211173 diz respeito a controle de um ou de mais parâmetro(s) de um gerador de estimulação elétrica em resposta a resultados medidos da estimulação. Tecido muscular é estimulado eletricamente.

[0011] Documento US2008/167695 diz respeito ao tratamento de várias condições com estimulação de nervo do diafragma/frênico. Um eletrodo pode estimular e sensoriar músculos ou nervo Hipoglosso na via aérea superior.

[0012] Documento US2008/161878 diz respeito a tratamento de um sujeito provendo-se separadamente estimulação elétrica a cada hemidiafragma para causar contração do diafragma.

[0013] O que é necessário é um sistema e método de estimulação elétrica do nervo Hipoglosso para controlar posição da língua que não está presa à respiração e/ou à detecção de um evento de apneia.

Breve Sumário da Invenção

[0014] A presente invenção propicia um aparelho para controlar posição da língua de um paciente do modo como descrito na reivindicação principal.

[0015] Um método de estimulação de um nervo Hipoglosso para controlar a posição da língua de um paciente inclui acoplar pelo menos um eletrodo ao nervo hipoglosso do paciente e aplicar um sinal elétrico através do eletrodo a, pelo menos, um eferente motor alvo localizado dentro do nervo hipoglosso para estimular pelo menos um músculo da língua. Aquele pelo menos um eletrodo é programável.

[0016] Um método inclui programar uma amplitude limite e duração de pulso do sinal elétrico acoplando-se pelo menos um eletrodo programável ao nervo hipoglosso do paciente enquanto o mesmo está acordado e aplicar o sinal elétrico ao nervo hipoglosso em uma primeira frequência através de pelo menos um eletrodo programável, e aumentar pelo menos uma dentre a amplitude e duração de pulso do sinal elétrico até que a língua se mova e o

paciente relate a sensação.

[0017] Um método inclui programar uma amplitude alvo e a duração de pulso do sinal elétrico aplicando a amplitude limite e a duração de pulso ao nervo hipoglosso do paciente em uma segunda frequência através de pelo menos um eletrodo programável, a segunda frequência sendo mais rápida que a primeira frequência, e aumentar pelo menos uma dentre a amplitude e a duração de pulso do sinal elétrico para um nível alvo até que a língua se mova de forma suficiente para abrir as vias aéreas do paciente. Um método inclui diminuir segunda frequência para uma frequência direcionada.

[0018] Aquele pelo menos um eletrodo inclui pelo menos o primeiro e o segundo contatos e o sinal elétrico compreende pelo menos o primeiro e o segundo sinais elétricos, e o método ainda compreende aplicar o primeiro sinal elétrico através do primeiro contato a um primeiro eferente motor alvo localizado dentro do nervo hipoglosso para estimular pelo menos um músculo da língua. Aqueles primeiro e segundo contatos incluem uma pluralidade de contatos formando uma pluralidade de grupos funcionais. Numa modalidade, cada grupo funcional estimula um músculo diferente. Cada grupo funcional inclui pelo menos um contato da pluralidade de contatos. Aqueles primeiro e segundo sinais elétricos são aplicados em intervalos predeterminados. Os intervalos predeterminados daqueles pelo menos primeiro e segundo sinais elétricos estão fora de fase entre si. Tais primeiro e segundo sinais elétricos são geralmente iguais em nível e frequência. O primeiro sinal elétrico estimula um primeiro músculo e o segundo sinal elétrico estimula um segundo músculo. Aqueles primeiro e segundo sinais elétricos são aplicados a ciclos predeterminados para alternativamente descansar e estimular primeiro e segundo músculos. A cessação do primeiro sinal elétrico é coincidente com a iniciação do segundo sinal elétrico.

[0019] Aquele pelo menos um eferente motor alvo é um eferente motor de protrusor. Aquele pelo menos um eferente motor alvo é um músculo que se move para melhorar desobstrução de vias aéreas. Sinal elétrico é aplicado por um período predeterminado. O sinal elétrico é automaticamente aplicado após paciente ativar o eletrodo e após atraso de tempo suficiente para

permitir que o paciente adormeça. O músculo é estimulado de uma tal forma que uma dentre apneia e hipoapneia seja impedida. O sinal elétrico é aplicado via um sistema de ciclo aberto. O sinal elétrico é aplicado de forma contínua por um período inteiro de sono.

Breve Descrição das Várias Vistas dos Desenhos

[0020] O sumário anterior bem como a seguinte descrição detalhada de modalidades exemplificadas de um método de estimular um nervo hipoglosso para controlar posição da língua de um paciente serão entendidos melhor quando lidos em conjunto com os desenhos anexos. Dever-se-ia entender, entretanto, que a invenção não está limitada aos arranjos precisos e instrumentalidades mostradas.

Nos desenhos:

- a figura 1 é uma ilustração das vias aéreas humanas;
- a figura 2A é uma ilustração das vias aéreas humanas abertas;
- a figura 2B é uma ilustração das vias aéreas humanas fechadas durante um evento de apneia;
- a figura 3 é uma ilustração da língua humana;
- a figura 4 é uma ilustração esquemática da organização do nervo motor do nervo hipoglosso;
- a figura 5 é uma ilustração do nervo hipoglosso mostrado na figura 4 com marcação das fibras nervosas de de ramo mediano e lateral;
- a figura 5A é uma ilustração transversal do nervo hipoglosso mostrado na figura 5;
- a figura 5B é uma ilustração dos neurônios motores no rombencéfalo;
- a figura 6 é uma ilustração esquemática do nervo hipoglosso mostrado na figura 4 com marcação das fibras nervosas de ramo mediano e lateral.
- a figura 7 é uma ilustração esquemática do nervo hipoglosso mostrado na figura 4 com marcação das fibras nervosas de ramo mediano;
- a figura 8A é uma ilustração transversal de um nervo hipoglosso humano;

a figura 8B é uma ilustração transversal de um nervo lingual humano;

a figura 8C é uma ilustração transversal de um nervo hipoglosso de rato;

a figura 9 ilustra um conjunto exemplificado de curvas de fadiga do músculo do quadríceps humano mostrando contração voluntária máxima, estimulação elétrica de 50 Hz e respostas de convulsão;

a figura 10 é uma ilustração exemplificada de um eletrodo acoplado ao nervo hipoglosso de um paciente;

a figura 11 é uma vista em perspectiva do eletrodo mostrado na figura 10;

a figura 12 é uma vista em perspectiva do eletrodo mostrado na figura 11 mostrando a pluralidade de contatos;

a figura 13 é uma representação gráfica de uma estratégia de estimulação exemplificada;

a figura 14A é uma representação gráfica de uma estratégia de estimulação do ciclo de trabalho exemplificada;

a figura 14B é uma representação gráfica de uma estratégia de estimulação intercalada exemplificada;

a figura 14C é uma representação gráfica de uma estratégia de estimulação síncrona exemplificada;

a figura 14D é uma representação gráfica de uma estratégia de estimulação assíncrona ou estratégia de estimulação aleatória exemplificada;

a figura 15 é uma curva de resistência-duração exemplificada.

Descrição Detalhada da Invenção

Propriedades dos Músculos da Língua

[0021] Com relação às figuras 1 e 3, a língua 110 foi descrita como um hidróstato, um músculo especializado capaz de se mover e mudar a forma sem as conexões de tendão usuais com os ossos contra os quais forças podem ser aplicadas. Muito similar à tromba de um elefante, a língua 110 pode mudar a forma e se mover dentro da cavidade oral para auxiliar na fala, ali-

mentação e respiração. Os músculos da língua incluem o músculo Genioglosso 114, o músculo Estiloglosso 116, o músculo Hioglosso 118, o músculo Palatoglosso (não mostrado), o músculo Genioide 320 (o músculo Genioide 320 não é um músculo da língua, mas ele é um protrusor importante e dilatador faríngeo) e vários músculos que estão situados dentro da língua, chamados intrínsecos. Em um paciente que está acordado, o cérebro fornece acionamento neural para esses músculos através do nervo hipoglosso 322, para mover a língua 110 e mudar a sua forma. O nervo hipoglosso 322 inclui um ramo Estiloglosso 316a, ramo Hioglosso 318a, ramo Genioglosso 314a, e ramo Genioide 320a. Em um paciente que está acordado, o acionamento neural dos músculos da língua atua para manter a forma e a posição da língua, impedindo que a língua 110 bloqueie as vias aéreas.

[0022] A língua 110 compreende tantos músculos linguais intrínsecos quanto extrínsecos. Existem 4 músculos linguais intrínsecos, isto é, de origem e inserção dentro da língua 110: Vertical 124, Transverso 126, Longitudinal superior 128 e Longitudinal inferior 130. Há 4 músculos linguais extrínsecos, isto é, origem óssea externa e inserção na base da língua (mencionados acima): Genioglosso 114, Estiloglosso 116, Hioglosso 118 e Palatoglosso. Os músculos linguais também são funcionalmente categorizados como músculos retrusores ou protrusores e tanto os músculos intrínsecos quanto os extrínsecos são englobados nessas categorias. Os músculos linguais retrusores incluem os músculos intrínsecos Longitudinais superiores 128 e Longitudinais Inferiores 130 e os músculos extrínsecos Hioglosso 118 e Estiloglosso 116. Os músculos linguais protrusores incluem o músculo intrínseco Vertical 124 e Transverso 126 e o músculo extrínseco Genioglosso 114. A elevação da língua 110 é alcançada pela contração do músculo Estiloglosso 116 enquanto a depressão é o resultado de movimentos descendentes dos músculos Helioglosso 118 e Genioglosso 320.

Eferentes do Nervo Hipoglosso

[0023] A figura 4 ilustra esquematicamente a organização do nervo motor do nervo hipoglosso 322 a partir de sua origem no núcleo motor 444 no rombencéfalo 446, especificamente a localização dos corpos celulares retru-

sores 448 e protrusor 450, se estendendo vias seus axônios ao músculo retrusor 452 e ao músculo protrusor 454 innervado pelos ramos lateral 422a e mediano 422b, respectivamente do nervo Hipoglosso 322.

[0024] Com relação às figuras 5 a 7 exemplares, um novo método para mapear eferentes do nervo Hipoglosso foi demonstrado em um rato usando os corantes Dil 556 (por exemplo, metanossulfonato de 1,1'-dioleil-3,3',3',3'-tetrametilindocarbocianina) e DiO 558 (por exemplo, o perclorato de 3,3'-dilinoleiloxacarbocianina). Os corantes fluorescentes podem ser fabricados por Molecular Probes. O uso dos corantes Dil 556 e DiO 558 descreve uma organização topográfica e anatômica inesperada e surpreendente do nervo Hipoglosso 322. Essa organização topográfica e anatômica permite a estimulação direcionada de partes do nervo Hipoglosso 322 para maximizar a eficácia da estimulação descrita adicionalmente abaixo.

[0025] Em um primeiro experimento, os eferentes dos ramos medianos e laterais 422a e 422b foram microinjetados com corantes Dil 556 e DiO 558, respectivamente. Os ramos nervosos foram expostos e as pontas dos capilares carregados com corante foram perfuradas através do perinêurio de cada ramo 422a, 422b. A solução de corante foi submetida à iontoforese usando uma fonte de corrente (Kation Scientific, Minneapolis, USA) em 4 μ A por 5 segundos e em ciclo de folga de cinco segundos por cinco minutos.

[0026] Em um segundo experimento, o ramo mediano 422b e a musculatura protrusora foram cirurgicamente expostos e injetados com Dil 556. As pontas dos capilares carregados com corante foram perfuradas nos ventres musculares de músculos protrusores selecionados 454 e seus ramos de inervação. A solução de corante foi submetida à iontoforese usando uma fonte de corrente (Kation Scientific, Minneapolis, USA) em 4 μ A por 5 segundos e um ciclo de folga de cinco segundos por cinco minutos.

[0027] As figuras 5 e 6 mostram esquematicamente os efeitos de injetar os corantes Dil 556 e DiO 558 nos ramos lateral e mediano 422a, 422b, respectivamente, do nervo Hipoglosso 322. O corante Dil 556 injetado no ramo lateral 422a do nervo Hipoglosso 322 permanece confinado aos eferentes do nervo Hipoglosso localizados dentro do ramo lateral 422a e espalha-se ros-

tralmente em direção aos músculos retrusores 452 e anteriormente em direção à localização dos corpos de células retrusoras 448 no núcleo motor 444 no rombencéfalo 446. O corante DiO 558 injetado no ramo mediano 422b do nervo Hipoglosso 322 permanece confinado nos eferentes do nervo Hipoglosso localizados dentro do ramo mediano 422b e se espalha rostralmente em direção aos músculos protusores 454 e anteriormente em direção à localização dos corpos de células protusoras 450 no núcleo motor 444 do cérebro 446. A figura 5B ilustra os neurônios marcados com Dil e DiO 556, 558.

[0028] Com relação à figura 5A, a seção ampliada do ramo lateral 422a do nervo Hipoglosso 22 demonstrou que ele é quase que exclusivamente compreendido dos eferentes motores do retrusor iluminado com Dil 560. Similarmente, a seção ampliada do ramo mediano 422b do nervo Hipoglosso 322 (não mostrado) demonstrou que ele é quase que exclusivamente compreendido dos eferentes motores do protrusor iluminado com DiO 562. A segregação quase consistente dos eferentes motores do retrusor foi encontrada dorsolateralmente e a dos eferentes motores do protrusor foi encontrada ventromedialmente.

[0029] Essa compartimentalização topográfica e anatômica foi confirmada via um protocolo de marcação modificado. A figura 7 ilustra que o corante Dil 556 pode ser injetado ou na extremidade terminal do ramo mediano 322b ou na musculatura do protrusor 454 e o corante Dil 556 viajará anterior e ventromedialmente através do próprio nervo Hipoglosso 322. Uma imagem fluorescente confocal do nervo Hipoglosso 322 demonstrou a localização ventromedial consistente dos eferentes motores do protrusor marcados com Dil 560 do ramo mediano 422b através do próprio do nervo Hipoglosso 322 ao cérebro 446 e as imagens confocais de alta ampliação dos axônios marcados com Dil.

[0030] As figuras 8A, 8B e 8C demonstram a estrutura de organização do nervo Hipoglosso humano (figura 8A) e do nervo lingual humano (figura 8B), bem como do nervo Hipoglosso de rato (figura 8C). Os nervos Hipoglosso tanto em humanos quanto em ratos são afasciculados, isto é, carentes da estrutura organizacional nítida presente na maioria dos nervos perifé-

ricos, e que está presente no nervo lingual humano.

[0031] Acredita-se que a estrutura não fascicular do nervo Hipoglosso em ratos se aproxime da estrutura do nervo Hipoglosso humano. Além disso, toda a musculatura (organização de músculos intrínsecos e extrínsecos) da língua do rato e da língua humana são quase idênticas. O Pedido de Patente Provisória U.S. Nº 61/136.857 depositado em 9 de outubro, intitulado "Method of Selectively Stimulating a Hypoglossal Nerve" divulga e ilustra as similaridades entre as línguas do rato e do ser humano em mais detalhes.

[0032] Demonstrou-se, portanto, que a compartimentalização topográfica e anatômica inesperada e surpreendente forma a base da presente invenção que refere-se ao tratamento, controle, ou prevenção de um distúrbio neurológico usando a estimulação elétrica do nervo direcionada seletiva do próprio nervo Hipoglosso 22, e, mais particularmente, à estimulação elétrica seletiva dos eferentes motores (por exemplo, eferentes motores do retrusor e do protusor) do nervo Hipoglosso 322. As palavras "seletiva" e "direcionada" são usadas de forma intercambiável aqui significando o uso de eletrodos e fontes de corrente às fibras nervosas direcionadas seletivamente ativadas dentro de um feixe de nervos e, portanto, seus grupos motores associados para alcançar uma função motora específica. No caso de uma apneia obstrutiva do sono, a estimulação elétrica dos eferentes do nervo Hipoglosso 322, e mais especificamente, a estimulação direcionada dos eferentes motores do protusor localizados no próprio nervo Hipoglosso 332 e/ou no ramo mediano 422b, por exemplo, podem desobstruir as vias aéreas e manter o canal das vias aéreas superiores desobstruído.

[0033] A organização topográfica e anatômica surpreendente descrita acima pode ajudar a explicar algumas das falhas e limitações das aplicações de estimulação de nervo hipoglosso anteriores. Especificamente, a estimulação elétrica do próprio nervo Hipoglosso 322 integral, isto é, a seção do nervo Hipoglosso 322 localizada proximal à sua bifurcação nos ramos lateral e mediano 422a e 422b, resultou em contrações combinadas (não específicas), tanto dos músculos intrínsecos, quanto dos músculos extrínsecos e dos músculos retrusores 452 e protusores 454. Como tanto os músculos re-

trusores 452, quanto os músculos protusores 454 compreendem os músculos intrínsecos e extrínsecos, a estimulação elétrica dos ramos lateral 422a ou mediano 422b somente resulta no recrutamento tanto de músculos intrínsecos quanto de músculos extrínsecos. Ademais, a estimulação adicional do próprio nervo Hipoglosso 322 pode excitar o tipo de fibras aferentes sensoriais e fibras eferentes motoras. A grosso modo, as contrações fundidas dessa estimulação não seletiva resultam não somente em estimulação sensorial indesejável, mas também apresenta um desvio ipsilateral leve e retrusão da língua 110.

[0034] A estimulação conhecida do próprio nervo Hipoglosso também resultou em casos de bradicardia profunda que se acredita estar relacionada à estimulação secundária do nervo vago: o nervo Hipoglosso repousa contra a superfície superior do vago e o gânglio simpático cervical superior onde ele troca ramos de comunicação, e é unido com o gânglio inferior do vago por tecido conjuntivo. Formas comuns de estimulação elétrica produzem ações potenciais no axônio do nervo se propagam em duas direções: em direção ao músculo desejado ou órgão final, e na direção antidrômica ao corpo celular, a mesma direção que as fibras sensoriais normalmente transfeririam sua informação. É possível que essa atividade antidrômica pudesse produzir a ativação secundária do nervo vago. Um sítio mais distal de estimulação, por exemplo, o ramo mediano 22b pode evitar reflexo do nervo vago indesejado e ativação muscular por causa de suas conexões neurais mais limitadas, mas ainda recrutaria não seletivamente tanto os tipos de fibras aferentes sensoriais quanto fibras eferentes motoras, se elas existissem dentro da faixa do eletrodo de estimulação. Compreendendo a extensão e a organização miotópica dos subgrupos de neurônios motores do nervo Hipoglosso e o(s) músculo(s) inervado(s) desse modo, tal conhecimento pode ser usado para especificar a relevância funcional dos sistemas eferentes divergentes e em elucidar mecanismos com base no controle da língua. Consequentemente, o mapeamento das fibras do nervo Hipoglosso permite o recrutamento seletivo de fibras nervosas específicas, bem como os métodos para estimulação seletiva. O entendimento da organização neural permite a estimulação direcio-

nada seletiva que ativa somente aqueles grupos musculares que são desejáveis, e evita a ativação daqueles indesejáveis. O conhecimento adquirido a partir de estudos em cadáveres e animais valida os métodos de estimulação seletiva descritos aqui. O processo de uso da estimulação seletiva permite a ativação seletiva de somente as funções musculares desejadas.

[0035] Dever-se-ia citar, adicionalmente, que a ativação de uma pequena fração do músculo ou músculos retrusores junto com a ativação dos músculos protrusores podem atuar para reduzir a complacência faríngea enquanto não levando de forma significativa à retrusão da língua, e pode ter um efeito benéfico na desobstrução das vias aéreas.

Aparelho para Estimulação de Eferentes do Nervo Hipoglosso

[0036] Com relação às figuras 10 a 12, em uma modalidade, um eletrodo 1064 é acoplado ao nervo Hipoglosso para aplicar pelo menos um sinal elétrico a um primeiro eferente motor alvo localizado dentro do nervo Hipoglosso 322. O eletrodo 1064 pode ser programável. O eletrodo 1064 pode incluir uma pluralidade de contatos (por exemplo, contatos 1164a, 1264b, 1264c, 1264d), cada um aplicando um sinal elétrico a um eferente motor alvo. Em uma modalidade, cada contato aplica um sinal elétrico a um eferente motor alvo diferente. Em uma modalidade, mais de um contato aplicam um sinal elétrico a um único eferente motor alvo. Em uma modalidade, o eletrodo 1064 inclui um primeiro contato (por exemplo, contato 1164a) para aplicar um primeiro sinal elétrico a um primeiro eferente motor alvo, um segundo contato (por exemplo, contato 1164b) para aplicar um segundo sinal elétrico a um segundo eferente motor alvo, um terceiro contato (por exemplo, contato 1164c) para aplicar um terceiro sinal elétrico a um terceiro eferente motor alvo e um quarto contato (por exemplo, contato 1164d) para aplicar um quarto sinal elétrico a um quarto eferente motor alvo. Em uma modalidade, os eferentes motores direcionados que são estimulados estimulam pelo menos um músculo da língua 110 para controlar a posição da mesma. Em uma modalidade, o eletrodo 1064 é um eletrodo do tipo braçadeira de material mole biocompatível que fornece uma conexão íntima ao nervo. Em outra modalidade, um fio de chumbo conecta o eletrodo programável ao sistema de con-

trole. Em uma modalidade, a parelho não exige um fio de chumbo para conectar o eletrodo programável ao sistema de controle. Em uma modalidade, o sistema de controle inclui uma bateria, ou primária ou recarregável, para energizar o aparelho. Em uma modalidade, o sistema de controle inclui um processador para configurar os parâmetros de estimulação para alcançar o resultado desejado para o paciente individual ou de outra forma controlar a estimulação. Em uma modalidade, os parâmetros de estimulação são selecionados a partir do grupo que consiste em, mas não limitado a, amplitude de estimulação, frequência de estimulação e duração da estimulação. Em uma modalidade, o sistema de controle inclui um mecanismo que permite que um paciente ligue e desligue o aparelho e possivelmente faça ajustes dentro das configurações pré-programadas.

[0037] O método provido pela presente invenção não está limitado pelo projeto do aparelho usado para executá-lo, exceto pelo grau em que o ponto de contato com o próprio nervo Hipoglosso 322 ou seu ramo lateral 422a e mediano 422b é consistente com os ensinamentos aqui citados. Embora um aparelho exemplificado para estimular seletivamente os eferentes do nervo Hipoglosso seja mostrado, alterações e modificações equivalentes ocorrerão a outros versados na técnica mediante a leitura e entendimento desta especificação e desenhos em anexo. Por exemplo, Publicações de Patente U.S. Nº 2008/0046055, WO2009/048580 e WO2009/048581 podem ser modificadas de acordo com os ensinamentos aqui citados para estimular o nervo Hipoglosso 322. Em particular relação às várias funções executadas pelo aparelho exemplificado descrito aqui, os termos usados para descrever o aparelho exemplificado são destinados a corresponder a qualquer aparelho que seja funcionalmente equivalente, isto é, embora não estruturalmente equivalente, que executa a função no aparelho exemplificado ilustrado aqui da presente invenção. Para informação adicional relacionada ao aparelho que pode ser modificado de acordo com os ensinamentos citados aqui para praticar o método da presente invenção, refere-se às Patentes U.S. Nºs 6456866 e 6587725.

Fadiga

[0038] A figura 9 ilustra uma curva de fadiga exemplificada. A fadiga é um fenômeno comum com a ativação artificial por estimulação elétrica de um músculo. No controle voluntário do músculo, o cérebro humano reconhece, organiza e seleciona as melhores fibras musculares para ativar uma atividade particular. Ele ativa ou desativa as fibras para minimizar ou impedir a fadiga e mantém o rendimento muscular. Na ativação artificial por estimulação elétrica, entretanto, a estimulação vem de um ou mais contatos de eletrodos localizados em uma posição relativamente fixa com relação ao nervo direcionado ou ao feixe de fibras nervosas. A mesma população de fibras é ativada essencialmente toda a vez que um estímulo é aplicado por causa dessa relação fixa.

[0039] Como é conhecido na técnica, a excitação de uma fibra nervosa pode ocorrer ao longo de uma curva isolimiar de resistência-duração, uma fibra nervosa será excitada contanto que a amplitude esteja acima da curva ou a duração de fase esteja à direita da curva. Uma curva de resistência exemplificada é mostrada na figura 15. Em qualquer extremidade da curva, sua forma é assintótica, em uma duração de fase limitante, nenhuma quantidade de corrente de estimulação produz uma resposta, e na outra, nenhuma duração de fase é longa o suficiente para produzir também uma resposta. A invenção descrita aqui se refere ao uso de amplitude de estímulo por meio de modulação do recrutamento de fibras nervosas, mas dever-se-á entender que muitos métodos, incluindo duração de fase e a amplitude de estímulo, podem ser utilizados para os mesmos fins de ativar as fibras nervosas com estimulação elétrica.

[0040] As fibras nervosas são preferencialmente ativadas, ou recrutadas na ordem de suas proximidades com o contato de eletrodo e por seus diâmetros. Como uma regra geral, quanto mais próxima está uma fibra do contato catódico, mais provavelmente ela será ativada (a forma geral de um sistema de estimulação é localizar o contato catódico em grande proximidade dos axônios do nervo direcionado; outras formas de estimulação existem e devem estar óbvias para os versados na técnica). Quanto maior o diâmetro de uma fibra, mais provavelmente ela será ativada. A distribuição de distân-

cia e tamanho em um feixe de nervos não muda apreciavelmente ao longo do tempo. Portanto, as propriedades de recrutamento, cujas fibras serão ativadas com um pulso de amplitude particular, não mudam também. Se o estímulo aplicado é mantido em uma frequência suficientemente alta, as fibras musculares recrutadas ativadas pelas fibras nervosas estimuladas eventualmente fatigam. A força muscular e/ou a posição então muda para a condição relaxada, inativada. A estimulação do músculo esquelético para o controle postural ou movimentação dos membros é frequentemente executada em frequências que normalmente seriam esperadas para causar fadiga naqueles músculos junto com a perda de função desejada se a estimulação fosse mantida de forma contínua. A estimulação pode ser modulada mudando-se a amplitude da estimulação, como descrito acima, ou mudando-se a duração de fase do pulso. São gastos grandes cuidados e esforços tremendos para evitar a fadiga nas aplicações em músculos esqueléticos para medo de perda de efeito funcional desejado, por exemplo, para pacientes que sofrem de lesão na medula espinhal ou outra disfunção neurológica.

[0041] A fadiga pode ser minimizada ou impedida usando-se um ciclo de trabalho de estimulação, isto é, a estimulação por uma certa quantidade de tempo antes da fadiga significativa iniciar, então parar de deixar o músculo repousar e recuperar a sua capacidade de contração. Para a apneia obstructiva do sono, isso não é o ideal, pois sem um estímulo aplicado durante o período de parada do ciclo de trabalho da estimulação elétrica, a língua não seria acionada para manter uma posição desejada, e desta forma poderia voltar contra a traseira da garganta e permitir a ocorrência de um evento de apneia. Essa é uma das razões com que muitos sistemas de estimulação OSA contam em sensores para detectar quando aplicar a estimulação e quando deixá-la desligada. O método de uso do ciclo de trabalho para aplicar ritmicamente a estimulação foi proposto, também, para acabar com a necessidade de detectar eventos de respiração, na esperança de que a introdução da estimulação rítmica no nervo Hipoglosso de certa forma sincronizaria os eventos de respiração automaticamente com o tempo de estimulação. Isso não foi provado e o estudo de Davis e outros, usando os microes-

estimuladores em ovelhas demonstrou que o tempo de estimulação manual com os eventos de respiração foi exigido para alcançar um resultado útil em um único ponto de estimulação do nervo Hipoglosso.

[0042] Outro método de minimizar e de impedir fadiga é usar uma ou mais fontes de corrente independentes para ativar as múltiplas partes dos grupos de músculos desejados. Em certas modalidades exemplificadas, uma ou mais fontes de corrente independentes acionam um ou mais contatos (1164a, 1264b, 1264c e 1264d, por exemplo, mostrados nas figuras 11 e 12) que fazem interface com o nervo Hipoglosso 322. Esses contatos estão opcionalmente contidos em um único eletrodo do tipo braçadeira 1064 como mostrado. Cada contato pode ser ativado separadamente ou em conjunto com outros contatos.

[0043] Em certas modalidades, cada contato é atribuído a um ou mais grupos funcionais. Os grupos funcionais podem, por sua vez, ser usados para selecionar regiões de fibras dentro do feixe de nervos que resultam em um movimento desejado da língua. O esforço de mover a língua para a posição desejada é assim transferido de um grupo funcional para outro grupo funcional de tal forma que nenhum grupo funcional seja exigido para trabalhar o tempo todo. Assim, o esforço de mover a língua é compartilhado entre as múltiplas fibras nervosas estimuladas e seus músculos associados, impedindo ou reduzindo a fadiga porque nenhum dos grupos é ativado tempo suficiente para causar fadiga significativa, e durante seu estado de repouso eles se recuperam da estimulação. Em certas modalidades exemplificadas, cada grupo é ativado exatamente antes de fadiga significativa iniciar. Um ou mais outros grupos são então ativados para tomar suas posições, permitindo que o primeiro grupo de fibras musculares repouse. Em uma modalidade, a estimulação é espalhada para mais de um contato, onde o ciclo de trabalho de cada contato é sobreposto (figura 13). Em uma modalidade, os pulsos de estimulação podem ser geralmente aleatórios ou pseudoaleatórios contanto que o total de contrações por unidade de tempo seja limitado (vide figura 14D).

[0044] Outro método para reduzir ou eliminar a fadiga é abaixar a fre-

quência de estimulação. Quanto mais rápido um nervo é estimulado, mais rápido ele entra em fadiga. Cada pulso produz uma contração, com cada contração exigindo uma certa quantidade de trabalho. Quanto mais contrações existem, mais o músculo trabalha, e mais provavelmente o músculo sofrerá fadiga. Reduzir a frequência de estimulação para uma taxa rápida o bastante para alcançar a resposta desejada, minimiza a taxa na qual as contrações musculares ocorrem. Isso minimiza a quantidade de trabalho realizado pelo músculo, atrasando ou minimizando a fadiga muscular. Em uma modalidade, a estimulação é espalhada para mais de um contato, onde cada contato libera uma fração geralmente igual de frequência de estimulação que está fora de fase com os outros contatos (figura 14B). Esse método reduz a taxa de estimulação para cada um dos grupos independentes, mas resulta em uma taxa de estimulação funcional que é essencialmente a soma das taxas que estão ativas. Como mostrado nas figuras 14A e 14B, a mesma força ou posição efetiva é mantida, mas na figura 12A a fadiga é impedida através do método de ciclo de trabalho e na figura 14B ela é impedida por três grupos trabalhando em um terço da frequência de qualquer grupo da figura 14A, resultando na mesma força ou posição muscular e a mesma prevenção de fadiga. As frequências de estimulação que foram usadas para ativar o músculo esquelético frequentemente exigem o uso de uma frequência que resulta em tétano, uma fusão suave de pulsos rápidos o bastante para manter um nível contínuo próximo de força e posição. O tétano não é exigido por si mesmo, na ativação artificial da língua, o paciente está acordado, e a aparência estética da língua, enquanto ele é ativado, não é tão importante quanto a manutenção da desobstrução das vias aéreas. Evidência experimental mostrou que a estimulação em frequências abaixo de 5 pulsos por segundo tem sido adequada para manter a desobstrução das vias aéreas em pacientes com OSA grave.

[0045] A estimulação contínua ou quase contínua de um músculo é desencorajada na técnica devido aos problemas de fadiga. Entretanto, em vista dos ensinamentos citados aqui, a língua 110 é um músculo resistente à fadiga. Testes tanto em ratos quanto em humanos confirmaram essa descober-

ta. Em estudos limitados a animais, demonstrou-se que o músculo da língua de ratos poderia ser estimulado em frequências muito altas por períodos estendidos sem mudanças observáveis na posição da língua. Em um estudo, em vez de estimular em 15 pulsos por segundo (PPS), uma frequência adequada para mover a língua suficientemente para abrir a parte de trás da garganta, e estimulação foi aplicada em níveis supralimíares em uma frequência de 100 pps. A resposta resultante da língua foi mantida por mais de 1 hora antes que qualquer mudança na posição da língua pudesse ser detectada. Se a frequência de estimulação fosse reduzida para 15 pps, é provável que a estimulação possa ser aplicada mais de 5 vezes antes que a mudança na posição da língua ocorra. Nos testes em seres humanos, as modalidades descritas aqui estimularam com sucesso os pacientes com um conjunto fixo de contatos de eletrodos por muitas horas antes que o efeito antiapneia tenha diminuído. Em uma modalidade, usar frequências mais baixas e múltiplos contatos em uma língua humana aumenta a duração em que a estimulação poderia ser aplicada antes que os efeitos antiapneia diminuíssem.

Prevenção da OSA através da Estimulação em Ciclo Aberto

[0046] Certos métodos exemplificados abordam esse problema aplicando uma estimulação elétrica constante ou quase constante ao nervo Hipoglosso. A estimulação mantém um tônus muscular suficiente aplicando um acionamento neural artificial às fibras do nervo Hipoglosso que preferencialmente movem a língua para uma posição que desobstrui as vias aéreas. Em certas modalidades exemplificadas, a estimulação em ciclo aberto é usada. A estimulação em ciclo aberto nessas modalidades alcança uma resposta física previamente obtida usando procedimentos cirúrgicos para fazer uma mudança estática em longo prazo na geometria das vias aéreas durante seu emprego.

[0047] A presença ou ausência do tônus muscular está também associada com o mecanismo de endurecimento das paredes das vias aéreas, tornando-as desse modo menos complacentes ou menos facilmente passíveis de colapso. Metade das vias aéreas retrolinguais é revestida pela parte de trás da língua enquanto que a outra metade é constituída da parede da fa-

ringe média. Existe uma relação anatômica e funcional próxima entre os músculos Transversal (lingual intrínseco) e os músculos constritores Faríngeos Superiores 134 na base da língua posterior (Seiji Niimi e outros, *Clinical Anatomy*, Volume 17 (2), página 93). Esses dois músculos se complementam na manutenção da forma das vias aéreas. O movimento dos músculos linguais (protrusão e retrusão) não somente resulta no endurecimento da parede da língua posterior, mas também estica e endurece (transfere um arrasto indireto via músculos constritores da Faringe Superior) as outras partes da parede da faringe, tornando-as menos complacentes e causando assim mudanças benéficas às vias aéreas que afetam o fluxo de ar.

[0048] Assim, com a língua e com os tecidos da parte de trás da garganta associados acionados consistentemente de tal forma a desobstruir as vias aéreas, não há a necessidade de detectar as apneias porque simplesmente não se permitirá que elas ocorram. Em vez da estimulação por tempo para a respiração ou monitoramento de um evento de apneia antes de iniciar o tratamento, as modalidades exemplificadas estimulam o nervo Hipoglosso de uma forma predeterminada via um sistema de ciclo aberto para ativar os músculos direcionados na língua para manter a desobstrução das vias aéreas. Com a resistência das vias aéreas diminuída e/ou a língua impedida de voltar para trás da garganta, e/ou complacência faríngea reduzida, não há a necessidade de monitorar as apneias, porque elas são impedidas de ocorrer, nem monitorar o tempo de ventilação porque a estimulação não é temporizada em sincronizada à respiração, ela é mantida de forma contínua durante o período inteiro de sono.

[0049] A ativação de um protrusor que move a língua para frente e para longe da junção orofaríngea, ou a ativação de um retrusor que atue para diminuir a complacência da parede da faringe são ambas desejáveis na prevenção da oclusão das vias aéreas. A ativação dos músculos intrínsecos que mudam a forma da língua pode também levar a movimentos desejáveis, embora as ações desses músculos possam não ser claramente definidas em termos de protrusor ou retrusor. Dever-se-á entender que a ativação de qualquer músculo da língua que alcance movimentos ou ações benéficas da

musculatura da língua seja um alvo potencial dos métodos direcionados seletivos de estimulação elétrica como descrito pelos métodos desta patente e não deverá ser o único objeto do método descrito para ativar somente protussores.

[0050] Visto que a língua é um músculo resistente à fadiga, ela pode ser estimulada usando as técnicas descritas aqui por longos períodos sem perder a força ou movimento. Estimulando-se o nervo Hipoglosso, a ativação da língua assemelhando-se ao tônus muscular normal do dia-dia é rearmazenada nos músculos-chave durante o sono. A língua não cai na garganta, mantendo as vias aéreas abertas e permitindo que o paciente respire normalmente durante o sono. A estimulação contínua ou quase contínua mantém a língua em uma posição desejada, dando forma às vias aéreas, sem a necessidade de uma estratégia de estimulação complicada de ciclo fechado com a dependência associada de sensores e suas interpretações. Enquanto a musculatura da língua é resistente à fadiga, ela é ainda susceptível à fadiga em geral. Portanto, os métodos empregados aqui são ainda direcionados a manter o efeito terapêutico através da utilização de múltiplos grupos para manter a função desejada e outros métodos tal como controle da frequência para minimizar a carga de trabalho de qualquer grupo muscular único.

Problemas com a Detecção de Mudanças na Respiração

[0051] É difícil detectar um evento ou uma mudança na respiração e usar a informação tal com dados de polissonografia antes, durante e após um evento de apneia, para controlar a liberação de estimulação em um sistema implantado. Com a estimulação de ciclo aberto, a mesma não é temporizada à atividade respiratória e nem é amarrada à detecção da atividade de apneia. A detecção de mudanças na respiração exige o uso de sensores, circuito eletrônico para condicionar os sinais recebidos a partir dos sensores, e algoritmos de processamento para analisar os dados e tomar decisões sobre os dados registrados. O sensoriamento frequentemente não pode ocorrer diretamente, mas através da inferência de outros sinais. A pletismo-grafia por impedância depende do fato de que quando a parede torácica se expande com uma inspiração, a impedância através do tórax muda conse-

quentemente. Os sensores de pressão que monitoram as pressões torácicas inferem a atividade de respiração correlacionando a pressão às mudanças no ciclo de respiração. Monitorar o eletroneurograma do nervo vago ou do nervo Hipoglosso para ou detectar os eventos de respiração ou eventos de apneia é igualmente extremamente difícil. Todos estes sensores estão sujeitos a ruído ou distúrbio a partir de outras fontes que fazem a clara distinção dos eventos mais difíceis de detectar ou pior, causando a falsa detecção de um evento. A adição de sensores a um sistema implantado diminui a complexidade do conjunto de conectores e coletor de um gerador e controlador de pulso implantado e aumenta a probabilidade de haver falha no sistema, o que torna a implantação cirúrgica mais difícil. O circuito eletrônico adicionado para condicionar os sinais de sensores adiciona complexidade, custo e consumo de energia ao sistema implantado. A exigência de processar os dados condicionados por um microcontrolador dentro do sistema implantado adiciona mais custo de energia, complexidade de software e a oportunidade da má interpretação dos sinais adquiridos. O custo adicional de sensoriamento aumenta o volume do sistema implantado e aumenta seu orçamento de energia, exigindo baterias maiores e tempos de recarga mais longos. Todos esses problemas são resolvidos favoravelmente usando um sistema comparável a um descrito pela invenção citada aqui, nenhum sensor é exigido, nenhum eletrônico de condicionamento de sensor é exigido, nenhum algoritmo de análise é exigido, e nenhuma energia ou volume adicional é dedicado às funções de sensoriamento e análise.

Problemas com a Estimulação do Nervo Hipoglosso Integral e Seus Ramos Distais

[0052] Investigadores anteriores assumiram que a estimulação do nervo Hipoglosso integral resultaria em movimento útil da língua apesar da probabilidade de que o nervo Hipoglosso contenha fibras nervosas que energizam tanto músculos agonísticos quanto os antagonísticos da língua. A estimulação do nervo Hipoglosso integral resultou em somente mudanças modestas nas vias aéreas, mas que foram suficientes quando elas ocorreram no tempo certo no ciclo de respiração. Essa observação direcionou o projeto

de sistemas de estimulação elétrica para OSA que exigiram a detecção do ciclo de respiração para o momento da liberação da estimulação. Outros escolheram estimular mais ramos distais do nervo Hipoglosso na esperança de que se a estimulação fosse aplicada a esses ramos mais diferenciados, então somente os músculos da língua desejados fossem ativados. Um problema com essa última abordagem é que a abordagem cirúrgica para esses ramos mais distais é mais difícil e os ramos são progressivamente menores quanto mais distal a localização do eletrodo, tornando o projeto de um eletrodo apropriado para tais ramos pequenos mais difícil e os sistemas usados para estimulá-los menos robustos e a oportunidade de dano dessas estruturas mais delicadas mais provável.

Estimulação de Feixes de Nervos Afasciculados

[0053] A neuroestimulação é frequentemente executada em nervos motores periféricos. Os nervos motores periféricos emanam dos cornos ventrais da medula espinhal e viajam em feixes para vários grupos de músculos. Um único feixe de nervo motor pode conter muitos subgrupos de neurônios. Alguns subgrupos de neurônios são organizados em subfeixes separados chamados fascículos, que são facilmente vistos em seção transversal histológica, e frequentemente se conectam a grupos de fibras musculares dentro do mesmo músculo. Com esses subgrupos, a estimulação do subgrupo tipicamente resulta em ativação de um grupo de músculos trabalhando juntos para alcançar um efeito desejado.

[0054] Outros nervos periféricos, tal como o nervo Hipoglosso, têm subfeixes que não são organizados em fascículos. Em vez disso, esses subfeixes correm em regiões um pouco controladas, mas menos bem definidas do nervo, e não são facilmente reconhecidos em uma vista transversal. Esses subgrupos frequentemente vão para múltiplos grupos de músculos em diferentes localizações. Um exemplo de tal nervo é o nervo Hipoglosso, que tem múltiplos subgrupos se conectando a diferentes partes da língua. Uma descrição mais detalhada da estrutura do nervo para a língua humana é descrita no Pedido de Patente U.S. Nº 61/136.102, depositado em 9 de outubro de 2008.

[0055] Nem todo músculo da língua humana está envolvido na abertura das vias aéreas. Alguns músculos estimulados agem para bloquear as vias aéreas. Nas modalidades descritas, os únicos nervos direcionados pelo método de estimulação elétrica direcionada seletiva descrito aqui são os nervos que estimulam os músculos que ativam a língua, resultando na abertura ótima das vias aéreas e a supressão de movimentos indesejados da língua. Em contraste, a estimulação do nervo integral ativa os conteúdos do nervo inteiro e os feixes de nervos contendo fibras nervosas tanto para grupos desejáveis quanto para grupos não desejáveis de músculos de contração são simultaneamente ativados. Isso não somente leva a níveis subótimos de abertura, mas também produz movimentos indesejáveis da língua. Uma forma cirúrgica de evitar esse problema com métodos menos ótimos é localizar eletrodos de estimulação em ramos distais do nervo que somente enervam os grupos de músculos desejados, uma tarefa que é difícil e potencialmente perigosa para o nervo.

[0056] Nesses casos, a ativação do feixe inteiro a partir de um estímulo elétrico artificial resulta em ativação de todos os músculos ativados pelos subgrupos dentro do grupo de nervo estimulado. Na presente invenção, para direcionar somente os grupos específicos desejados de fibras dentro de um feixe de nervos, as modalidades exemplificadas usam múltiplos contatos de eletrodos nos nervos e múltiplas fontes de corrente controlada independentes para ativar somente os subgrupos desejados. Isso elimina o problema de liberar estimulação a músculos que não fornecem a posição desejada da língua.

[0057] O nervo nessa região é afascicular, (proximal aos ramos estiloglosso/hioglosso e distal ao ramo ansa cervicalis), isto é, os vários grupos de nervos que separam distalmente não são isolados no feixe como fascículos, mas estão presentes em massa com todas as fibras do nervo Hipoglosso. Como descrito nos estudos com corantes em ratos acima, e em estudos em cadáveres humanos, parece, entretanto, ser uma organização no feixe, com fibras principalmente enervando o músculo genioglosso residindo na região mediana do feixe. Estudos conduzidos em ratos, um modelo animal identifi-

cado até aqui que replica a natureza afascicular do nervo Hipoglosso humano, revelaram uma organização do nervo integral, sugerindo que a ativação direcionada de uma subpopulação de neurônios no nervo Hipoglosso seria possível. Estudos de estimulação em ratos e humanos com eletrodos multipolares e múltiplas fontes de corrente independentes verificaram isso com o resultado que múltiplos movimentos e posições distintas da língua poderiam ser alcançados usando métodos e dispositivos de estimulação direcionada. A localização de contatos de eletrodos em torno do perímetro do nervo Hipoglosso nessa região alcançou a ativação seletiva alvo dos músculos da língua. As mudanças resultantes das vias aéreas produzidas por estimulação dependem de quais contatos de eletrodos estão ativados.

[0058] Em um sistema exemplificado, um eletrodo 1064 é implantado em torno do nervo Hipoglosso em feixes nervosos de aproximadamente 3,5 a 4,5 mm de diâmetro e 1 cm de comprimento ou próximo a eles. Isto é, tipicamente atrás e abaixo da mandíbula, logo debaixo da glândula submandibular, proximal aos ramos Estiloglosso/Hioglosso e distal ao ramo ansa cervicalis. Nesse ponto, os principais ramos para os vários músculos da língua são distais ao sítio do eletrodo.

Estimulação Seletiva Alvo de Eferentes do Nervo Hipoglosso

[0059] Numa modalidade, a presente invenção é direcionada à estimulação seletiva alvo de eferentes do nervo Hipoglosso em animais. Numa modalidade, a presente invenção é direcionada à estimulação seletiva alvo de eferentes de nervo Hipoglosso em mamíferos. Numa modalidade, a presente invenção é direcionada à estimulação seletiva alvo de eferentes do nervo Hipoglosso em ratos. Numa modalidade, a presente invenção é direcionada à estimulação seletiva alvo de eferentes do nervo Hipoglosso em humanos.

[0060] Numa modalidade, a presente invenção é direcionada à estimulação seletiva alvo de eferentes do nervo Hipoglosso via sinais elétricos emitidos a partir de pelo menos dois contatos de eletrodos programáveis. Numa modalidade, a estimulação seletiva alvo de eferentes do nervo Hipoglosso ocorre via múltiplos contatos de eletrodo. Numa modalidade, a estimulação seletiva alvo de eferentes do nervo Hipoglosso é acionada por múltiplas fon-

tes de corrente. Numa modalidade, os múltiplos contatos de eletrodo são acionados por suas fontes de corrente independentes.

[0061] Em uma modalidade, cada um dos múltiplos contatos de eletrodo ativa um grupo de músculo benéfico e alternam suas operações tal que a função benéfica seja mantida por pelo menos um grupo todas as vezes. Em uma modalidade, cada um dos múltiplos contatos de eletrodo ativa um grupo de músculos benéficos e intercalam suas operações tal que a desobstrução das vias aéreas seja mantida. Em uma modalidade, cada um dos múltiplos contatos de eletrodo ativa um músculo benéfico, e alternam suas operações tal que a desobstrução das vias aéreas seja mantida. Em uma modalidade, cada um dos múltiplos contatos de eletrodo ativa um músculo benéfico, e intercalam suas operações tal que a desobstrução das vias aéreas seja mantida.

[0062] Em uma modalidade, o método inclui ativar o músculo Genioide ipsilateral. Em uma modalidade, o método inclui ativar o compartimento rostral ou caudal ou ambos os compartimentos do músculo Genioide ipsilateral. Em uma modalidade, o método inclui ativar pelo menos um compartimento ou ambos os compartimentos dos músculos Genioides ipsilaterais ou com o compartimento rostral dos músculos Genioides contralaterais aumentando a dilatação (das vias áreas faríngeas) e a desobstrução do canal das vias aéreas.

[0063] Em uma modalidade, os sinais elétricos modulados têm uma frequência suficiente para uma contração tetânica suave. Em uma modalidade, os sinais elétricos modulados têm uma frequência de estimulação de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 pps. Em uma modalidade, os sinais elétricos modulados são de uma intensidade de aproximadamente 10 a aproximadamente 3000 microamperes (μA). Em uma modalidade, os sinais elétricos modulados têm uma largura de pulso de estimulação de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 microssegundos (μs).

[0064] Em uma modalidade, a estimulação seletiva alvo de eferentes do nervo Hipoglosso ativa pelo menos um músculo da língua. Numa modalidade, a estimulação seletiva alvo de eferentes do nervo Hipoglosso ativa pelo

menos um músculo dilatador do canal das vias aéreas superiores. Em uma modalidade, pelo menos um músculo protusor é ativado. Em uma modalidade, pelo menos um músculo protusor e pelo menos um músculo retrusor são alternadamente ativados. Em uma modalidade, pelo menos um músculo protusor e pelo menos um músculo retrusor são coativados. Em uma modalidade, pelo menos um músculo protusor 400 ativado é o músculo genioglosso. Em uma modalidade, pelo menos um grupo de músculos benéficos é ativado. Em uma modalidade, pelo menos dois grupos de músculos benéficos são ativados.

Método para Tratar um Distúrbio Neurológico Incluindo Apneia Obstrutiva do Sono

[0065] Um método para tratar, controlar ou prevenir um distúrbio neurológico compreende acoplar pelo menos um eletrodo programável ao nervo Hipoglosso 322 de um paciente; e aplicar seletivamente sinais elétricos aos eferentes motores localizados dentro do nervo Hipoglosso 322 através do eletrodo programável 1064 para estimular seletivamente pelo menos um músculo. Em uma modalidade, os sinais elétricos são modulados. O método para tratar, controlar ou prevenir um distúrbio neurológico consiste essencialmente no recrutamento de eferentes motores de retrusor. O dito método compreende o recrutamento de eferentes motores de protusor. Tal método compreende o recrutamento de uma razão de eferentes motores de retrusor para eferentes motores de protusor, tal como as razões descritas acima para tratar um distúrbio neurológico.

[0066] Em uma modalidade, o distúrbio neurológico adequado para o tratamento, controle, ou prevenção pela presente invenção é selecionado a partir do grupo que consiste em, mas não está limitado a distúrbios oromiofuncionais, atrofia, fraqueza, tremores, fasciculações, e miosite.

[0067] Em uma modalidade, o distúrbio neurológico é apneia obstrutiva do sono. Outras aplicações potenciais desse método, em adição ao tratamento de apneia obstrutiva do sono, incluem, por exemplo, estimulação do nervo suplementar para manter as vias aéreas abertas para o tratamento de ronco, hipoapneia, ou ativação contramotora da língua durante um ataque

epilético. Outros problemas de saúde relacionados à desobstrução das vias aéreas de um paciente podem também ser tratados usando os métodos fornecidos pela presente invenção.

[0068] Um método para tratar, controlar ou prevenir a apneia obstrutiva do sono inclui as etapas de acoplar pelo menos um eletrodo programável ao nervo Hipoglosso 322 de um paciente; e seletivamente aplicar sinais elétricos a eferentes motores localizados dentro do nervo Hipoglosso 322 do paciente através do eletrodo programável 1064 para estimular seletivamente pelo menos um músculo. Pelo menos um eletrodo programável 1064 fornece uma estimulação elétrica contínua de baixo nível a eferentes motores específicos para manter a rigidez do canal das vias aéreas superiores por todo o ciclo respiratório. Pelo menos um eletrodo programável fornece estimulação elétrica intermitente a eferentes motores específicos em intervalos predeterminados controlados suficientemente próximos para alcançar vias aéreas constantemente abertas.

[0069] Tal método para tratar, controlar ou prevenir a apneia obstrutiva do sono inclui ativar seletivamente um ou mais músculos no canal das vias aéreas superiores para reduzir eficazmente a gravidade da apneia obstrutiva do sono e melhorar a desobstrução das vias aéreas. Tal método inclui a estimulação seletiva alvo de eferentes motores que ativam o músculo genioide, causando movimento anterossuperior do osso hioide para aumentar a desobstrução do canal das vias aéreas superiores. Tal método inclui a estimulação seletiva alvo de músculos funcionalmente opostos que também enrijecem eficazmente o canal das vias aéreas superiores para reduzir o risco de colapso.

[0070] Tal método para tratar, controlar ou prevenir a apneia obstrutiva do sono consiste essencialmente do recrutamento de eferentes motores de protusor. O dito método inclui ativar pelo menos um músculo protusor. O dito método inclui a estimulação seletiva alvo de eferentes motores de protusor localizados dentro do nervo Hipoglosso 22 que ativam o músculo genioglosso, causando protusão da língua para aumentar a desobstrução do canal das vias aéreas superiores.

Programação do Sistema

[0071] A programação do sistema e a estimulação das modalidades exemplificadas não têm que levar em conta o tempo de respiração. Quando a estimulação elétrica é aplicada a um feixe de nervos, há essencialmente dois fatores que determinam quais fibras dentro do feixe serão excitadas. O primeiro é a distância da fibra ao contato, quanto mais próxima uma fibra está do contato, maior o gradiente de corrente e mais provável que a fibra seja excitada. O segundo é o diâmetro da fibra, que determina as mudanças de voltagem através da membrana e, portanto, a probabilidade de alcançar o limite de gerar uma ação potencial. Quanto maior o diâmetro, mais provável que a fibra seja excitada. Em uma amplitude de corrente particular de suficiente duração, todas as fibras dentro de uma certa distância ou diâmetro da estimulação serão excitadas. À medida que a corrente aumenta, mais fibras serão excitadas. Como cada fibra está associada com uma fibra muscular ou fibras musculares (juntas referidas como uma unidade motora), à medida que mais fibras nervosas são excitadas, mais fibras musculares são contraídas, causando uma gradação na produção de força ou posição à medida que a corrente de estimulação ou duração de fase é aumentada. O ponto no qual essa força é primeiro gerada é referido como o limite motor, e o ponto no qual todas as fibras são recrutadas é o nível de estimulação máximo. O conforto dessa atividade para o paciente é frequentemente excedido antes de seu nível máximo ser alcançado, e é importante determinar o nível limite e o nível no qual o nível útil de força ou posição é obtido em um nível que não seja desconfortável para o paciente. O ponto no qual a força ou posição ótima ou melhor possível é obtida é o nível alvo.

[0072] Em certas modalidades exemplificadas, a programação do sistema confere conexão operativa de pelo menos um eletrodo com um eferente motor localizado dentro de um nervo (por exemplo, o nervo Hipoglosso). Essa conexão não precisa ser uma conexão física. A conexão pode ser qualquer conexão conhecidas pelos versados na técnica onde a conexão é suficiente para liberar um estímulo ao eferente motor alvo do nervo direcionado. Uma vez que o eletrodo seja operativamente conectado ao nervo dire-

cionado, dois ou mais contatos de eletrodo são ativados para determinar seus limites de estímulo aplicáveis (isto é, o limite no qual uma resposta desejada é alcançada). O nível de estimulação confortável para o paciente pode também ser medido. Os contatos podem também ser atribuídos em grupos funcionais que fornecem movimentos da língua que são benéficos em manter a desobstrução das vias aéreas.

[0073] Em certas modalidades exemplificadas, a estimulação pode ser fornecida ao nervo usando pelo menos dois grupos funcionais. Um grupo funcional é definido como um ou mais contatos de eletrodo (por exemplo, os contatos 1264a, 1264b, 1264c e 1264d mostrados na figura 10) que liberam um estímulo que resulta em um movimento da língua que mantém as vias aéreas abertas. Cada grupo funcional pode ter um único contato, ou pode ter múltiplos contatos. Por exemplo, um grupo funcional com dois contatos poderia ser usado para produzir uma população de fibras nervosas que repousam entre dois contatos adjacentes. Um exemplo não limitante de como a estimulação a partir do grupo funcional pode ser liberada é o direcionamento de corrente ou campo, conforme se encontra descrito na Patente Internacional PCT/US2008/011599. Em outra modalidade exemplificada, dois ou mais contatos adjacentes podem ser usados para focar o campo de estimulação para limitar a área de neurônios excitados a uma área menor do que a que pode ser alcançada com um único contato usando o caso de um gerador de pulsos como um contato de retorno. Em outra modalidade exemplificada, dois ou mais contatos não adjacentes podem ser usados juntos para gerar uma resposta útil que é melhor do que a resposta que os únicos contatos sozinhos poderiam produzir. A tabela abaixo mostra várias combinações exemplificadas de grupos funcionais para uma modalidade tendo seis contatos numerados de 1 a 6. Um único contato pode ser um membro de mais de um grupo funcional. Por exemplo, o contato dois poderia estar em dois grupos diferentes, um grupo constituído do contato 1 e 2, e outro constituído do contato 2 e 3. Os grupos de contato exemplificados são mostrados abaixo.

a. Grupos de Contato Único: 1, 2, 3, 4, 5, 6.

b. Grupos de Contatos Duplos: 1&2, 2&3, 3&4, 4&5, 5&6, 6&1.

c. Grupos de Contatos Triplos: 1&2&3, 2&3&4, 3&4&5, 4&5&6, 5&6&1, 6&1&2.

d. Grupos de Contatos Não Adjacentes: 1&3, 2&4, 3&5, 4&6, 5&1, 1&3&5, 2&4&6, 3&5&1, 4&6&1, 1&2&4, etc.

[0074] A figura 11 ilustra uma estratégia de estimulação exemplificada. Como mostrado na figura 11, os grupos funcionais podem ser usados para estabelecer compartilhamento de carga, elevação de amplitude, e início retardado de estimulação para otimizar a liberação de estimulação do nervo direcionado (o nervo Hipoglosso, por exemplo). Na estratégia exemplificada da figura 13, a estimulação é atrasada após um paciente começar uma sessão de sono, permitindo que o paciente adormeça antes da estimulação começar. A estimulação a partir de cada um dos grupos funcionais se reveza elevando, mantendo a língua na posição desejada por um período de tempo que é sustentável sem fadiga significativa, antes de o próximo grupo começar e o grupo anterior parar, permitindo que as fibras musculares associadas ao grupo anterior relaxem, o que ajuda a prevenir a fadiga, mas que mantém a posição desejável da língua todo o tempo.

[0075] O esforço restante em programar os dois ou mais contatos de eletrodo é selecionar os contatos de eletrodo e atribuí-los aos grupos funcionais. Durante a estimulação, somente um único grupo funcional estará disponível por vez ou em sobreposição de intervalos de fase, mas um grupo pode conter mais de um contato. O efeito de ter mais de um contato deveria adicionalmente ser testado para ter certeza que a sensação dos dois contatos ou grupos ao mesmo tempo não resultaria em desconforto para o paciente. De forma ostensiva, se um único contato resulta em boa abertura das vias aéreas, há pouca razão para adicionar outro contato ao mesmo eferente direcionado. Se o uso de dois contatos fornece melhor abertura, então o par deveria ser testado junto e atribuído ao mesmo grupo.

[0076] Em certas modalidades, pelo menos dois grupos funcionais são definidos, tal que a carga da manter a posição da língua é compartilhada, prolongando o tempo até que a fadiga comece ou impedindo-a totalmente. A estimulação começa com o primeiro grupo, que eleva em amplitude até uma

amplitude alvo, fica no nível alvo por uma quantidade predeterminada de tempo e então é substituída ou sobreposta pelo próximo grupo. Isso se repete através de um ou mais dos grupos funcionais. O padrão pode repetir começando com o primeiro grupo funcional, mas não precisa começar com o mesmo grupo funcional a cada vez. Em certas modalidades exemplificadas, os grupos podem ser programados para elevar em amplitude enquanto o grupo anterior ainda está disponível e no nível alvo do próximo grupo, o primeiro grupo seria programado para terminar. Isso manteria um nível contínuo constante de estimulação que é compartilhado entre os grupos programados. O ciclo se repete até o fim da sessão de sono.

[0077] A carga de manter o tônus muscular e a posição é compartilhada por todos os grupos funcionais. Em uma modalidade, cada contato é pulsado em diferentes intervalos de sobreposição (figuras 14A e 14B). Isso impede ou minimiza a fadiga alternadamente repousando e estimulando grupos musculares direcionados e impedindo desse modo a língua de cair em uma posição que pode causar apneia ou hipoapneia. A quantidade predeterminada de tempo que um grupo é programado para ficar ou pode ser determinado observando a língua em uma frequência de estimulação escolhida e determinando o quanto a contração resultante pode ser mantida antes da fadiga leva o controle da posição a degradar.

[0078] Em outra modalidade, cada contato é pulsado em uma fração da frequência direcionada total (discutida abaixo) e fora de fase com cada um dos outros contatos (figura 14B). Por exemplo, se a frequência direcionada é 30 pps, cada contato é pulsado em 10 pps com os outros contatos intercalados entre cada pulso, em vez de pulsar cada contato por um intervalo a 30 pps como mostrado na figura 13. Em tal modalidade, os pulsos estão fora de fase entre si tal que cada contato pulsa sequencialmente em um padrão quase contínuo para compartilhar a carga de estimulação dos contatos. O espalhamento da carga ao longo de cada um dos contatos permite que uma frequência muito menor seja usada, o que permite a estimulação muscular quase constante sem ou substancialmente sem fadiga ou posicionamento diminuído.

[0079] Usar múltiplos grupos funcionais, em uma configuração ou empilhada ou intercalada, permite que a língua seja contínua ou quase continuamente estimulada, mantendo a língua em uma posição desejada embora cada grupo funcional somente estimule sua população neural por uma parte de um ciclo de estimulação. Esse método exemplificado mantém a estimulação contínua ou quase contínua por compartilhamento de carga entre múltiplos grupos funcionais, com cada grupo ativando um ou mais músculos desejados da língua. Esse método tem a característica adicional de que rampas de grupo ocorreriam uma vez para uma sessão de sono e que níveis de estimulação seriam mantidos em seus níveis direcionados, reduzindo a complexidade do controle de estimulação.

Rampa de Estímulo

[0080] A figura 13 ilustra uma rampa de estímulo exemplificada. Em certas modalidades exemplificadas, uma rampa de estímulo é usada para maximizar o conforto do paciente e/ou para prevenção de excitação. Com um paciente que está acordado, a estimulação produzindo uma contração suave notável é importante. Ao tratar um paciente dormindo sofrendo de apneia obstrutiva do sono, entretanto, alcançar a menor contração necessária para tratar a condição, sem acordar o paciente, é importante. A contração somente precisa ser suficiente para mover a língua para frente o suficiente ou faz as vias aéreas (parede faríngea) tensas/rígidas o suficiente para impedir a ocorrência de um evento de apneia, e pode ainda não ser visível a olho nu.

[0081] A sensação dos pulsos elétricos aplicados ao nervo, e o movimento involuntário em anexo que a língua gera é, na melhor das hipóteses, não natural. Em certas modalidades exemplificadas, o objetivo é minimizar a sensação a um nível aceitável para o paciente. Em certas modalidades exemplificadas, o estímulo é gradualmente elevado para relaxar o paciente a um nível de estímulo direcionado. O estímulo começa em um nível limite, com magnitude de estímulo aumentando lentamente até um nível alvo. Como é conhecido pelos versados na técnica, ou a magnitude do estímulo ou a duração de fase pode ser modulada para alcançar o controle entre os níveis

limite e direcionado.

[0082] Se a estimulação fosse imediatamente aplicada sem uma rampa, a estimulação poderia acordar ou excitar o paciente e afetar adversamente seu sono, exatamente como um evento de apneia faria. As modalidades exemplificadas da presente invenção então empregam o método de rampas de magnitude de amplitude no início da estimulação para abordar esse problema. A duração dessa rampa tem a duração frequentemente de vários segundos tal que a mudança seja gradual e o paciente seja capaz de se ajustar à liberação de estimulação ao tecido.

[0083] Em certas modalidades exemplificadas, uma rampa de amplitude de aproximadamente 5 a 10 segundo é selecionada (isto é, onde o estímulo aumenta para um nível desejado em 5 a 10 segundos). A estimulação é iniciada na amplitude limite e aumentou lentamente para a amplitude alvo até que movimento da língua significativo seja observado. O movimento significativo é definido como pelo menos um movimento que diminui a resistência das vias aéreas ou resulta em fluxo de ar das vias aéreas aumentado. O movimento da língua e seu efeito nas vias aéreas podem ser observados com um endoscópio localizado na cavidade nasal, pelo uso de fluoroscopia, ou observando a frente da cavidade oral e a posição geral da língua. Outras formas de observação conhecidas pelos versados na técnica podem ser usadas sem abandonar o escopo da invenção. Esse é o ponto operacional ou nível de estimulação direcionada que será usado se decidisse que esse contato fosse incluído no protocolo de estimulação programado projetado para afetar a língua durante a sessão de sono.

Ajustamento de Frequência

[0084] Outro fator que afeta o conforto percebido para o paciente é a frequência de uma forma de onda pulsátil. A estimulação em uma frequência muito baixa, tal como aproximadamente 1 a 3 pps, permite a fácil identificação de um limite de amplitude como convulsões distintas ou breves contrações do músculo. Essas convulsões ou contrações são prontamente discerníveis, e frequentemente podem ser sentidas pelo paciente. Aumentar a frequência para uma taxa suficientemente rápida resulta na fusão das convul-

sões (referidas como tétano) e o relaxamento entre elas em uma contração de músculo liso. Isso também frequentemente resulta em uma sensação que é mais confortável para o paciente, e é geralmente mais confortável para o paciente à medida que a frequência aumenta. Acima de uma certa frequência, entretanto, a sensação pode novamente se tornar desconfortável, possivelmente associada com o nível de trabalho associado com o número aumentado de contrações musculares. Esse nível de conforto precisa ser experimentalmente determinado e pode variar de paciente para paciente. A amplitude é então aumentada para a amplitude alvo para posicionar suficientemente a língua como descrito acima.

Início Atrasado da Estimulação

[0085] Em certas modalidades, a estimulação é atrasada até após um paciente adormecer. Monitorando um paciente em um laboratório do sono e/ou entrevistando o parceiro do paciente, pode-se determinar quanto tempo é necessário para atrasar o início da estimulação. Em certas modalidades, esse atraso é programado em um gerador de pulso. Quando o paciente inicia uma sessão de sono do dispositivo, o gerador de pulso então espera completar o período de atraso programado antes de aplicar a estimulação ao nervo Hipoglosso. O atraso para o início da estimulação pode também ser associado com o ponto no qual a apneia do sono começa a aparecer no ciclo de sono do paciente. Se as apneias não começam a aparecer até o estágio mais profundo do sono (o rápido movimento dos olhos ou REM), então pode ser vantajoso atrasar o início da estimulação passado o ponto no qual o paciente começa a dormir e até exatamente antes do ponto no qual a apneia se torna aparente. A estimulação pode então ser aplicada por um período predeterminado de tempo e/ou até que o gerador de pulso seja desativado. Em uma modalidade, o gerador de pulso é ativado e desativado via um controle remoto sem fio.

[0086] Atrasar o início da estimulação, usar a modulação de frequência e/ou amplitude para uma elevação ou redução gradual para uma simulação desejada, tudo reduz as chances de excitar o paciente no meio do sono, tornando a estimulação tônica mais provável de ser bem-sucedida. Em certos

métodos de tratamento, a medicação durante o sono para aqueles pacientes que podem ser sensíveis ao momento ativado por estimulação elétrica pode aumentar as chances de tratamento bem-sucedido.

[0087] Em uma modalidade exemplificada, um limite de amplitude de estimulação é determinado configurando inicialmente uma baixa frequência de estimulação entre 1 e 3 pps. Uma forma de onda típica, tal como a duração de fase catódica de 200 μ s, intervalo entrefases de 50 μ s e a duração de fase anódica de 800 μ s, é selecionada (a amplitude de fase anódica então seria quatro vezes a amplitude da fase catódica), e então a amplitude da forma de onda é lentamente aumentada de aproximadamente 0 μ A até um nível no qual o músculo da língua pode ser visto convulsionar com cada pulso, ou quando o paciente começa a sentir a sensação pulsátil. Esse é o ponto no qual a estimulação elétrica é suficiente para excitar fibras dentro do feixe de nervos. Essa configuração é notada à medida que a amplitude limite e a estimulação é cessada.

[0088] Cada contato pode ser ainda testado para ver qual frequência deveria ser usada para a estimulação inicial. A experiência e a evidência de literatura sugerem que quanto mais alta a frequência, mais confortável a sensação de estimulação elétrica é para o paciente. Quanto mais confortável a estimulação, menor provavelmente o paciente será acordado. Nessas modalidades exemplificadas, a estimulação começa em uma frequência acima da frequência direcionada, e diminui gradualmente para a frequência direcionada preferencial. Uma frequência preferencial é uma frequência confortável para o paciente que produz uma resposta desejada ao estímulo. Em uma modalidade, um ou mais contatos liberam a frequência direcionada em diferentes intervalos (figuras 13, 14A). Em outra modalidade, a frequência direcionada é geralmente dividida pelo número de contatos e é espalhada ou intercalada pelos contatos (figura 14C).

[0089] A determinação da frequência inicial é executada configurando os parâmetros de estimulação de contato para aqueles determinados para estimulação direcionada e incluindo uma rampa de amplitude, tipicamente 5 a 10 segundos. A estimulação é começada e a frequência é lentamente ajus-

tada para cima, verificando com o paciente por conforto. Pode ser necessário reduzir a amplitude com a frequência mais alta de modo a manter o conforto, mas se sim, então a frequência direcionado deveria ser verificada novamente na amplitude menor para verificar que ela ainda produz um movimento funcional.

[0090] Uma vez que todos os contatos foram avaliados, uma frequência comum mais alta deveria ser selecionada que é a menor de todas as frequências de contato. A frequência é configurada para a menor frequência de contato que alcança uma resposta resultante em fluxo de ar aumentado das vias aéreas ou resistência diminuída das vias aéreas. Usar a menor frequência aumenta o tempo até que a fadiga ocorra. Essa frequência é usada como a frequência inicial a ser usada após o atraso a partir do início da sessão ter-se completado.

Método Exemplificado de Uso

[0091] A seção abaixo descreve um método exemplificado para o paciente usar o sistema. No método descrito, o paciente usa um controle remoto e carregador (RCC) para operar e manter o sistema. A combinação controle remoto e carregador tem um conector mini-USB, que carrega uma bateria interna no RCC. Opcionalmente, o RCC pode repousar em um suporte mantido na mesa de cabeceira do paciente. O suporte teria contatos carregados por mola, que tornam a conexão com o RCC como um telefone sem fio para carregar a bateria do RCC. O suporte pode também usar um conector mini-USB para acoplar a uma fonte de alimentação na parede.

[0092] Para começar uma sessão de sono, o paciente usa o RCC para ativar gerador de pulso implantável (IPG). O paciente ativa primeiro o RCC, que então tenta se comunicar com o IPG. Se o RCC é incapaz de se comunicar com o IPG, o RCC indica ao paciente (por exemplo, emitindo um som três vezes e iluminando um LED) que ele não poderia se comunicar com o IPG. Isso poderia significar que o IPG é com a energia da bateria tão baixa que precisa ser carregado, ou que o RCC não está próximo o bastante para se comunicar com o IPG. Se o IPG precisa de carregamento, então o paciente acoplaria a bobina de carga e o cabo ao RCC, localizaria a bobina so-

bre o IPG, pressionaria o comutador de carga no RCC e carregaria o IPG até que tenha energia suficiente para estimular até duas ou três horas para um IPG completamente esgotado.

[0093] Se o IPG tem energia suficiente para se comunicar e está na faixa do RCC, então o RCC adquiriria o estado de estimulação e o nível de bateria. Assume-se que esse é o início de uma sessão de sono normal, o IPG estaria no estado "Estimulação Desligada". O RCC então relata o estado da bateria indicando o LED da bateria no estado verde para completa, amarelo para média e vermelho para baixa. Se o nível de bateria estivesse completo ou médio, então o IPG seria instruído a começar a sessão de sono e o LED on/off do IPG seria configurado para verde. Se a bateria estivesse baixa, então o IPG seria instruído para permanecer desligado e o LED on/off do IPG seria configurado para vermelho. O paciente poderia então carregar o IPG para uso por uma ou mais sessões de sono.

[0094] Uma vez que a sessão de sono começa, o IPG começa um período de atraso de inicialização permitindo que o paciente adormeça antes da estimulação começar. No fim desse atraso, a estimulação começa com o primeiro grupo funcional, reduzindo a amplitude da amplitude limite para a amplitude alvo e então mantendo pelo restante de sua duração no prazo. No modo intercalado ou empilhado, todos os grupos começariam simultaneamente, utilizando seus parâmetros de elevação individuais, então mantendo os níveis de estimulação nos níveis direcionados pela duração do período de sono. No início da estimulação, a frequência de estimulação é configurada para a frequência de início determinada durante a programação. Essa frequência seria reduzida para a frequência-alvo por uma duração programada após a qual a frequência-alvo é usada.

[0095] Os versados na técnica apreciam que mudanças poderiam ser feitas à modalidade exemplificada mostrada e descrita acima sem abandonar o conceito inventivo amplo dessa. Entende-se, então, que essa invenção não está limitada à modalidade exemplificada mostrada e descrita, mas é destinada a cobrir as modificações dentro do escopo da presente invenção como definido pelas reivindicações. A menos que especificamente apresen-

tado aqui, os termos "um", "uma", "o" e "a" não estão limitados a um elemento, mas em vez disso deveriam ser lidos como significando "pelo menos um".

REIVINDICAÇÕES

1. Aparelho para controlar posição da língua (110) de um paciente, caracterizado por compreender:

um eletrodo (1064) que tem uma pluralidade de contatos (1164a, 1264b), a pluralidade de contatos (1164a, 1264b) sendo adaptados para implantação em torno do nervo Hipoglosso (322) do paciente; e

um gerador de pulso implantável acoplado eletricamente com o eletrodo para aplicar pelo menos dois sinais elétricos através da pluralidade de contatos (1164a, 1264b) a pelo menos dois grupos eferentes motor alvo localizados dentro do nervo Hipoglosso (322) para estimular pelo menos dois músculos da língua (110), em que os sinais elétricos são independentes da respiração do paciente.

2. Aparelho, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada contato (1164a, 1264b) é atribuível a um grupo dentre uma pluralidade de grupos funcionais.

3. Aparelho, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o gerador de pulso implantável é operável para empilhar ou para intercalar os sinais elétricos aplicados à pluralidade de grupos funcionais.

4. Aparelho, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o gerador de pulso implantável é operável para elevar uma amplitude de um sinal elétrico de um primeiro grupo funcional da pluralidade de grupos funcionais a partir de um nível inicial até uma amplitude alvo.

5. Aparelho, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o gerador de pulso implantável é ainda operável para manter a amplitude do sinal elétrico do primeiro grupo funcional na amplitude alvo por uma quantidade predeterminada de tempo e então substituir o sinal elétrico daquele primeiro grupo funcional por um sinal elétrico de um segundo grupo funcional da pluralidade de grupos funcionais.

6. Aparelho, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que ciclo de trabalho do sinal elétrico aplicado ao primeiro grupo funcional sobrepõe com ciclo de trabalho do sinal elétrico aplicado ao segundo grupo funcional.

7. Aparelho, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o gerador de pulso implantável é configurado para aplicar um sinal elétrico a somente um dos grupos funcionais a cada vez.

8. Aparelho, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o gerador de pulso implantável é operável para elevar uma amplitude do sinal elétrico do segundo grupo funcional a partir de um nível inicial até uma amplitude alvo.

9. Aparelho, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o gerador de pulso implantável é operável para compartilhar um nível constante de estimulação entre a pluralidade de contatos (1164a, 1264b).

10. Aparelho, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por compreender adicionalmente uma pluralidade de fontes de corrente independentes, cada fonte de corrente sendo operável para acionar um respectivo contato da pluralidade de contatos (1164a, 1264b).

11. Aparelho, de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o gerador de pulso implantável é operável para pulsar cada contato em diferentes intervalos ou intervalos de sobreposição.

12. Aparelho, de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o gerador de pulso implantável é operável para pulsar cada contato sequencialmente num padrão quase contínuo para compartilhar a carga de estimulação dos contatos.

13. Aparelho, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o eletrodo (1064) é um eletrodo do tipo braçadeira.

14. Aparelho, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que tal aparelho é operável para aplicar os sinais elétricos via um sistema de ciclo aberto.

15. Aparelho, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que tal aparelho é operável para atrasar pelo menos os dois sinais elétricos por uma quantidade predeterminada de tempo.

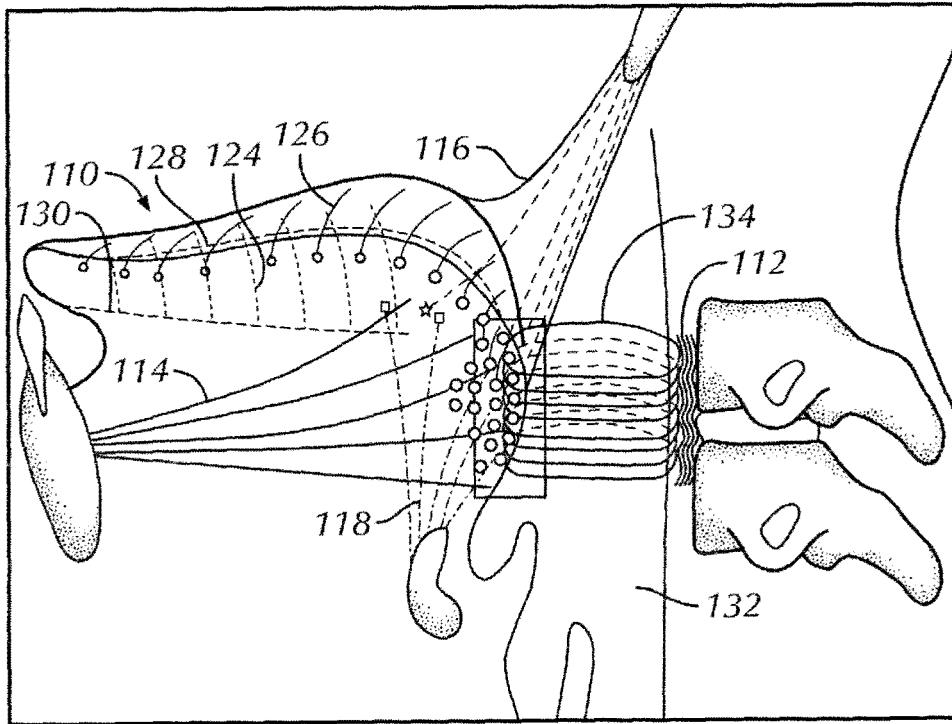


FIG. 1
(Estado da Técnica)

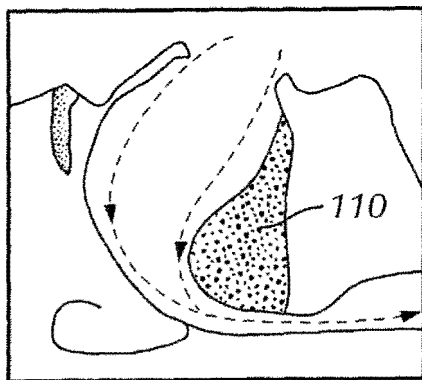


FIG. 2A
(Estado da Técnica)

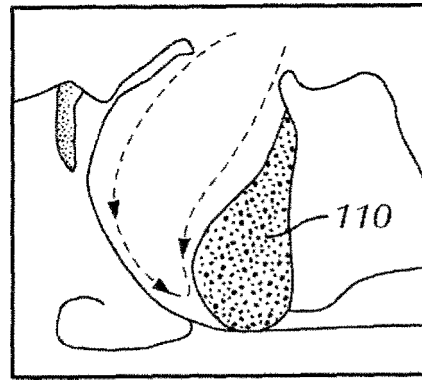


FIG. 2B
(Estado da Técnica)

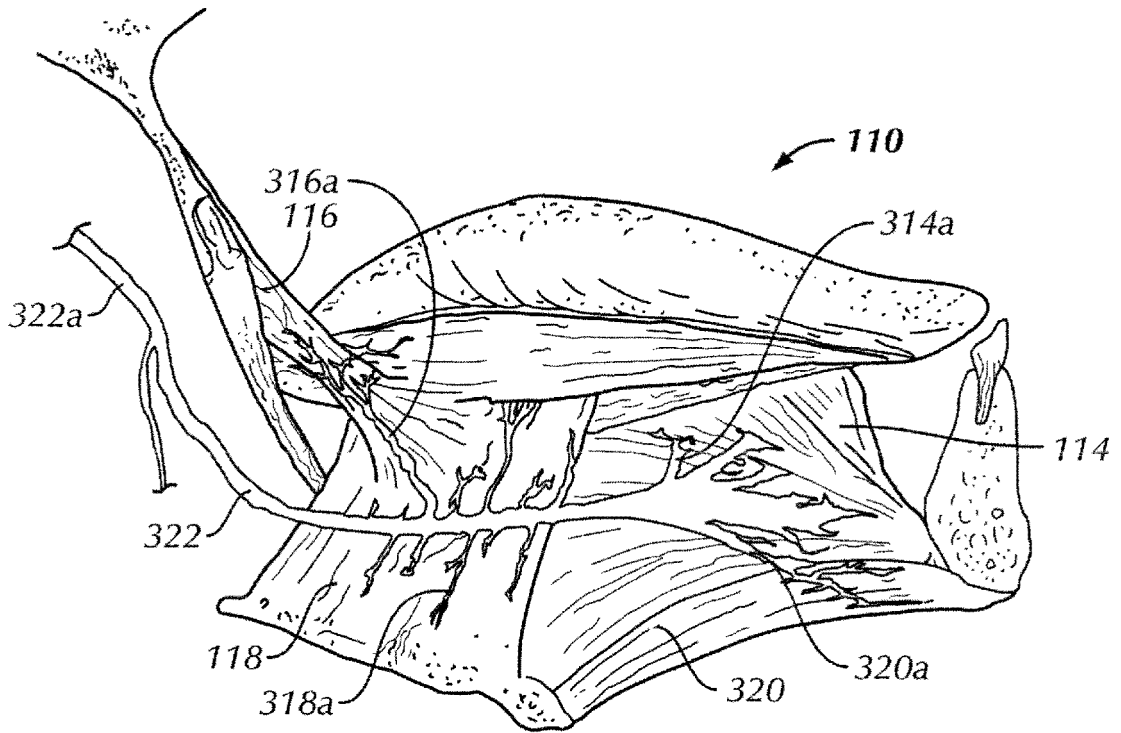


FIG. 3
(Estado da Técnica)

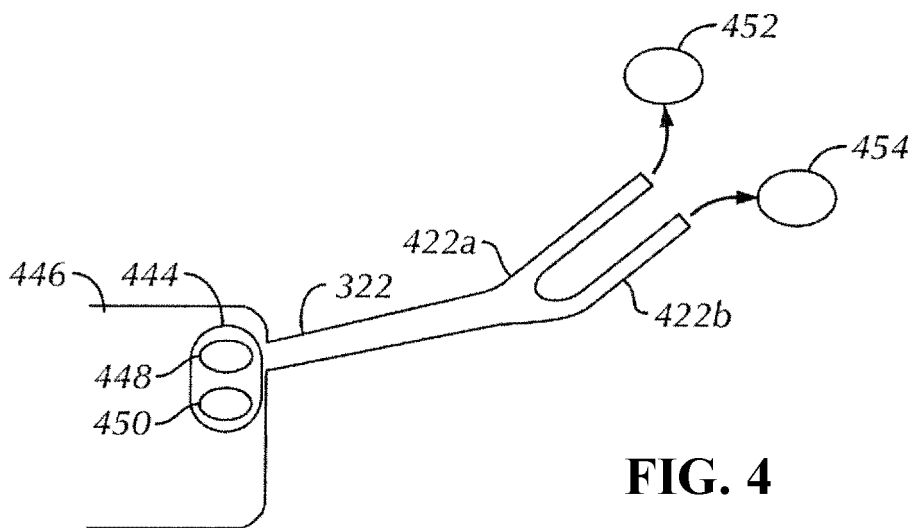


FIG. 4

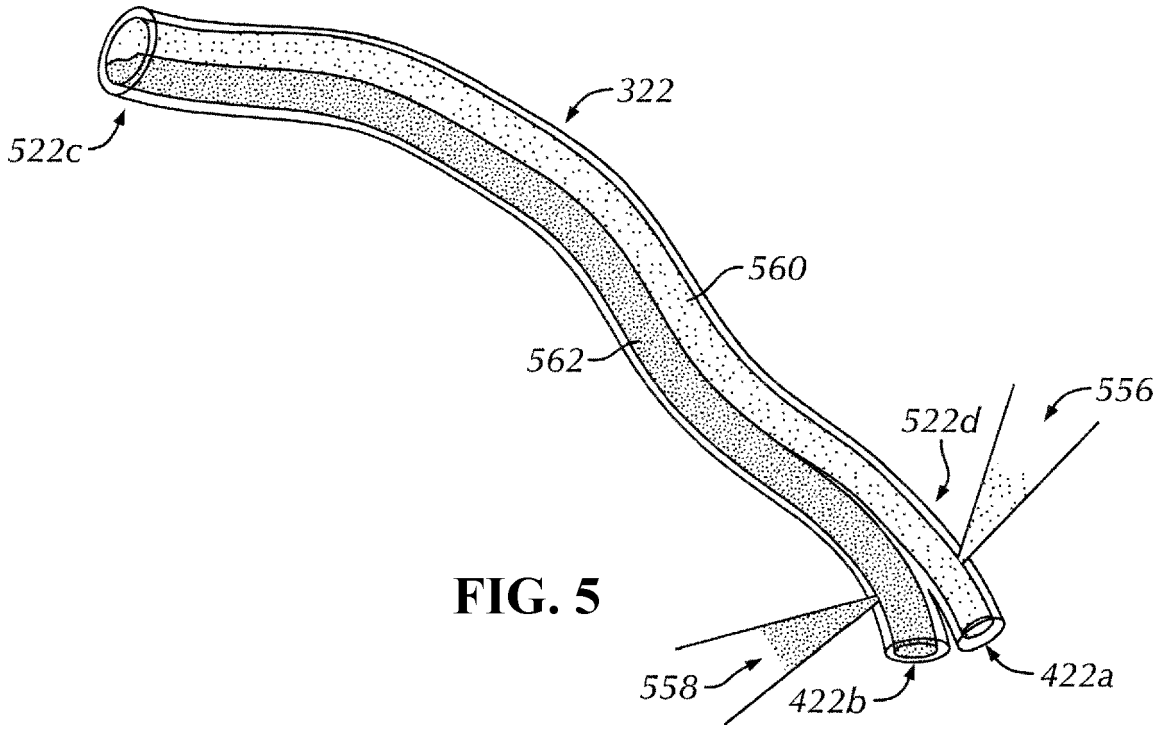


FIG. 5

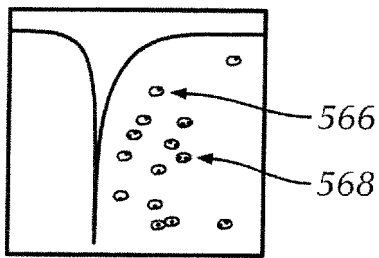


FIG. 5B

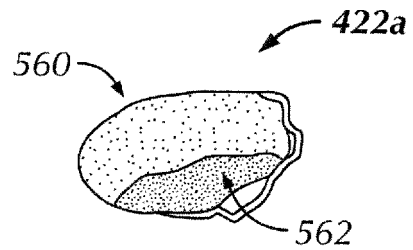


FIG. 5A

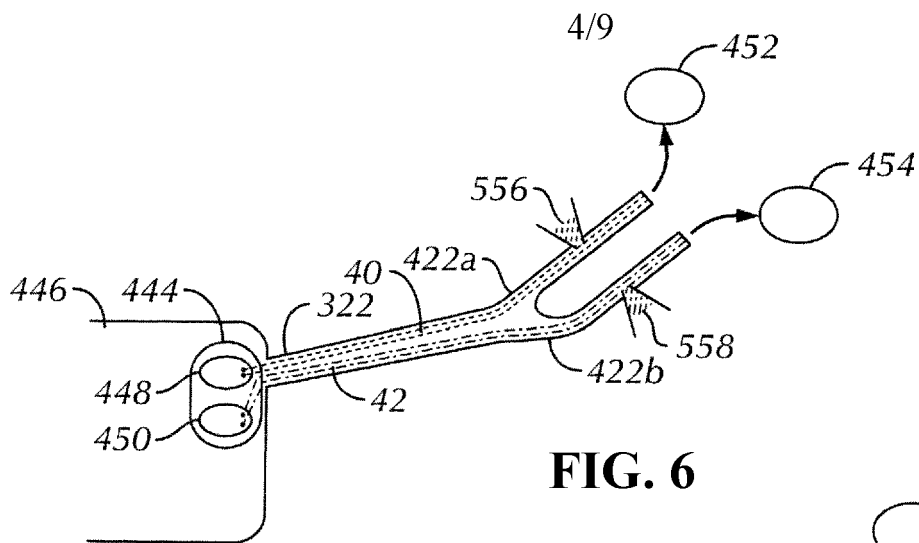


FIG. 6

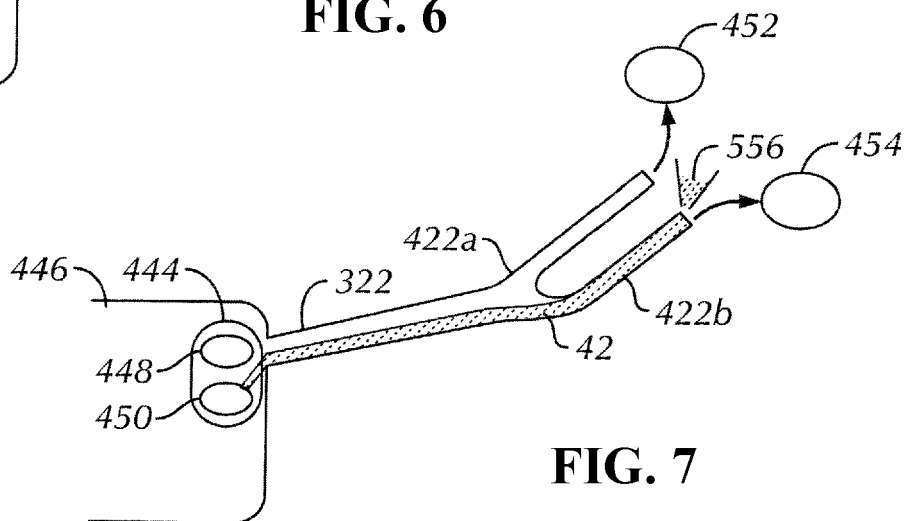


FIG. 7

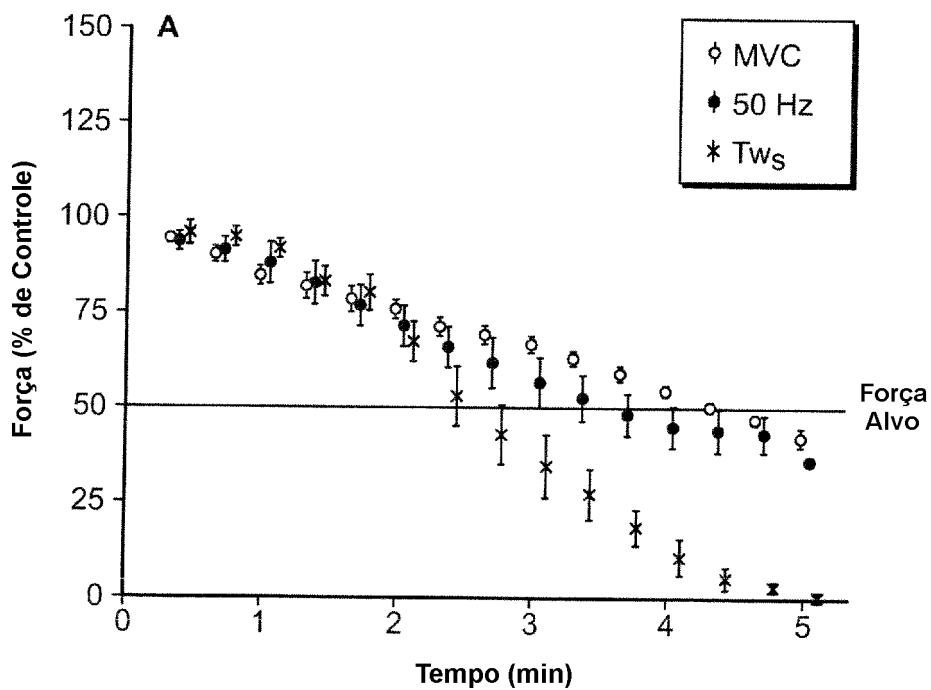


FIG. 9

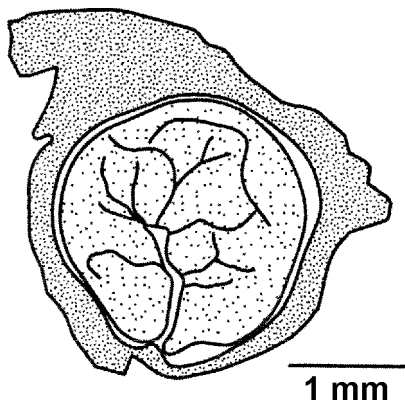


FIG. 8A

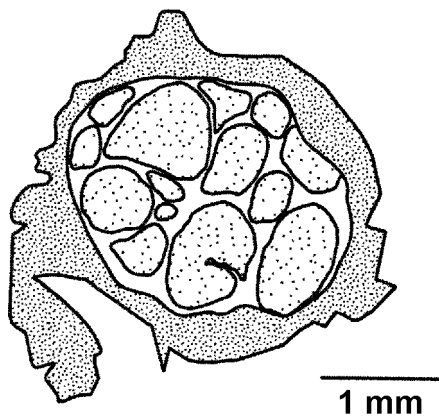


FIG. 8B

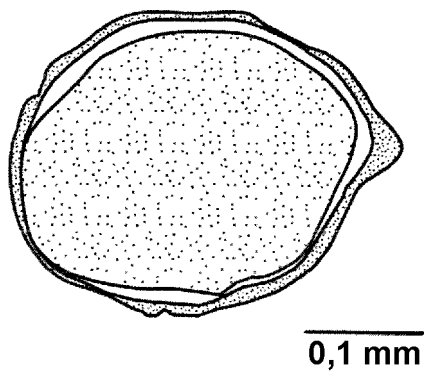


FIG. 8C

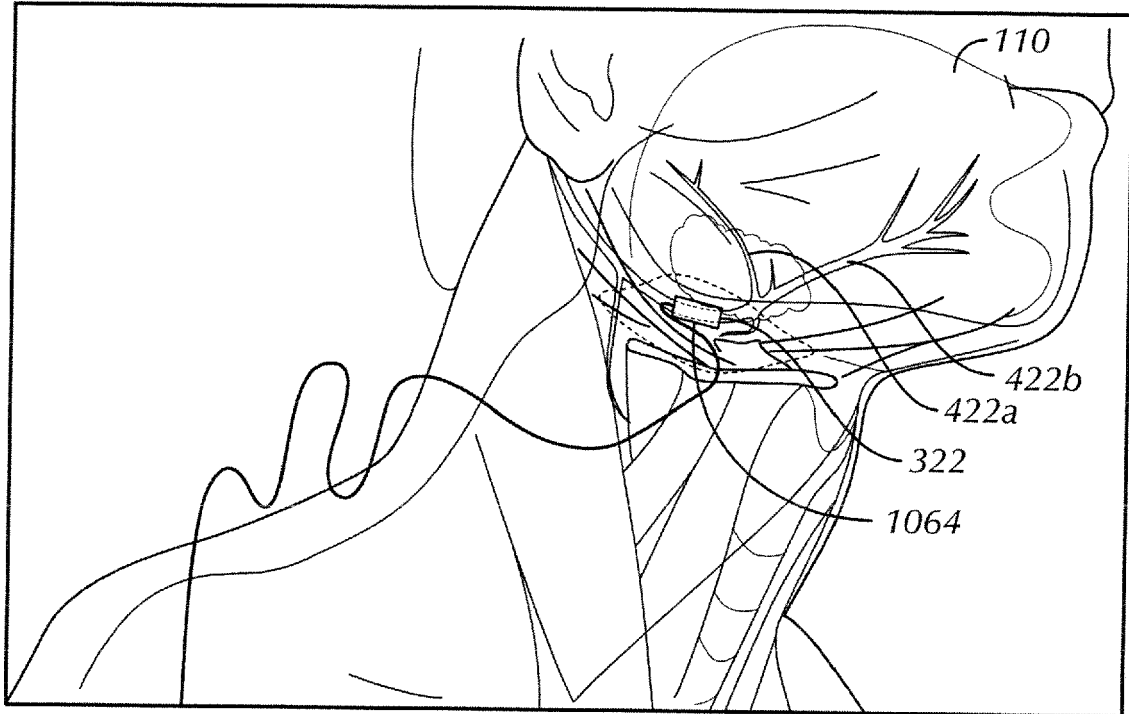


FIG. 10

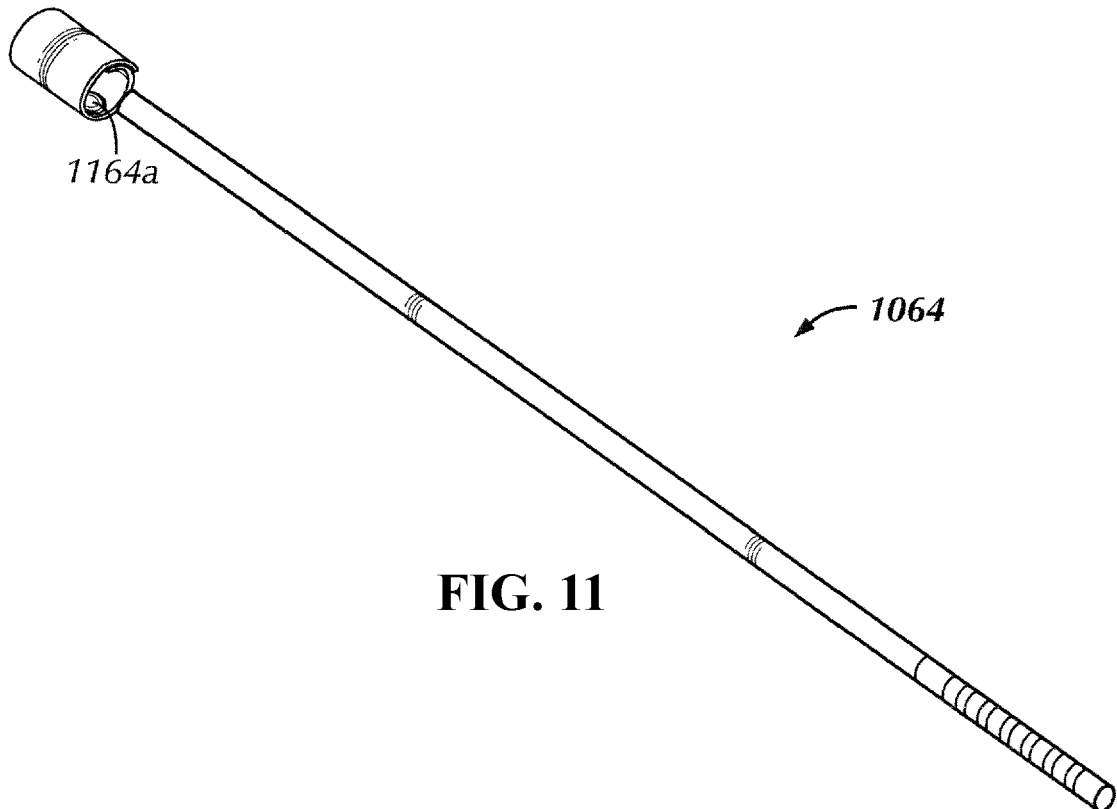


FIG. 11

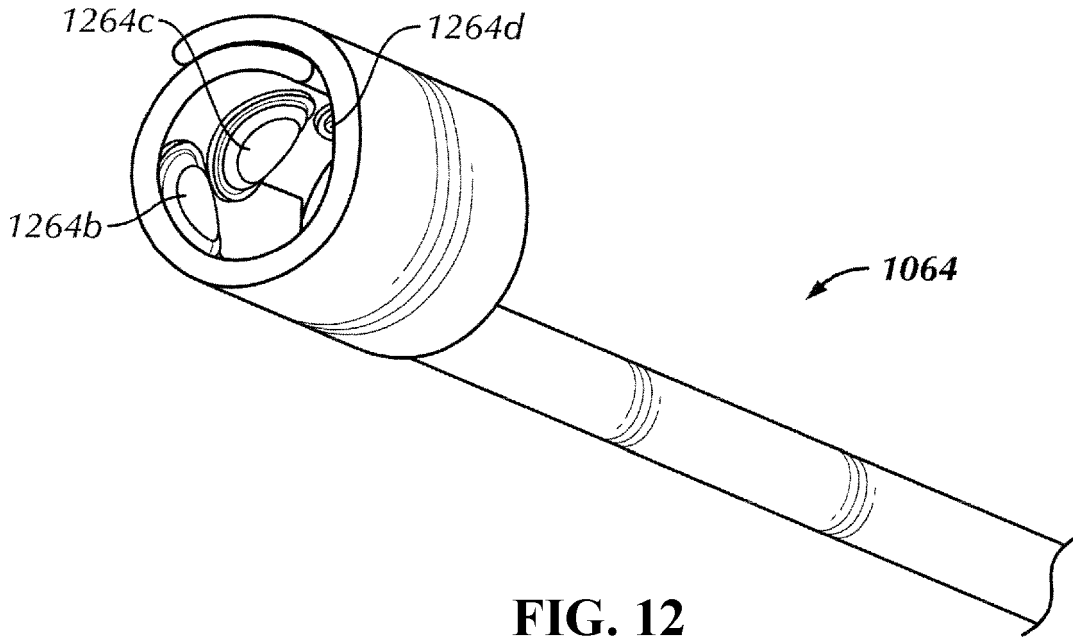


FIG. 12

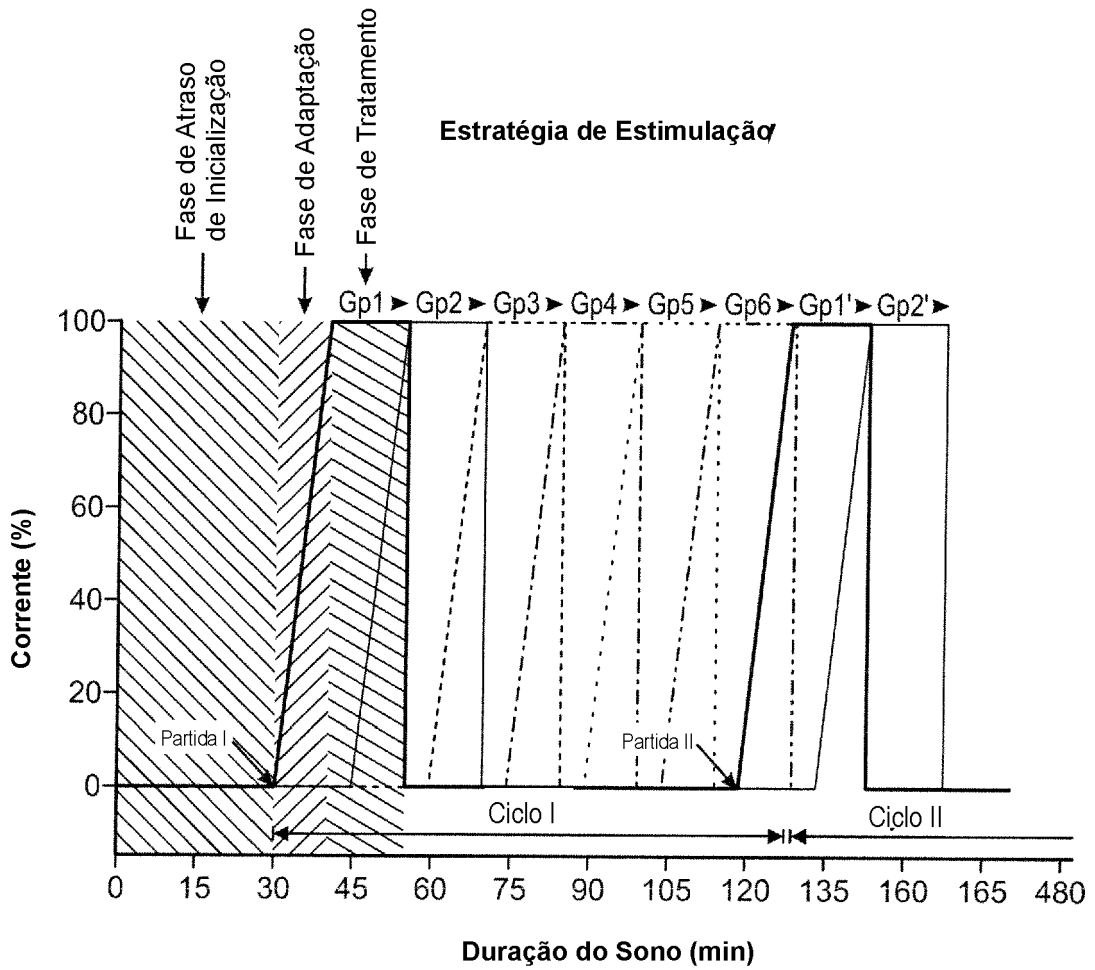


FIG. 13

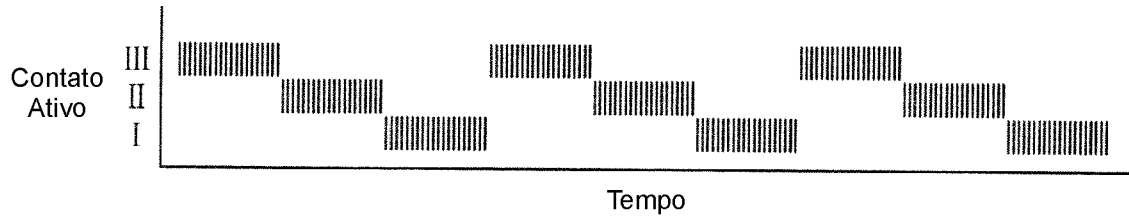


FIG. 14A

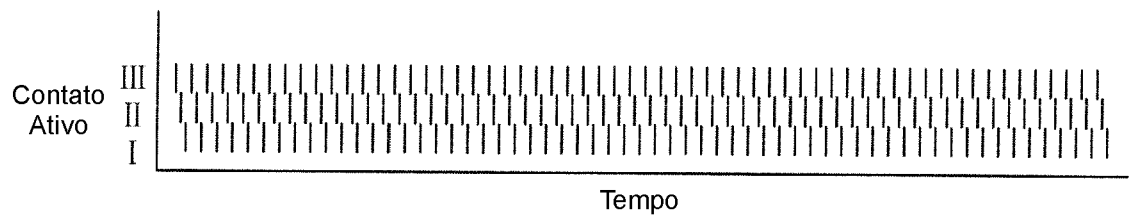


FIG. 14B

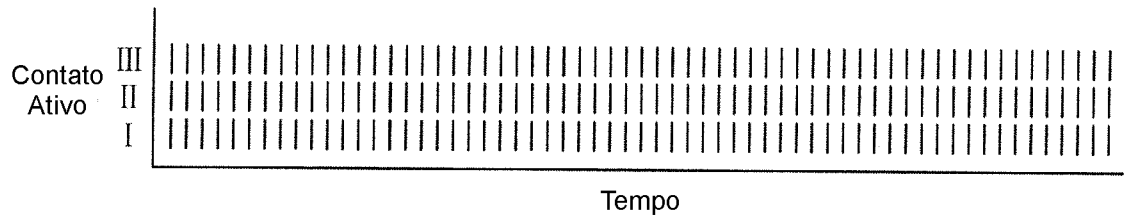


FIG. 14C

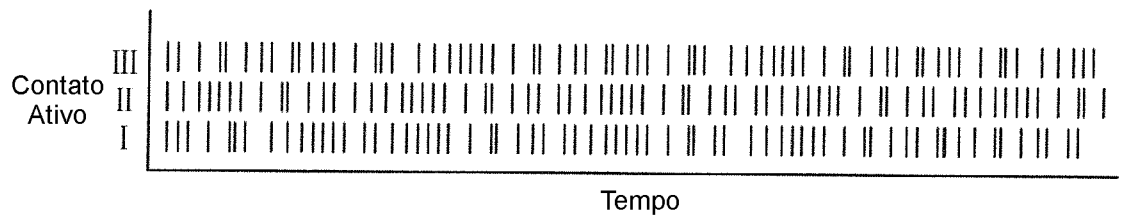


FIG. 14D

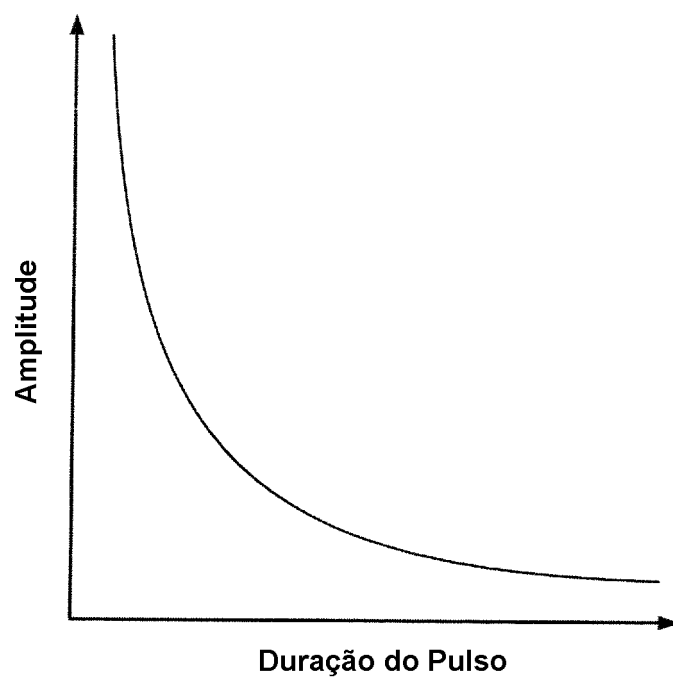


FIG. 15