(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 890 977**

(51) Int. CI.:

A61N 1/36 (2006.01)
A61N 1/372 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)
A61B 5/394 (2011.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2018 PCT/EP2018/085485**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2020 WO20125948**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2018 E 18829318 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.07.2021 EP 3687623**

(54) Título: **Sistema de control para un dispositivo de estimulación implantable para estimular un nervio vago**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.01.2022

(73) Titular/es:

SYNERGIA MEDICAL (100.0%)
Rue Emile Francqui 6
1435 Mont-Saint-Guibert, BE

(72) Inventor/es:

DOGUET, PASCAL;
DAUTREBANDE, MARIE;
BOTQUIN, YOHAN y
THIEBAUT, GRÉGORY

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

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

DESCRIPCIÓN

Sistema de control para un dispositivo de estimulación implantable para estimular un nervio vago

CAMPO TÉCNICO

La presente invención pertenece al campo de los dispositivos médicos implantables activos (AIMD) para su uso en tratamientos médicos que implican la transmisión de pulsos eléctricos o pulsos de luz (= pulsos de energía) entre un generador de pulsos de energía encerrado en una unidad de encapsulación y un nervio vago. Más en particular, la presente invención se refiere a un conjunto de dispositivos y un método para determinar un conjunto satisfactorio de parámetros de control de pulsos de energía que garantizan que el nervio vago sea activado de manera eficaz por dichos pulsos de energía. Una vez que se ha determinado un conjunto satisfactorio de parámetros de control, se puede derivar un conjunto terapéutico de parámetros a partir del conjunto satisfactorio de parámetros de control. La presente invención comprende un dispositivo controlador externo capaz de comunicarse con un dispositivo médico implantado, comprendiendo el dispositivo controlador externo una unidad de electrodo laríngeo capaz de registrar una actividad eléctrica de una zona laríngea después de la administración al nervio vago de un pulso de estimulación de control.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los dispositivos médicos implantables activos (AIMD) se han utilizado durante décadas para tratar una serie de trastornos, en particular trastornos neurológicos. Un tipo de dispositivos AIMDs consiste en neuroestimuladores, que envían pulsos eléctricos a los nervios, tal como el nervio vago, para tratar una serie de trastornos neurológicos tales como la epilepsia, la enfermedad de Crohn, la obesidad, la enfermedad de Parkinson e incluso la depresión. Un dispositivo AIMD para estimular un nervio vago suele comprender una unidad de acoplamiento del nervio vago adaptada para acoplar electrodos (61) o un optrodo (62) al nervio vago. El suministro de pulsos de energía requiere un generador de pulsos de energía, alimentado por una fuente de energía y controlado por un controlador implantado. Debido a su tamaño, por lo general no es posible colocar todos estos componentes muy cerca de una ubicación de acoplamiento del nervio vago. Por esta razón, los implantes estimulantes se suelen dividir en dos componentes separados: por un lado, los electrodos u optrodos que se incluyen en la unidad de acoplamiento del nervio vago (60), y se implantan y acoplan directamente al nervio vago y, por otro lado, el generador de pulsos de energía (eléctrica o luminosa) (51s) encapsulado en una carcasa (50h), que puede implantarse a una distancia del nervio vago, a menudo en la zona subclavia. La transferencia de energía entre el generador de pulsos de energía y la unidad de acoplamiento del nervio vago está asegurada por conductores eléctricos (41e) para conducir energía eléctrica, o mediante fibras ópticas (41f) para transmitir energía óptica.

Un nervio normalmente consta de un haz de fibras nerviosas. Un nervio se activa mediante un pulso de estimulación si al menos una de sus fibras nerviosas inicia un potencial de acción, que se propaga a lo largo de su longitud. Un potencial de acción se inicia por una despolarización local de la membrana de la fibra nerviosa. El potencial de membrana aumenta y disminuye de manera rápida, lo que hace que las ubicaciones adyacentes se despolaricen de manera similar. Esta despolarización a continuación se propaga a lo largo de la fibra nerviosa. Cuando se activan varias fibras nerviosas, la suma de todos estos potenciales de acción que se propagan dentro del nervio se denomina un potencial de acción compuesto.

Un umbral de activación se define como un conjunto de valores de parámetros que definen un pulso de estimulación, en donde un nervio se activa para todos los valores de cualquier parámetro de dicho conjunto que sean mayores o iguales al valor umbral del parámetro correspondiente, y en donde el nervio no se activa para todos los valores de cualquier parámetro de dicho conjunto que sean inferiores al valor umbral del parámetro correspondiente.

Tal como se ilustra en la Figura 1, la presente invención se refiere a dispositivos AIMDs que comprenden:

- una unidad de encapsulación (50) que incluye una carcasa (50h) que encierra una fuente de energía (52), cualquier circuito analógico y/o digital denominado controlador implantado (54) y un generador de pulsos de energía, (51s), para generar pulsos eléctricos, controlados por corriente o tensión, o pulsos de luz,

- una unidad de acoplamiento del nervio vago (60) que comprende uno o más electrodos y/u optrodos adecuados para ser implantados y acoplados directamente sobre el nervio vago, y

- una unidad de transferencia de energía implantada (41) que comprende uno o más conductores eléctricos (41e) y/o fibras ópticas (41f) para transmitir pulsos de energía entre la unidad de encapsulación y la unidad de acoplamiento del nervio vago.

En su forma más simple, una unidad de encapsulación (50) para suministrar pulsos de energía a una unidad de acoplamiento del nervio vago (60) suele comprender un generador de pulsos de energía (51s) alimentado por una fuente de energía (52), tal como una batería, y un controlador implantado (54) para controlar un conjunto de parámetros de los pulsos de energía que serán suministrados por el generador de pulsos de energía, que incluyen, entre otros,

intensidad (I1, I2), duración (d1, d2), número (N), frecuencia (f1, f2) de los suministros, forma de los pulsos, etc. Los elementos anteriores se alojan en una carcasa (50h) (véase Figura 2 (a) y 2 (b)).

La unidad de acoplamiento del nervio vago (60) tiene por lo general la forma de un electrodo de manguito u optrodo, que comprende una lámina de soporte aislante con forma de manguito cilíndrico que envuelve una parte del nervio vago (Vn). Se pueden disponer dos electrodos (61) separados entre sí en una superficie interior del manguito cilíndrico, formando un circuito eléctrico con el nervio vago cuando la lámina de soporte aislante se enrolla alrededor del nervio vago. Puede proporcionarse un tercer electrodo para reducir las corrientes parásitas y concentrar la corriente dentro de la parte del nervio vago envuelta por el electrodo de manguito.

En los últimos años, el tratamiento de tejidos con energía óptica ha mostrado un potencial alentador para el tratamiento de trastornos, ya sea para apoyar el campo de la optogenética o para utilizar luz infrarroja directa. Para dichos tratamientos luminosos de un tejido, se puede utilizar un así denominado optrodo (62). Un optrodo puede ser un emisor de luz que enfoca un haz de luz sobre un área precisa de un tejido, o puede ser un sensor de luz que detecta un haz de luz reflejado, transmitido o disperso emitido por un emisor de luz. El emisor de luz puede ser alimentado por corriente eléctrica de una manera similar a los electrodos descritos con anterioridad. El optrodo se puede acoplar a la lámina de soporte aislante que mira hacia una abertura que permite el contacto óptico con el nervio vago cuando el optrodo del manguito se envuelve alrededor del nervio vago.

La implantación de un dispositivo AIMD incluye las siguientes etapas. Un cirujano abre la zona que comprende el nervio vago y acopla la unidad de acoplamiento del nervio vago al nervio vago. La unidad de acoplamiento del nervio vago por lo general se acopla eléctrica u ópticamente al extremo distal de una unidad de transferencia de energía implantada (41) que comprende uno o más conductores eléctricos y/o fibras ópticas antes de implantar la unidad de acoplamiento del nervio vago en el nervio vago. Un extremo proximal de la unidad de transferencia de energía implantada se conduce al lugar de implantación de la unidad de encapsulación, tal como en la zona subclavia. La unidad de encapsulación se puede implantar y acoplar a la unidad de transferencia de energía implantada en cualquier secuencia.

Aproximadamente un tercio de los pacientes tratados por epilepsia mediante estimulaciones del nervio vago no responden a la terapia. Dentro de este tercio de los pacientes, sin embargo, debe distinguirse entre los pacientes cuyo nervio vago se activa, pero no produce la curación deseada, y los pacientes cuyo nervio vago no se ha activado debido a una deficiencia en el dispositivo AIMD, una operación de implantación no óptima, un conjunto de parámetros por debajo del umbral de activación, o porque el nervio vago está dañado.

Una vez implantado, se debe asegurar que los pulsos de energía generados por el dispositivo AIMD implantado y transmitidos al nervio vago sí activan el nervio vago según un plan terapéutico deseado. Por ejemplo, dependiendo de las condiciones de implantación, los pulsos de energía (V1) de una primera intensidad pueden ser demasiado bajos para activar suficientemente el nervio vago. Por lo tanto, un paciente que tenga un dispositivo AIMD implantado programado para administrar pulsos de energía (V1) de primera intensidad no sería tratado de manera satisfactoria y la operación invasiva requerida para la implantación del dispositivo AIMD habría sido inútil. Un nervio vago también puede dejar de activarse a pesar de una administración satisfactoria al mismo de un pulso de energía porque está lesionado o dañado.

Por el contrario, si el dispositivo AIMD está programado para suministrar pulsos de energía de una intensidad excesivamente por encima de un umbral de activación de intensidad del nervio vago, no solamente se consume energía excesiva, lo que reduce la vida útil de la batería implantada, sino que también aumenta el riesgo de dañar el nervio.

Por ejemplo, el documento US6266558 propone determinar una activación de un nervio estimulado eléctricamente por un dispositivo AIMD para detectar al menos dos señales secuenciales emitidas desde el nervio o de un músculo inervado por dicho nervio en respuesta al estímulo.

El documento US7561918 propone implantar un electrodo sensor en el nervio vago para detectar una actividad eléctrica del nervio vago después de la administración de un pulso de energía eléctrica al nervio vago entre dos electrodos estimuladores. Sin embargo, la retroalimentación de estimulación está restringida a la parte del nervio vago ubicada en la proximidad directa de la unidad de acoplamiento del nervio vago.

Los documentos US2008058874 y US2010324628 dan a conocer un método para monitorizar indirectamente la estimulación neural del nervio vago mediante un dispositivo AIMD, registrando la actividad laríngea provocada por dicha estimulación neural. La actividad laríngea incluye la magnitud y la frecuencia de la vibración de la laringe y proporciona una indicación de si el nervio vago es activado, o no, por estimulación neural. El registro de la actividad laríngea se puede realizar con un acelerómetro.

El documento US2012271382 da a conocer la forma de realización de una rutina de prueba de estimulación neural para estimular un nervio vago de un paciente dependiendo de las posiciones de la cabeza. La rutina de prueba incluye registrar datos de umbral para diferentes configuraciones de electrodos. Los datos del umbral se registran utilizando

sensores internos o externos, tales como un acelerómetro, un sensor de presión, un sensor de impedancia, un sensor de ventilación por minuto, un electrocardiograma (EKG) o un electromiograma (EMG). El documento US2012271382 se refiere al documento US61/427978 para obtener una descripción detallada del sensor de impedancia interno.

La presente invención propone un dispositivo y un método para monitorizar la activación del nervio vago tras la estimulación del mismo mediante la administración de un pulso eléctrico o electromagnético mediante un dispositivo de estimulación implantado. El dispositivo y método de la presente invención permite la determinación de un conjunto satisfactorio de parámetros de control. Se puede definir un conjunto terapéutico de parámetros a partir de este conjunto satisfactorio de parámetros de control, para poner en práctica un plan terapéutico para un paciente dado. El dispositivo y el método de la presente invención son sencillos de poner en práctica y los resultados son muy fiables y reproducibles. Estas y otras ventajas se describen con más detalle en los apartados siguientes.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se define en las reivindicaciones independientes adjuntas. Las formas de realización preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes. En particular, la presente invención se refiere a un conjunto de dispositivos para el control de un suministro de un pulso eléctrico o electromagnético a un nervio vago mediante un dispositivo de estimulación implantado, comprendiendo dicho conjunto de dispositivos:

(a) Un dispositivo de estimulación implantable que comprende:

- una unidad de acoplamiento del nervio vago que comprende electrodos (61) y/o un optrodo montado sobre un soporte aislante que forma un manguito tubular adecuado para acoplarse directamente a un nervio vago de un paciente a tratar.
- una unidad de encapsulación adecuada para implantarse por vía subcutánea en un lugar separado de la unidad de acoplamiento del nervio vago, y que comprende una carcasa que encierra:
    - un generador de pulsos de energía, para suministrar pulsos de energía, incluyendo la energía eléctrica u óptica,
    - una fuente de energía para activar el generador de pulsos de energía,
    - un controlador implantado configurado para indicar a la unidad de control exterior que envíe pulsos de energía a la unidad de acoplamiento del nervio vago, y
    - un receptor implantado para recibir señales desde un emisor externo,
- una unidad de transferencia de energía implantada que comprende uno o más conductores eléctricos y/o fibras ópticas para transmitir energía eléctrica y/u óptica entre el generador de pulsos de energía de la unidad de encapsulación y la unidad de acoplamiento del nervio vago.

(b) Un dispositivo controlador externo que comprende:

- una unidad de electrodos laríngeos que comprende electrodos laríngeos adecuados para acoplarse a la piel del cuello de un paciente al nivel de una zona laríngea y adecuados para medir una actividad eléctrica laríngea en la zona laríngea,
- una unidad de transferencia de energía externa que comprende uno o más conductores eléctricos o fibras ópticas para transmitir una señal eléctrica u óptica desde la unidad de electrodo laríngeo a una unidad de control exterior o a un controlador intermedio en comunicación con la unidad de control exterior, siendo dicha señal eléctrica u óptica representativa de una actividad eléctrica laríngea medida en la zona laríngea, en donde
- la unidad de control exterior comprende:
    - una unidad de ajuste para introducir los parámetros de pulso de control de un pulso de energía de control,
    - un emisor externo configurado para enviar una señal al receptor implantado que indica al controlador implantado que ordene al generador de pulsos de energía que suministre a la unidad de acoplamiento del nervio vago uno o más pulsos de energía de control definidos por los parámetros de pulsos de control introducidos en la unidad de ajuste, y
    - un convertidor que convierte señales eléctricas u ópticas, transferidas por la unidad de transferencia de energía externa, en una indicación visual o acústica indicativa de la intensidad de la señal eléctrica u óptica.

Es preferible que el controlador implantado comprenda un emisor implantado para enviar una señal a la unidad de control exterior informando que el generador de pulsos de energía ha suministrado un pulso de energía de control. La unidad de control exterior:

- está configurada para salvaguardar un tiempo de activación, t0, representativo del tiempo tv, en el que un pulso de energía de control fue suministrado al nervio vago, en donde t0 es el momento en que la señal fue enviada por el emisor externo al receptor implantado para suministrar uno o más pulsos de energía de control,

- comprende un receptor externo para recibir señales enviadas por el emisor implantado, y para salvaguardar un tiempo de señal de suministro, td, representativo de un tiempo de suministro tv, en el que un pulso de energía de control fue suministrado al nervio vago, en donde td es, de manera preferible, el tiempo en el que el receptor externo recibió la señal enviada por el emisor implantado.

En una forma de realización preferida, la unidad de acoplamiento del nervio vago comprende una unidad de retroalimentación de pulso activada por la corriente eléctrica que circula entre dos electrodos o por la luz emitida por un optrodo de la unidad de acoplamiento del nervio vago. La unidad de transferencia de energía implantada puede comprender un conductor eléctrico o una fibra óptica para transmitir energía eléctrica u óptica desde la unidad de retroalimentación de pulsos a un sensor de retroalimentación encerrado en la unidad de encapsulación y acoplado al controlador implantado. El controlador implantado se puede acoplar a un emisor implantado para enviar una señal a la unidad de control exterior informando que la unidad de retroalimentación de pulsos se ha activado. Por último, la unidad de control exterior puede comprender un receptor externo para recibir la señal enviada por el emisor implantado y puede configurarse para salvaguardar un tiempo de señal de suministro, td, representativo del tiempo de suministro real, tv, en el que un pulso de energía de control fue suministrado realmente al nervio vago.

En un ejemplo preferido de la forma de realización anterior, la unidad de acoplamiento del nervio vago comprende electrodos y la unidad de retroalimentación de pulso comprende un circuito eléctrico de retroalimentación conectado al sensor de retroalimentación ya sea por un conductor eléctrico o por una fibra óptica acoplada a diodo emisor de luz (LED).

En otro ejemplo de forma de realización, la unidad de acoplamiento del nervio vago comprende al menos un optrodo y la unidad de retroalimentación de pulsos comprende un colector de luz para recibir energía luminosa transmitida o dispersada a través del tejido. El colector de luz está conectado al controlador implantado mediante un conductor eléctrico acoplado a una célula fotovoltaica o directamente mediante una fibra óptica.

La unidad de acoplamiento del nervio vago puede comprender un electrodo bipolar que incluye dos electrodos o, de manera preferible, un electrodo tripolar que incluye tres electrodos, separados entre sí y expuestos a una superficie interior de la lámina aislante.

El conjunto de dispositivos de la presente invención puede comprender, además, un dispositivo para medir un electrocardiograma del paciente acoplado a la unidad de control exterior. La unidad de control exterior puede estar configurada para sincronizar el envío de la señal para suministrar a la unidad de acoplamiento del nervio vago uno o más pulsos de energía de control, de modo que un tiempo, tlx, en donde se espera una actividad eléctrica laríngea (L1, L2) corresponda a un período isoeléctrico del electrocardiograma.

El conjunto de dispositivos de la presente invención se puede utilizar en un método para ajustar los parámetros de un dispositivo de estimulación implantado acoplado a un nervio vago de un paciente, que comprende las siguientes etapas:

(a) proporcionar a un paciente que tiene un dispositivo de estimulación implantable (10), tal como se definió con anterioridad, implantado en su cuerpo, con la unidad de acoplamiento del nervio vago acoplada a un nervio vago del paciente,

(b) proporcionar un dispositivo controlador externo tal como se definió con anterioridad y acoplar la unidad de electrodo laríngeo a la piel del paciente en la zona laríngea,

(c) introducir un conjunto de parámetros de control que definen un pulso de energía de control en la unidad de ajuste,

(d) enviar, a través del emisor externo, una señal al receptor implantado que indique al generador de pulsos de energía que suministre, a la unidad de acoplamiento del nervio vago, uno o más pulsos de energía de control definidos por el conjunto de parámetros de control,

(e) definir un tiempo de activación, t0, representativo de un momento en donde se suministró un pulso de energía de control al nervio vago, en donde t0 se define como el momento en que el emisor externo envió la señal al receptor implantado para suministrar uno o más pulsos de energía de control,

(f) comprobar si la unidad de electrodo laríngeo registra, o no, una actividad eléctrica laríngea retardada desde el tiempo de activación por un intervalo de tiempo de control predefinido, $\Delta t \pm \delta t$, con $\delta t < \Delta t$.

Si no se registra actividad eléctrica laríngea atribuida al pulso de energía dentro del margen de tiempo de propagación, $\Delta t \pm \delta t$, se puede introducir un segundo conjunto de parámetros de control que definan un segundo pulso de energía de control en la unidad de ajuste, y las etapas (d) a (f) se pueden repetir con el segundo conjunto de parámetros de control.

Cuando, por otro lado, se registra una actividad eléctrica laríngea dentro del intervalo de tiempo de propagación, $\Delta t \pm \delta t$, dicha actividad eléctrica laríngea se puede comparar con un criterio de satisfacción predefinido.

- Si la actividad eléctrica laríngea así registrada no cumple el criterio predefinido, entonces se puede introducir un nuevo conjunto de parámetros de control que definen un nuevo pulso de energía de control en la unidad de ajuste, y las etapas (d) a (f) se pueden repetir con el nuevo conjunto de parámetros.

- Si la actividad eléctrica laríngea así registrada cumple el criterio predefinido, entonces el correspondiente conjunto de parámetros de control del pulso de energía de control puede transmitirse al controlador implantado para guardarlo como un conjunto satisfactorio de parámetros de control de un pulso de energía. A continuación, se puede definir un conjunto terapéutico de parámetros sobre la base del conjunto satisfactorio de parámetros de control para poner en práctica un plan terapéutico predefinido.

Un conjunto de parámetros de control puede incluir uno o más de entre una frecuencia de pulso, una amplitud de pulso, una duración de pulso, un intervalo de pulso, un número de pulso.

Después de la etapa (c) se puede guardar un conjunto dado de parámetros de control en una memoria para formar un conjunto de parámetros de control salvaguardados, y la etapa (d) se puede repetir de manera secuencial varias veces ordenando al generador de pulsos de energía para que suministre, a la unidad de acoplamiento del nervio vago (60), pulsos de energía de control definidos por el conjunto de parámetros de control salvaguardados.

La etapa (d) puede repetirse, de manera secuencial, N veces indicando al generador de pulsos de energía que suministre, a la unidad de acoplamiento del nervio vago, uno o más pulsos de energía de control definidos por un conjunto dado de parámetros de control. La actividad eléctrica laríngea registrada por la unidad de electrodo laríngeo se puede promediar sobre las N repeticiones de la etapa (f), en donde N es un número natural mayor que 1, para aumentar la relación de señal a ruido.

En una forma de realización preferida, se mide un electrocardiograma del paciente y se sincroniza el suministro a la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) de uno o más pulsos de energía de control para corresponder a un período isoeléctrico de un ciclo cardíaco del paciente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Para una comprensión más completa de la naturaleza de la presente invención, se hace referencia a la siguiente descripción detallada tomada en relación con los dibujos adjuntos en los que:

Figura 1: muestra (a) un dispositivo AIMD y (b) un dispositivo controlador externo, ambos adecuados para la presente invención.

Figura 2: muestra (a) una unidad de encapsulación adecuada para la presente invención y (b) ejemplos de pulsos de energía generados por el generador de pulsos de energía.

Figura 3: muestra varias vistas de una forma de realización de electrodo de manguito tripolar de tamaño propio adecuado para la presente invención.

Figura 4: muestra dos formas de realización de la unidad de electrodo laríngeo según la presente invención (a) con una retroalimentación eléctrica a la unidad de control exterior y (b) con una retroalimentación óptica.

Figura 5: muestra un dispositivo AIMD implantado con la unidad de acoplamiento del nervio vago acoplada al nervio vago, y tres formas de realización de dispositivos controladores externos según la presente invención.

Figura 6: muestra la actividad laríngea eléctrica (líneas de puntos) después de una estimulación de energía por un pulso de energía V1 y V2 (líneas continuas). La actividad laríngea eléctrica L1 no se puede distinguir del ruido, mientras que la actividad laríngea eléctrica L2 se puede distinguir claramente después de un período de tiempo Δt.

Figura 7: muestra cuatro formas de realización de unidades de retroalimentación, (a) y (b) asociadas con un electrodo de manguito y (c) y (d) asociadas con un optrodo de manguito.

Figura 8: muestra un diagrama de flujo que indica las etapas para determinar un conjunto satisfactorio de parámetros de control que definen pulsos de energía terapéutica que se administrarán al nervio vago de un paciente de conformidad con un plan terapéutico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

El conjunto de dispositivos de la presente invención comprende:

- un dispositivo de estimulación implantable activo (AIMD) (10) para ser implantado en un paciente y acoplado a un nervio vago; y
- un controlador externo (100) en comunicación con el dispositivo AIMD para evaluar si los pulsos de energía suministrados por el dispositivo AIMD han activado el nervio vago.

La Figura 1 (a) ilustra un dispositivo médico implantable activo (AIMD) que comprende:

- una unidad de acoplamiento del nervio vago (60) que comprende electrodos (61) y/o optrodos (62) montados sobre una lámina aislante (64) que forma un manguito adecuado para acoplarse directamente a un nervio vago (Vn) de un paciente;
- una unidad de encapsulación (50) adecuada para implantarse por vía subcutánea en una ubicación separada de la unidad de acoplamiento del nervio vago (60); y encerrar un generador de pulsos de energía (51s) para suministrar pulsos de energía que incluyan energía eléctrica u óptica,
- una unidad de transferencia de energía implantada (41) que comprende uno o más conductores eléctricos (41e) (por ejemplo, cables conductores) y/o fibras ópticas (41f) para transmitir energía eléctrica y/u óptica entre el generador de pulsos de energía (51s) de la unidad de encapsulación y la unidad de acoplamiento del nervio vago (60).

La Figura 1 (b) ilustra un dispositivo controlador externo (100) que comprende:

- una unidad de electrodos laríngeos (160) que comprende electrodos laríngeos (161) adecuados para acoplarse a la piel del cuello de un paciente al nivel de una zona laríngea (Lx) y adecuados para medir una actividad eléctrica laríngea en la zona laríngea;
- una unidad de control exterior (150) acoplada a la unidad de electrodo laríngeo mediante
- una unidad de transferencia de energía externa (141) que comprende uno o más conductores eléctricos o fibras ópticas para transmitir una señal eléctrica u óptica desde la unidad de electrodo laríngeo a la unidad de control exterior (150).

DISPOSITIVO AIMD: UNIDAD DE ENCAPSULACIÓN DEL AIMD

Tal como se ilustra en la Figura 2 (a), la unidad de encapsulación (50) está formada por una carcasa (50h) que define un espacio interior que encierra un generador de pulsos de energía (51s). El generador de pulsos de energía puede generar pulsos eléctricos o pulsos de luz, de manera preferible en una longitud de onda comprendida entre 350 y 1650 nm. Los pulsos de energía pueden tener cualquier forma (por ejemplo, tal como se ilustra en la Figura 2 (b)) e incluso pueden comprender un tren de pulsos de energía individuales repetidos. Los pulsos de energía se caracterizan por un conjunto de parámetros, que incluyen intensidad, (I1, I2), frecuencia (f1, f2), duración (d1, d2), número (N), forma y similares. Un conjunto típico de parámetros para la estimulación eléctrica del nervio vago incluye intensidades (I1, I2) inferiores a 3.5 mA, a una frecuencia (f1, f2) comprendida entre 1 y 30 Hz, y duraciones (d1, d2) comprendidas entre 100 y 1000 µs. Los pulsos pueden ser generados por trenes de duración comprendida entre 5 s y 5 min. Se pueden separar dos trenes de pulsos por periodos de inactividad de 0.1 a 60 min. Estos valores son solamente ilustrativos y un experto puede decidir otros valores.

Tal como se puede observar en la Figura 2 (b), cada pulso de estimulación eléctrica (S) generado por el generador de pulsos de energía (51s) suele ir seguido de un pulso de recuperación (R) que tiene la misma energía (la misma área bajo la curva) como, y de signo opuesto al pulso de estimulación (S), y de menor intensidad (en valores absolutos) que el valor umbral de activación de intensidad. Los pulsos de recuperación (R) permiten la neutralización de cualquier carga acumulada en los tejidos después de un pulso de estimulación eléctrica (S). La presente invención no se limita a ninguno de los parámetros anteriores y permite evaluar si un pulso de energía definido por un conjunto de parámetros dado produce una activación satisfactoria del nervio vago. También permite determinar un conjunto terapéutico de parámetros para que coincida con un plan terapéutico dado en un paciente determinado que tenga un dispositivo AIMD implantado y acoplado a su nervio vago.

La carcasa (50h) también encierra una fuente de energía (52). La fuente de energía está, de manera preferible, en forma de batería, preferiblemente una batería recargable. Un ejemplo de sistema para cargar una batería recargable encerrada en la carcasa de un dispositivo médico implantado se describe en el documento EP32651 73. La fuente de energía está acoplada al generador de pulsos de energía (51s) y suministra la energía necesaria para el suministro de pulsos de energía. La fuente de energía también suministra energía a un controlador implantado (54).

DISPOSITIVO AIMD: CONTROLADOR IMPLANTADO (54)

El controlador implantado (54) tiene múltiples funciones. En primer lugar, controla el generador de pulsos de energía para suministrar pulsos de energía a la unidad de acoplamiento del nervio vago de conformidad con un conjunto de parámetros dado. El conjunto de parámetros dado se puede preprogramar en el controlador implantado antes de implantar la unidad de encapsulación. Sin embargo, según la presente invención, el controlador implantado puede comunicarse con el exterior por medio de un receptor implantado (53r) para recibir señales desde un emisor externo (153e).

De manera preferible, el controlador implantado también puede emitir información a un receptor externo (153r) por medio de un emisor implantado (53e). El emisor implantado (53e) y el receptor (53r) pueden ser dos unidades separadas o pueden fusionarse en un único transceptor capaz de enviar y recibir información. De esta manera, el controlador implantado puede recibir instrucciones desde un emisor externo para que ordene al generador de pulsos de energía (51s) que suministre pulsos de energía de conformidad con un conjunto de parámetros dado. Los pulsos de energía pueden ser pulsos de energía de control, para evaluar el buen funcionamiento del dispositivo AIMD, o pueden ser pulsos de energía terapéutica para tratar una enfermedad tal como la epilepsia, la enfermedad de Crohn, la depresión, la obesidad y similares. De manera similar, el controlador implantado (54) puede emitir información de retroalimentación a un receptor externo, incluyendo, por ejemplo, que se ha suministrado un pulso dado, o que se ha recibido una señal de retroalimentación desde la unidad de acoplamiento del nervio vago (60). La comunicación entre un emisor/receptor implantado y un receptor/emisor externo puede realizarse mediante la transmisión de ondas electromagnéticas que incluyen luz infrarroja, visible o ultravioleta, o radiofrecuencia. Las radiofrecuencias pueden desplazarse a través de los tejidos, la grasa y la piel de un paciente. La luz se puede transmitir a través de los tejidos, la grasa y la piel de un paciente, siempre que los tejidos que se van a atravesar no sean demasiado gruesos (por ejemplo, menos de 10 mm de espesor, de manera preferible menos de 5 mm de espesor).

Tal como se describió con anterioridad, en una forma de realización preferida, el controlador implantado puede recibir una señal desde un emisor externo para suministrar un pulso de control definido por un conjunto dado de parámetros. También puede emitir una señal a un receptor externo de que los pulsos han sido suministrados por el generador de pulsos de energía (51s). Con referencia a la Figura 6 (línea continua), se puede administrar un pulso de energía de control (V1, V2) a la unidad de acoplamiento del nervio vago (60). En la Figura 6 se representa una señal con forma de pico. El pulso de energía puede tener cualquier forma (por ejemplo, tal como se ilustra en la Figura 2 (b)) e incluso puede comprender un tren de pulsos de energía individuales repetidos.

Tal como se muestra en la Figura 6, un tiempo de activación, t0, puede definirse como el tiempo en que un emisor externo envía una instrucción al controlador implantado para suministrar un pulso de energía de control a la unidad de acoplamiento del nervio vago (60). Un tiempo de suministro, tv, se define como el tiempo en que el pulso de energía de control ha sido suministrado realmente al nervio vago. En caso de un tren de varios pulsos, el tiempo de suministro, Tv, es el tiempo en el que se ha suministrado el primer pulso. El tiempo de suministro, tv, no se puede medir directamente con suficiente precisión. Por el contrario, el tiempo de activación, t0, se define con precisión y se puede utilizar para determinar indirectamente el valor del tiempo de suministro estimando un retardo de activación, $\delta t0$. El retardo de activación, $\delta t0 = tv - t0$, entre el tiempo de activación y el tiempo real de suministro tiene en cuenta el tiempo necesario para que las instrucciones lleguen desde una unidad de control exterior (150) a la unidad de control interior (54), a través de un emisor externo (153e), durante el tiempo requerido por la unidad de control implantada (54) para procesar y enviar las instrucciones al generador de pulsos de energía (51s), y durante el tiempo para que el pulso de energía de control llegue a la unidad de acoplamiento del nervio vago (60). La determinación del tiempo de suministro, tv, es importante para estimar un tiempo de señal laríngea, tlx, en donde se espera una actividad eléctrica laríngea. El tiempo de la señal laríngea, $tlx = tv + \Delta tp$, en donde Δtp es el tiempo de propagación de un potencial de acción para propagarse a lo largo del nervio vago desde la unidad de acoplamiento del nervio vago, hasta la zona laríngea, Lx, a través de un nervio laríngeo, Ln. El valor de Δtp en un nervio sano se puede estimar con bastante precisión.

El controlador implantado (54) también puede enviar, a través del emisor implantado (53e), una señal al receptor externo (153r) de que el generador de pulsos de energía (51s) ha suministrado un pulso de energía. El tiempo que la unidad de control exterior (150) recibe esta señal a través del receptor externo se define como el tiempo de la señal de suministro, td. El retardo de la señal de suministro, $\delta td = td - tv$, entre el tiempo de activación y el tiempo real de suministro tiene en cuenta el tiempo de procesamiento por la electrónica y el tiempo de transferencia de la señal.

El valor exacto del tiempo de suministro, tv, es muy difícil de valorar, ya que no existe acceso directo al dispositivo AIMD implantado. De manera similar, los retardos, $\delta t0$ y δtd, dependen principalmente de la velocidad de procesamiento de la electrónica y son difíciles de evaluar y pueden variar desde un elemento de equipo a otro. Los retardos, $\delta t0$ y δtd, son, sin embargo, del orden de los ms, por ejemplo, aproximadamente de 1 a 10 ms, y pueden

estimarse con precisión. Cruzando el tiempo de activación, t0, y el tiempo de suministro, td, es posible, (a) asegurar que se ha generado un pulso de energía de control y (b) estimar el valor real del tiempo de suministro, tv, comprendido entre t0 y td.

En una forma de realización preferida, la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) puede comprender una unidad de retroalimentación de pulso (71) descrita más en detalle a continuación y configurada para transmitir una señal eléctrica u óptica a través de la unidad de transferencia de energía implantada (41) a un sensor de retroalimentación (171) encerrado en la unidad de encapsulación y acoplado al controlador implantado (54). La señal eléctrica u óptica indica que un pulso de energía ha alcanzado la unidad de acoplamiento del nervio vago (60). Así informado, el controlador implantado puede emitir una señal a través del emisor implantado de que un pulso de energía ha alcanzado la unidad de acoplamiento del nervio vago. El tiempo en que esta información es recibida por la unidad de control exterior (150) se puede definir como el tiempo de retroalimentación, tf, ilustrado en la Figura 6. El retardo de retroalimentación, δtf = tf - tv, también depende de la velocidad del procesamiento electrónico y de transferencia de la información y de la velocidad de propagación de los pulsos de energía a través de la unidad de transferencia de energía implantada (41). El retardo de retroalimentación se puede determinar con precisión con una calibración adecuada. La información relacionada con el tiempo de retroalimentación tf es muy importante, puesto que asegura que un pulso de energía ha llegado a la unidad de acoplamiento del nervio vago (60).

DISPOSITIVO AIMD: GENERADOR DE PULSO DE ENERGÍA (51S)

El generador de pulsos de energía (51s) puede generar pulsos eléctricos o pulsos de luz, de manera preferible en una longitud de onda que varía entre 350 y 1650 nm. Los generadores de pulsos eléctricos son bien conocidos en esta técnica y la presente invención no se limita a ningún modelo particular, siempre que pueda generar pulsos eléctricos de conformidad con un conjunto de parámetros adecuados para la estimulación del nervio vago, tal como se describió con anterioridad. Un pulso eléctrico generado por el generador de pulso eléctrico (51s) puede transmitirse a la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) a través de la unidad de transferencia de energía implantada (41) que comprende uno o más conductores eléctricos (41e), tales como cables conductores. Los cables conductores pueden transmitir pulsos de energía eléctrica a la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) bien sea a electrodos de alimentación (61) o a una fuente de luz (5Ld) de un optrodo (62). Esta tecnología está bien establecida y tiene ventajas y desventajas bien conocidas por los expertos en esta técnica. Un inconveniente bien reconocido de los conductores eléctricos (41e) es su incompatibilidad con la exposición a campos magnéticos, tal como se encuentra en los portales de seguridad en aeropuertos y edificios protegidos, y en las imágenes de resonancia magnética médica (MRI).

Los generadores de pulsos de luz se han introducido más recientemente como una solución para hacer que los dispositivos AIMDs sean compatibles con los portales de seguridad y la resonancia magnética MRI. En lugar de pulsos eléctricos, un generador de pulsos de luz genera pulsos luminosos. Un generador de pulsos de luz comprende una o más fuentes de emisión de luz, concretamente diodos de emisión de luz (LED) o láser emisor de superficie de cavidad vertical (VCSEL), y de manera opcional, componentes micro-ópticos (por ejemplo, lentes). La transmisión de la energía luminosa así generada se puede transmitir a la unidad de acoplamiento del nervio vago a través de la unidad de transferencia de energía implantada (41) que comprende una o más fibras ópticas (41f). Para sellar el interior de la carcasa (50h), el generador de pulsos de luz (51s) se puede separar de las fibras ópticas (41f) mediante una ventana transparente a las longitudes de onda de la luz emitida. Un ejemplo de unidad de encapsulación adecuada para la presente invención se describe en el documento WO 201 8068807. Los pulsos de luz así transmitidos a la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) pueden dirigirse al nervio vago, formando así un optrodo (62), o pueden transformarse en pulsos de energía eléctrica mediante una célula fotovoltaica acoplada a electrodos (61).

La presente invención se puede poner en práctica con generadores de pulsos tanto eléctricos como luminosos.

DISPOSITIVO AIMD: UNIDAD DE ACOPLAMIENTO DEL NERVIO VAGOS (60)

Tal como se ilustra en la Figura 3, la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) comprende un soporte aislante (64) formado por una lámina de soporte eléctricamente no conductora en forma de una estructura de manguito tubular de diámetro interno, Dc, que comprende una superficie (64d) y una superficie exterior (64u). La unidad de acoplamiento del nervio vago también puede comprender al menos un primer electrodo (61), por lo general dos electrodos expuestos en la superficie interna del manguito, separados entre sí y formando un electrodo bipolar tal como se ilustra en la Figura 7 (a) y (b). En una forma de realización preferida, la unidad de acoplamiento del nervio vago comprende tres electrodos expuestos en la superficie interna del manguito, separados entre sí, y formando un electrodo tripolar, tal como se ilustra en la Figura 3 (a) donde la presencia de los electrodos está indicada por los signos (⊕, ⊖). Cuando la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) se acopla a un nervio vago (Vn), los electrodos (61) entran en contacto con una parte del nervio vago y forman con el mismo un circuito de estimulación eléctrica, tal como se muestra en las Figuras 3 (a), 7 (a) y 7 (b).

De manera alternativa, o simultáneamente, tal como se ilustra en la Figura 7 (c) y (d), la estructura del manguito tubular comprende al menos un primer contacto óptico (62), de manera preferible dos o más contactos ópticos expuestos en la superficie interna del manguito.

El diámetro interior, Dc, depende de las dimensiones del nervio vago alrededor del cual se va a enrollar el manguito. El diámetro interior, Dc, está comprendido de manera preferible entre 3 y 5 mm ± 1 mm. El diámetro interior, Dc, del manguito auto-rizado y del electrodo/optrodo del manguito helicoidal, por lo general, está comprendido entre el 80 y el 95% del diámetro del nervio vago. Para electrodos/optrodos de manguito cilíndrico dividido, el diámetro interno, Dc, es por lo general igual o ligeramente mayor que el diámetro del nervio vago. Por ejemplo, Dc puede estar comprendido entre el 100 y el 110% del diámetro del nervio vago.

Soporte aislante (64)

Tal como se describió con anterioridad, existen tres familias principales de manguitos disponibles en el mercado:

- Manguito auto-rizado (véase Figura 3 (a) - (c)), en donde el soporte eléctricamente aislante está realizado de un material elástico que está predispuesto para curvarse de manera espontánea alrededor del nervio vago. Los electrodos de manguito auto-rizado son particularmente ventajosos porque su diámetro interno del lumen puede variar dependiendo del diámetro del nervio vago de un paciente específico, o de las variaciones del diámetro del nervio vago, siguiendo, por ejemplo, la inflamación posquirúrgica o causa similar. Los electrodos de manguito auto-rizado se describen, por ejemplo, en el documento US4602624.

- Manguito de cilindro con hendidura, en donde el soporte eléctricamente aislante forma un cilindro con una hendidura abierta que permite la inserción del mismo sobre un tejido cilíndrico. A continuación, se cierra la hendidura. El electrodo de manguito está provisto de medios de autobloqueo o puede cerrarse con medios externos, tales como por ligadura y similares. Una solapa puede cubrir la hendidura. Un inconveniente de los electrodos de manguito cilíndrico con hendidura es que, una vez que se cierra la hendidura, su diámetro interior ya no puede variar. Se pueden encontrar ejemplos de electrodos de manguito cilíndrico con hendidura, por ejemplo, en el documento US81 55757.

- Manguito helicoidal, en donde el soporte eléctricamente aislante forma una hélice envuelta alrededor del nervio vago. Esta geometría es muy versátil, y varios manguitos helicoidales cortos se pueden colocar uno al lado del otro a diferentes distancias, y su diámetro interno puede seguir variaciones del diámetro del tejido. Se pueden encontrar ejemplos de electrodos de manguito helicoidal, por ejemplo, en los documentos US5964702 o US8478428.

El soporte aislante (64) está realizado de un material no conductor, de manera preferible, un polímero. Si el material aislante debe deformarse durante la implantación y para admitir cualquier movimiento corporal, por ejemplo, para electrodos de manguito auto-rizables (véase Figura 3 (a) - (c)) y, en algunos casos, para electrodos de manguito helicoidal, es de manera preferible realizarlo de un polímero elastomérico, tal como silicona, un elastómero de poliimida o poliuretano, o cualquier elastómero biocompatible.

En los manguitos auto-rizables, tal como se muestra en la Figura 3, el soporte aislante puede estar formado por un material laminar realizado de una sola capa o puede consistir en un laminado que comprende una lámina interior que incluye la superficie interior (64d) y una lámina exterior que comprende la superficie exterior (64u) adherida directamente entre sí formando así un laminado de dos capas, o bien a una o más capas centrales, formando así un laminado multicapa con más de dos capas. Los electrodos de manguito auto-rizado deben estar sesgados de modo que el material de lámina aislante se enrolle de manera espontánea para formar una estructura de manguito tubular. Lo que antecede se puede lograr con un laminado que comprende al menos dos capas estirando previamente la capa interna que incluye la superficie interna a lo largo de un eje transversal al eje del manguito tubular, antes y durante la adhesión del mismo a una capa externa no estirada que incluye la superficie exterior. Cuando se forma un laminado, se libera la fuerza de preestirado de la capa interior, y la capa interior se contrae de nuevo a su dimensión de equilibrio a lo largo del eje transversal, rizando así la lámina en un manguito tubular.

Debido a la relación de Poisson inherente a cada material, que es la relación de deformación transversal a axial de un material, al estirar la lámina interior a lo largo del eje transversal, la lámina interior se contrae a lo largo del eje longitudinal, Z, en una medida que depende del nivel de estiramiento transversal y del valor de la relación de Poisson del material de la lámina. Al liberar la tensión sobre la lámina interior para permitir que se contraiga de nuevo a su configuración de equilibrio a lo largo del eje transversal, la lámina interior también se expande a lo largo del eje del manguito tubular y puede formar así bordes de manguito en forma de trompeta. Los bordes del manguito en forma de trompeta son perjudiciales para un buen contacto entre el nervio vago (Vn) y los contactos del electrodo (61) y pueden ser responsables de pérdidas de corriente que son perjudiciales para la eficacia del electrodo de manguito. Para evitar que se formen bordes de trompeta cuando el soporte aislante se enrosca para formar un manguito tubular, basta con preestirar la lámina interior a lo largo del eje del manguito tubular, en una magnitud correspondiente al producto de la relación de Poisson del material y el nivel de preestirado de la lámina interior a lo largo del eje transversal. Si se deseara algún nivel de bordes en forma de trompeta, en su lugar se podría aplicar solamente una fracción del estiramiento previo anterior a lo largo del eje del manguito tubular.

Es preferible que el manguito tubular auto-rizado rodee el nervio vago con un número N de bucles comprendidos entre 1 y 3.5, de manera preferible entre 1.5 y 3.0, y más preferiblemente entre 2.2 y 2.8. En la Figura 3 (b) y (c), se ilustran

electrodos de manguito auto-rizado rizados con un número N ≅ 2.7 de bucles. Tal como se ilustra en el recuadro de la Figura 3 (c), el borde interior de la lámina de soporte que se extiende a lo largo del eje del manguito cilíndrico se puede biselar para suavizar la zona de transición en donde termina un primer bucle, y comienza un segundo bucle eliminando así el brusco escalón que se formaría con un borde recto y protegería el nervio vago de lesiones.

Para manguitos helicoidales, el número, N, de espiras formadas por cada unidad helicoidal puede estar comprendido entre 1 y 5, de manera preferible entre 1.5 y 3, y más preferiblemente entre 2 y 2.5. Para manguitos de cilindro con hendidura, el número N de bucles puede estar comprendido entre 0.7 y 1.2, de manera preferible entre 0.8 y 1.0. Para N < 1, por lo general se proporciona una aleta para cubrir la hendidura abierta que queda después de la implantación.

Electrodos (61)

La unidad de acoplamiento del nervio vago (60) de la presente invención comprende, además, al menos un primer electrodo (61), por lo general al menos un segundo electrodo y, en una forma de realización preferida, al menos un tercer electrodo, estando cada electrodo expuesto en la superficie interior (64d) del soporte aislante, de manera que esté en contacto eléctricamente conductor con el nervio vago cuando se implante el dispositivo AIMD. Los electrodos también están alejados de la superficie exterior que forma el exterior del manguito. El al menos un electrodo está separado de los bordes libres del soporte aislante para confinar la corriente dentro de la sección de tejido comprendida entre el primer y segundo electrodos, y para minimizar las pérdidas de corriente, que se desvían más allá de los límites del electrodo de manguito.

Tal como se muestra en la Figura 3 (a), un electrodo de manguito, de conformidad con la presente invención, puede ser tripolar, es decir, que comprende tres electrodos (en la Figura 3 (a) la presencia de los electrodos se indica mediante los signos ⊕, ⊖). Un electrodo de manguito tripolar puede ser ventajoso sobre un electrodo de manguito bipolar (es decir, que comprende dos electrodos), ya que la corriente está confinada dentro del manguito, reduciendo así las pérdidas de corriente en los tejidos y fluidos circundantes.

Los electrodos (61) están realizados de un material conductor, que debe ser biocompatible y estable a largo plazo en un entorno fisiológico. En condiciones normales, se puede utilizar oro, platino, iridio y sus aleaciones para los contactos de los electrodos. Los electrodos pueden tener la forma de franjas continuas que rodean parte o la totalidad de la circunferencia del nervio vago. Las franjas metálicas se pueden pegar o soldar a la superficie interior (64d) del manguito o se pueden intercalar entre dos capas de material aislante, comprendiendo la capa interior la superficie interior (64d) que está provista de una ventana que expone las franjas metálicas en la superficie interior. Los electrodos también pueden imprimirse o depositarse de otro modo (por ejemplo, mediante deposición física de vapor (PVD) o mediante deposición química de vapor (CVD)) sobre la superficie interior (64d) del soporte aislante.

Debido a que las franjas metálicas rectas no se pueden estirar, lo que perjudica la ventaja de los electrodos de manguito helicoidal y auto-rizado de adaptarse a las variaciones de tamaño del nervio vago, puede ser ventajoso utilizar franjas que formen una serpentina, tal como se muestra en la Figura 3 (b), véase electrodos (61) en lugar de bandas rectas tal como se muestra en la Figura 7 (a) y 7 (b).

Optrodos (62)

Tal como se ilustra en la Figura 7 (c) y 7 (d), en lugar de, o de manera adicional a los electrodos (61), la lámina de soporte aislante puede estar provista de uno o más contactos ópticos (62). Un contacto óptico tal como se define en este documento puede ser un emisor de luz o un sensor de luz, o ambos. En algunas aplicaciones, se cree que la estimulación de un tejido por emisión de luz se debe principalmente al calentamiento localizado del tejido. Para dichas aplicaciones, es preferible que la luz dirigida por el contacto óptico esté en el margen de infrarrojos, de manera preferible en el margen de 750 a 3000 nm, y más preferiblemente de 1200 a 1800 nm. Sin embargo, el optrodo de manguito de la presente invención se puede utilizar con haces de luz de cualquier longitud de onda.

Un contacto óptico puede ser el extremo de una fibra óptica, que está biselada o acoplada a una lente, espejo u otro dispositivo micro-óptico para dirigir y enfocar un haz de luz hacia una zona precisa del nervio vago. La fibra óptica se puede acoplar directamente a la carcasa (50h) y al generador de pulsos de energía (51s) alojado en la misma tal como se muestra en la Figura 7 (d). De manera alternativa, tal como se muestra en la Figura 7 (c), un dispositivo emisor de luz (5Ld) ubicado en una superficie exterior del manguito puede ser alimentado eléctricamente por el generador de pulsos de energía que genera pulsos eléctricos y está ubicado en la carcasa. El generador de pulsos de energía se puede acoplar eléctricamente al dispositivo emisor de luz mediante conductores eléctricos (41e) (por ejemplo, cables conductores). El dispositivo emisor de luz (5Ld) se puede acoplar a una fibra óptica (41f) o a una o más lentes para guiar la luz hacia el nervio vago. El dispositivo emisor de luz (5Ld) puede ser un diodo LED, un VCSEL u otro diodo láser que esté montado en la lámina aislante de manera que esté en contacto óptico directo con el tejido alrededor del cual se envuelve el manguito. Si la lámina aislante es transparente a la longitud de onda de la luz emitida por el contacto óptico, entonces la luz puede transmitirse a través del espesor de la lámina aislante que separa el contacto óptico de la superficie interior (64d) de la lámina aislante. Si la lámina aislante no es lo suficientemente transparente para una transmisión eficiente de la energía luminosa, entonces se puede proporcionar una ventana en la superficie interior de la lámina aislante para exponer el contacto óptico.

Unidad de retroalimentación (71)

En una forma de realización preferida ilustrada en la Figura 7, la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) comprende una unidad de retroalimentación de pulso (71) activada por la corriente eléctrica que circula entre dos electrodos (61) o por la luz emitida por un optrodo (62) de la unidad de acoplamiento del nervio vago (60). La unidad de transferencia de energía implantada (41) comprende un conductor eléctrico (41e) o una fibra óptica (41f) para transmitir energía eléctrica u óptica desde la unidad de retroalimentación de pulso (71) a un sensor de retroalimentación (171) encerrado en la unidad de encapsulación y acoplado al controlador implantado (54). El controlador implantado (54) está acoplado a un emisor implantado (53e) para enviar una señal de retroalimentación a un receptor externo (153r) acoplado a la unidad de control exterior informando que la unidad de retroalimentación de pulsos ha sido activada. La unidad de control exterior (150) está configurada para salvaguardar un tiempo de señal de suministro, td, representativo del tiempo de suministro real, tv, habiendo sido suministrado realmente un pulso de energía de control al nervio vago. El tiempo de la señal de detección, td, se define como el tiempo de recepción por el receptor externo y por la unidad de control exterior de una señal de retroalimentación desde el emisor implantado (53e). El tiempo de la señal de suministro, td, se ilustra en la Figura 6.

Las unidades de acoplamiento del nervio vago (60) ilustradas en la Figura 7 (a) y 7 (b) comprenden al menos un primer y un segundo electrodo (61) que forma un circuito eléctrico estimulante con el nervio vago al que está acoplado. La unidad de retroalimentación de pulsos (71) comprende un circuito eléctrico de retroalimentación en paralelo con el circuito eléctrico de estimulación, y en comunicación energética con el sensor de retroalimentación (171). La Figura 7 (a) muestra una fuente de luz (5Ld) tal como un diodo LED que emite una luz cuando se alimenta con corriente eléctrica que circula en el circuito eléctrico estimulador. La fuente de luz (5Ld) está en contacto óptico a través de una fibra óptica (41f) con un sensor de retroalimentación (171) que es un sensor de luz. La Figura 7 (b) muestra que el circuito eléctrico de retroalimentación está acoplado eléctricamente al sensor de retroalimentación (171) a través de conductores eléctricos (41e).

En otra forma de realización ilustrada en la Figura 7 (c) y 7 (d), la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) comprende al menos un optrodo (62) y la unidad de retroalimentación de pulsos (71) comprende un colector de luz (71c) para recibir energía luminosa transmitida o dispersa a través del nervio vago. El colector de luz (71c) puede ser una o más lentes que enfocan la luz así recibida y está acoplado al sensor de retroalimentación (171) del controlador implantado. La Figura 7 (c) ilustra el colector de luz en comunicación óptica con el sensor de retroalimentación (171) que es un sensor de luz, a través de una fibra óptica (41f) (representada por una línea discontinua). La Figura 7 (d) muestra una forma de realización en donde el colector de luz (71c) está acoplado a una célula fotovoltaica (5pv) que transforma energía luminosa en energía eléctrica que es transmitida al sensor de retroalimentación (171) a través de conductores eléctricos (41e), tales como cables conductores.

Las fibras ópticas (41f) y/o los conductores eléctricos (41e) que acoplan la unidad de retroalimentación de pulsos (71) al sensor de retroalimentación (171) están de manera preferible encerrados en una vaina junto con cualquier fibra óptica (41f) y/o conductores (41e) que acoplan el generador de pulsos de energía (51s) a la unidad de acoplamiento del nervio vago (60), formando así la unidad de transferencia de energía implantada (41).

DISPOSITIVO AIMD: UNIDAD DE TRANSFERENCIA DE ENERGÍA IMPLANTADA (41)

La naturaleza de la unidad de transferencia de energía implantada depende del tipo de generador de pulsos de energía (51s) utilizado, así como de si la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) comprende un electrodo, un optrodo o ambos.

La Figura 7 (b) y 7 (c) ilustra un generador de pulsos de energía (51s) que genera pulsos eléctricos, que son transmitidos a la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) por medio de conductores eléctricos (41e). En la presente invención se puede utilizar cualquier conductor eléctrico estándar conocido en esta técnica, dependiendo de las aplicaciones. Si la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) comprende electrodos (61), tal como se ilustra en la Figura 7 (b), los conductores eléctricos (41e) pueden acoplarse directamente a los electrodos para formar un circuito eléctrico con el nervio vago. Si, por otro lado, la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) comprende optrodos (62), como es el caso de la Figura 7 (c), los conductores eléctricos (41e) pueden acoplarse de manera eléctrica a un dispositivo emisor de luz (5Ld) para activarlo para generar pulsos de luz dirigidos a una superficie del nervio vago.

Las Figuras 7 (a) y 7 (d) ilustran un generador de pulsos de energía (51s) que genera pulsos de luz, que son transmitidos a la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) por medio de una o más fibras ópticas (41f). Si la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) comprende optrodos (62), tal como se ilustra en la Figura 7 (d), las una o más fibras ópticas (41f) pueden acoplarse ópticamente de forma directa a una superficie del nervio vago. Si, por otro lado, la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) comprende electrodos (61), como en el caso de la Figura 7 (a), las una o más fibras ópticas (41e) se pueden acoplar ópticamente a una célula fotovoltaica (5pv) para transformar la energía del pulso de luz en energía de pulsos eléctricos para alimentar los electrodos (61) y formar con ellos un circuito eléctrico que incluya el nervio vago (Vn).

DISPOSITIVO CONTROLADOR EXTERNO (ECD) (100)

El dispositivo controlador externo es la esencia de la presente invención, ya que permite la monitorización no invasiva de la activación del nervio vago (Vn). El dispositivo controlador externo comprende una unidad de electrodo laríngeo (160), una unidad de transferencia de energía externa (141) y una unidad de control exterior (150). La unidad de controlador externo se utiliza exclusivamente para probar las funciones de un dispositivo AIMD implantado y para determinar un conjunto aceptable de parámetros de pulsos de energía.

ECD: UNIDAD DE ELECTRODO LARINGEO (160)

Las formas de realización de las unidades de electrodos laríngeos (160) se ilustran en la Figura 4. Una unidad de electrodos laríngeos (160) puede comprender una lámina de soporte (164) que es eléctricamente aislante y de manera preferible, flexible para adaptarse a la morfología de una zona laríngea (Lx) de un paciente. La lámina de soporte ilustrada en la Figura 4 (a) tiene un perímetro que incluye un hueco para envolver una laringe que sobresale, y la que se ilustra en la Figura 4 (b) está dividida en dos parches separados. En su lugar, se puede aplicar cualquier otra geometría adecuada para soportar electrodos en la zona laríngea. Por ejemplo, muchos electrodos de EEG y ECG que se suelen utilizar para electrocardiogramas y similares son adecuados para su uso en una unidad de electrodo laríngeo (160). La lámina de soporte puede estar realizada de una tela de fibras tejidas, trenzadas o no tejidas, de manera preferible fibras poliméricas, o puede estar realizada de un material polimérico flexible, de manera preferible un elastómero tal como un elastómero de silicona o poliuretano.

La lámina de soporte (164) comprende una superficie interior que soporta dos electrodos (161) (o más). Tal como se muestra en la Figura 5, las unidades de electrodos laríngeos (160) se colocan en la zona laríngea (Lx) de manera que los dos o más electrodos laríngeos (161) entren en contacto con la piel del paciente sobre los nervios laríngeos (Ln) o músculos laríngeos, de manera preferible músculos intrínsecos de la laringe, tales como el músculo cricotiroideo, los músculos cricoaritenoideos (posterior o lateral), el músculo tiroaritenoideo o los músculos aritenoideos (oblicuos o transversales). Todos los músculos intrínsecos de la laringe (excepto el cricotiroideo) están inervados por el nervio laríngeo inferior, la rama terminal del nervio laríngeo recurrente, una rama del nervio vago (Vn). El cricotiroideo está inervado por la rama externa del nervio laríngeo superior, de nuevo derivado del nervio vago (Vn). Los electrodos laríngeos (161) registran cualquier señal eléctrica que se propague a través de los músculos laríngeos.

Tal como se ilustra en la Figura 5, una unidad de transferencia de energía externa (141) que comprende uno o más conductores eléctricos o fibras ópticas asegura la transmisión de cualquier señal eléctrica u óptica representativa de la actividad laríngea eléctrica registrada por los electrodos laríngeos a una unidad de control exterior (150) o a un controlador intermedio (150a) en comunicación con la unidad de control exterior (150). La comunicación entre el controlador intermedio (150a) y la unidad de control exterior se puede realizar mediante cableado (conductores eléctricos o fibras ópticas) o de manera preferible mediante medios de transmisión inalámbrica, tales como RF, Bluetooth, y similares. Tal como se muestra en la Figura 4 (a), se puede utilizar un amplificador (A) para mejorar la intensidad de la señal. También se pueden aplicar filtros. La Figura 3 (b) muestra una forma de realización en donde la unidad de transferencia de energía externa (141) comprende una fibra óptica. Los electrodos laríngeos se pueden acoplar a un diodo LED en contacto óptico con la fibra óptica para transmitir una señal óptica. En este caso, de nuevo, se puede utilizar un amplificador (A) (no ilustrado) para reforzar la señal óptica.

Para estabilizar los electrodos laríngeos (161) en la zona laríngea (Lx) y para asegurar un contacto óptimo con la zona laríngea, la superficie interior de la lámina de soporte (164) puede estar provista de una capa adhesiva (166), que se extiende a lo largo de al menos una parte del perímetro de la lámina de soporte, o que se extiende sobre parte o la totalidad del área de la superficie interior. El adhesivo puede ser un adhesivo sensible a la presión (PSA) o cualquier adhesivo utilizado en cintas adhesivas médicas o emplastos.

ECD: UNIDAD DE CONTROL EXTERIOR (150)

La unidad de control exterior comprende:

- una unidad de ajuste (151) para introducir parámetros de pulso de control de un pulso de energía de control,
- un emisor externo (153e) configurado para enviar una señal al receptor implantado (53r), y
- un convertidor que convierte señales eléctricas u ópticas transmitidas por la unidad de transferencia de energía externa (141) en una indicación visual (155) o acústica (157).

La unidad de control exterior (150) también puede comprender un receptor externo (153r) para recibir señales desde un emisor implantado (53e).

La unidad de ajuste (151) se puede integrar en un ordenador personal o en un portátil, y similares, tal como se ilustra en la Figura 5 (a) y 5 (c) o en una tableta electrónica o teléfono inteligente tal como se ilustra en la Figura 5 (b). La unidad de ajuste está configurada para introducir y almacenar un conjunto de parámetros de pulso de control,

incluyendo uno o más de entre intensidad (I1, I2), duración (d1, d2), número (N), frecuencia (f1, f2) de suministros, forma de los pulsos, etc., tal como se define en la Figura 2 (b). Un conjunto de parámetros de pulsos de control se diferencia de un conjunto terapéutico de parámetros de pulsos en que su objetivo no es terapéutico sino simplemente de control. En particular, se utiliza un conjunto de parámetros de pulso de control para evaluar si el dispositivo AIMD implantado funciona y si está acoplado de manera adecuada al nervio vago para suministrar pulsos de energía al mismo. También se puede utilizar para determinar la intensidad del umbral de activación por debajo del cual un potencial de acción compuesto detectable no se propaga a lo largo del nervio vago. Por ejemplo, cuando un conjunto terapéutico de parámetros de pulso puede incluir trenes sucesivos de N pulsos de una duración determinada (d1, d2) y de una forma determinada, un conjunto de parámetros de pulso de control comprendería, por lo general, un único pulso o un único tren de n pulsos (n <N).

Cuando un conjunto terapéutico de parámetros de pulso debe tener un efecto terapéutico en un paciente y debe seguir un plan terapéutico predefinido, un conjunto de parámetros de control no necesita seguir ningún plan terapéutico y no tiene ningún efecto terapéutico. Es suficiente que el conjunto de parámetros de control active un nervio vago de manera que un potencial de acción se propague a lo largo del nervio vago y a lo largo de un nervio laríngeo. Si todos los parámetros de control están por encima de los valores umbral correspondientes, se puede medir una señal eléctrica en el área laríngea, Lx, representativa del funcionamiento del dispositivo AIMD.

El emisor externo (153e) está acoplado a la unidad de ajuste (151) y está configurado para enviar una señal al receptor implantado (53r) indicando al controlador implantado (54) que active el suministro por el generador de pulsos de energía (51s) a la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) de uno o más pulsos de energía de control definidos por los parámetros de pulso de control introducidos en la unidad de ajuste (151). La señal enviada por el emisor externo es una señal electromagnética, de manera preferible una señal de RF o una señal óptica en el margen de longitudes de onda de 350 a 1600 nm. Para señales ópticas entre el emisor externo (153e) y el receptor implantado (53r), es preferible que el receptor implantado (53r) esté ubicado lo más próximo posible de la piel del paciente, de manera preferible separado de una superficie exterior de la piel del paciente en no más de 20 mm, de manera preferible no más de 10 mm, y más preferiblemente no más de 5 mm.

El convertidor está configurado para convertir señales eléctricas u ópticas transmitidas por la unidad de transferencia de energía externa (141) desde la unidad de acoplamiento laríngea (60) a la unidad de control exterior (150) (ya sea directamente o mediante un controlador intermedio (150a)) en una indicación visual (155) o acústica (157) indicativa de la intensidad de la actividad eléctrica laríngea (véase Figura 5). Un ejemplo de visualización de dicha señal se ilustra en la Figura 6, que muestra dos ejemplos de pulsos de control (V1, V2) (= línea continua) y las señales eléctricas correspondientes (L1, L2) (= líneas discontinuas) detectadas por los electrodos laríngeos (161). El pulso de control (V1) no produce un pico laríngeo detectable (L1) correspondiente a la propagación del pulso de control (V1). Por el contrario, el pulso de control (V2) produce un pico claro (L2) en la señal eléctrica laríngea. La magnitud del pico así mostrado es proporcional a la magnitud de la señal eléctrica registrada por los electrodos laríngeos.

En una forma de realización preferida, el controlador implantado comprende un emisor implantado (53e) para enviar una señal a la unidad de control exterior (150) informando que un pulso de energía de control ha sido suministrado por el generador de pulsos de energía (51s). El controlador externo puede salvaguardar un tiempo de señal de suministro correspondiente, td. El emisor implantado también puede enviar una señal a la unidad de control exterior (150) informando que un pulso de energía de control ha alcanzado la unidad de acoplamiento del nervio vago (60), según lo evaluado por la unidad de retroalimentación de pulsos (71) descrita con anterioridad. La unidad de control exterior comprende un receptor externo (153r) para recibir señales enviadas por el emisor implantado (53e). La unidad de control exterior se puede configurar para salvaguardar un tiempo de activación, t0, un tiempo de señal de suministro, td, y un tiempo de retroalimentación, tf. El tiempo de activación, t0, y el tiempo de la señal de suministro, td, son ambos representativos del tiempo, tv, en el que se suministró un pulso de energía de control al nervio vago. Tal como se ilustra en la Figura 6:

- el tiempo de activación t0 es el tiempo en que el emisor externo (153e) envió una señal al receptor implantado (53r) proporcionando instrucciones para suministrar uno o más pulsos de energía de control, y

- el tiempo de la señal de suministro, td, es el tiempo en que el receptor externo (153r) recibió una señal desde el emisor implantado (53e) informando que el generador de pulsos de energía (51s) había suministrado un pulso de energía,

- el tiempo de retroalimentación, tf, es el tiempo en que el receptor externo (153r) recibió una señal desde el emisor implantado (53e) informando que un pulso de energía había alcanzado la unidad de acoplamiento del nervio vago (60). Dicha información se generó a través de la unidad de retroalimentación de pulso (71) y el sensor de retroalimentación (171) descritos con anterioridad con respecto a la Figura 7.

El conocimiento del tiempo de activación, t0, permite la determinación con una alta precisión (mediante la determinación del retardo de activación, δt0) del tiempo de suministro, tv, en que fue suministrado un pulso de energía a la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) (véase Figura 6). El retardo de tiempo de activación, δt0, depende de la velocidad de comunicación entre la unidad de ajuste (151) y el controlador implantado (54), así como del tiempo

de procesamiento del controlador implantado (54) para ordenar al generador de pulsos de energía que suministre un pulso de energía y de la velocidad de propagación a lo largo de la unidad de transferencia de energía implantada (41).

El conocimiento del tiempo de la señal de suministro, td, (a) confirma que el generador de pulsos de energía (51s) ha suministrado un pulso de energía de control (V1, V2) y (b) aumenta la precisión de la determinación del tiempo de suministro, tv, mediante la determinación del retardo de tiempo de la señal de suministro, δtd. El retardo de tiempo de la señal de suministro, δtd, depende de la velocidad de transferencia de energía entre la unidad de retroalimentación de pulso (71) y el sensor de retroalimentación (171), así como del tiempo de comunicación entre el controlador implantado (54) y el controlador externo (150). En general, tanto δt0 como δtd son del orden de magnitud de milisegundos.

Electrocardiograma

La actividad cardíaca es inevitablemente registrada por los electrodos laríngeos (161). La señal de un electrocardiograma puede enmascarar una señal de actividad laríngea. Por este motivo, el conjunto de dispositivos puede comprender, además, un dispositivo para medir un electrocardiograma del paciente acoplado a la unidad de control exterior (150). El dispositivo puede ser un dispositivo separado para medir un electrocardiograma o de manera preferible está formado por los electrodos laríngeos (161). De manera alternativa, el dispositivo puede alojarse en la unidad de encapsulación en conexión con la unidad de acoplamiento del nervio vago (60). El dispositivo se conecta a la unidad de control exterior que luego se puede configurar para sincronizar el tiempo de activación, t0, para enviar una señal para suministrar a la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) uno o más pulsos de energía de control de manera que el tiempo de la señal laríngea, tlx, en donde se detecta una actividad eléctrica laríngea (L1, L2) corresponda a un período isoeléctrico del electrocardiograma. Los periodos isoeléctricos en un electrocardiograma son del orden de magnitud de segundos, mientras que el tiempo de retardo, Δt, entre el tiempo de activación, t0, y el tiempo, tlx, de detección de una señal laríngea es del orden de magnitud de milisegundos o como máximo de los centisegundos. La sincronización del tiempo de activación, t0, o del tiempo de la señal laríngea, tlx, es fácil de lograr. El período isoeléctrico se define como el período ST entre el final de una onda S y el comienzo de una onda T, y el período TP entre el final de una onda T y el comienzo de una onda P, es decir, cuando no se registra ningún potencial. porque las fuerzas eléctricas actúan en diferentes direcciones y se neutralizan entre sí.

MÉTODO PARA AJUSTAR LOS PARÁMETROS DE UN DISPOSITIVO AIMD ACOPLADO A UN NERVIO VAGO

El conjunto de dispositivos de la presente invención puede utilizar en un método para ajustar los parámetros de un dispositivo de estimulación implantado acoplado a un nervio vago de un paciente. El método comprende las siguientes etapas ilustradas en un diagrama de flujo en la Figura 8.

(a) Proporcionar a un paciente, que tiene un dispositivo de estimulación implantable (10), tal como se definió con anterioridad, implantado en su cuerpo, con la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) acoplada a un nervio vago (Vn) del paciente,

(b) Proporcionar un dispositivo controlador externo (100) tal como se definió con anterioridad, y acoplar la unidad de electrodo laríngeo (160) a la piel del paciente en la zona laríngea (Lx),

(c) Introducir un conjunto de parámetros que definen un pulso de energía de control (V1, V2) en la unidad de ajuste (151),

(d) Enviar, a través del emisor externo (153e), una señal al receptor implantado (53r) indicando al generador de pulsos de energía (51s) que suministre a la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) uno o más pulsos de energía de control (V1, V2) según lo definido por el conjunto de parámetros,

(e) definir un tiempo de activación, t0, representativo de un tiempo de suministro, tv, en el que se suministró un pulso de energía de control al nervio vago, en donde t0 se define como el tiempo en que la señal fue enviada por el emisor externo (153e) al receptor implantado (53r) para suministrar uno o más pulsos de energía de control,

(f) controlar si la unidad de electrodo laríngeo (141) registra una actividad eléctrica laríngea (L1, L2) retardada desde el tiempo de activación, t0, por un intervalo de tiempo de control predefinido, $\Delta t \pm \delta t$, con $\delta t < \Delta t$.

El retardo Δt entre el tiempo de activación, t0, y el tiempo de la señal laríngea, tlx, se debe, por un lado, a problemas relacionados con el dispositivo AIMD, incluyendo la velocidad de transferencia de información entre emisores y receptores, la velocidad de procesamiento de los controladores, y la velocidad de transferencia del pulso de energía a lo largo de la unidad de transferencia de energía implantada y, por otro lado, por razones fisiológicas, incluyendo la velocidad de propagación de un potencial de acción compuesto a lo largo del nervio vago y un nervio laríngeo ramificado. Este retardo fisiológico (a veces denominado tiempo de latencia) se denomina Δtp en la Figura 6.

El retardo fisiológico, Δtp, es un valor de medición importante con una importancia clínica notable. De hecho, se espera un valor de retardo fisiológico dado de un nervio sano dependiendo de la longitud de los nervios que separan la unidad

de acoplamiento del nervio vago (60) de la zona laríngea, Lx. Los retardos fisiológicos superiores al valor previsto pueden ser indicativos de que un nervio no está en un estado saludable y que está más o menos desmielinizado. Los retardos fisiológicos más cortos que el valor previsto pueden ser indicativos de que una señal eléctrica laríngea puede no originarse a partir de un suministro de un pulso de energía de control.

Este método permite evaluar si:

- el dispositivo AIMD implantado funciona correctamente y se ha implantado correctamente para que
- el generador de pulsos de energía (51s) haya enviado un pulso de energía (V1, V2) de un conjunto satisfactorio de parámetros de control a la unidad de acoplamiento del nervio vago (60),
- el pulso de energía haya generado un potencial de activación compuesto que se ha propagado a lo largo del nervio vago y de los nervios laríngeos hasta la zona laríngea, Lx.

Tal como se muestra en la Figura 8 en la etapa (f) → N, si no se registra actividad eléctrica laríngea (L1) atribuida al pulso de energía (V1) dentro del margen de tiempo de propagación, $\Delta t \pm \delta t$, el método comprende la etapa adicional de introducir, en la unidad de ajuste (151), un segundo conjunto de parámetros que definan un segundo pulso de energía de control (V2), y repetir las etapas (d) a (f), con el segundo conjunto de parámetros. La Figura 6 ilustra dos visualizaciones de la actividad eléctrica laríngea L1, L2, resultante del suministro de un pulso de energía V1, V2, caracterizado por dos conjuntos de parámetros de control que se diferencian entre sí por dos valores diferentes de la intensidad de los pulsos de energía. El pulso de energía V1 tiene una intensidad tal que no se puede registrar ninguna actividad eléctrica laríngea L1 atribuida al pulso de energía V1 dentro del intervalo de tiempo de propagación, $\Delta t \pm \delta t$. Lo que antecede puede deberse a diversas razones. Por ejemplo, una primera razón puede ser que el pulso de energía V1 tiene intrínsecamente un valor de intensidad por debajo del valor umbral de intensidad. En segundo lugar, el contacto entre la unidad de acoplamiento del nervio vago y el nervio vago puede no ser óptimo, aumentando así el valor del umbral de activación de intensidad. En tercer lugar, el nervio vago de un paciente puede resultar dañado. En cuarto lugar, el generador de pulsos de energía (51s) no ha suministrado ningún pulso de energía o no ha llegado ningún pulso de energía a la unidad de acoplamiento del nervio vago (60).

Tal como se ilustra en la Figura 8 en (f) → Y, y (g), cuando se registra una actividad eléctrica laríngea (L1, L2) dentro del margen de tiempo de propagación, $\Delta t \pm \delta t$, el método comprende la etapa adicional de comparar dicha actividad eléctrica laríngea con un criterio de satisfacción predefinido.

Tal como se muestra en la Figura 8 en (g) → N, si la actividad eléctrica laríngea (L1, L2) así registrada no cumple con el criterio predefinido, entonces el método comprende la etapa de introducir en la unidad de ajuste (151) un nuevo conjunto de parámetros que definan un nuevo pulso de energía de control y repetir las etapas (d) a (f), con el nuevo conjunto de parámetros. Estas operaciones se repiten hasta que se detecta una actividad eléctrica laríngea (L1, L2) que cumple el criterio predefinido.

Tal como se muestra en la Figura 8 en (g) → Y, y (h), cuando la actividad eléctrica laríngea (L1, L2) así registrada cumple el criterio predefinido, entonces el método comprende la etapa de transmitir el conjunto de parámetros correspondiente del pulso de energía de control al controlador implantado (54) para guardarlo como un conjunto satisfactorio de parámetros de control a partir del cual se puede definir un conjunto terapéutico de parámetros para que coincida con un plan terapéutico.

El conjunto de parámetros puede incluir uno o más de entre una frecuencia de pulso, una amplitud de pulso, una duración de pulso, un intervalo de pulso, un número de pulso. Un conjunto dado de parámetros introducidos en la etapa (c) se puede guardar en una memoria para formar un conjunto de parámetros salvaguardados. En la etapa (d), el generador de pulsos de energía (51s) puede recibir instrucciones para suministrar de manera secuencial varias veces a la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) pulsos de energía de control (V1, V2) tal como se define por el conjunto de parámetros salvaguardados.

Instruyendo, de manera secuencial, N veces al generador de pulsos de energía (51s) para que suministre a la unidad de acoplamiento del nervio vago uno o más pulsos de energía de control (V1, V2) según se define por un conjunto dado de parámetros, y registrando la actividad eléctrica laríngea (L1, L2) por la unidad de electrodo laríngeo (160), la señal eléctrica laríngea (L1, L2) se puede promediar durante las N repeticiones de la etapa (f), en donde N es un número natural mayor que 1. De esta manera, la relación de señal a ruido se puede mejorar en gran medida.

Tal como se describió con anterioridad, y para evitar que la actividad cardíaca interfiera con la señal eléctrica laríngea (L1, L2), se puede medir un electrocardiograma del paciente y comunicarse a la unidad de control exterior (150) o al controlador implantado (54). La unidad de control exterior (150) o el controlador implantado (54) pueden entonces sincronizar el suministro a la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) de uno o más pulsos de energía de control para corresponder a un período isoeléctrico de un ciclo cardíaco del paciente. Si la sincronización está controlada por la unidad de control exterior (150), entonces el tiempo de activación, t0, se establece en consecuencia. Dicho de otro modo, la unidad de control exterior (150) puede decidir retardar la emisión de la instrucción al controlador implantado

(54) con respecto al tiempo en que un operador envió la instrucción, hasta que el suministro de la señal pueda sincronizarse con el electrocardiograma del paciente. Si, por el contrario, la sincronización es controlada por el controlador implantado (54), entonces el tiempo de activación, t0, se establece claramente y el controlador implantado (54) recibe instrucciones tan pronto como el operador envía la instrucción, pero el controlador implantado (54) puede decidir retardar el suministro de un pulso de energía para asegurar que la correspondiente señal eléctrica laríngea no interfiera con el electrocardiograma.

La sincronización de un suministro de un pulso de energía con respecto al electrocardiograma de un paciente genera una variación del retardo de tiempo de activación, δt0 (véase Figura 6). En estas condiciones, una unidad de retroalimentación de pulsos (71) adecuada para informar a la unidad de control exterior (150) del tiempo de la señal de suministro, td, es ventajosa para definir mejor el tiempo de suministro, tv, y de ahí el período tlx ± δ dentro del cual está prevista una señal eléctrica laríngea (L1, L2).

Sumario y ventajas

La presente invención proporciona una solución sencilla y fiable a varios problemas distintos relacionados con el tratamiento terapéutico de diversas enfermedades mediante la estimulación del nervio vago. Para que dicho tratamiento terapéutico tenga éxito, se deben cumplir una serie de condiciones en combinación. Un solo eslabón perdido y toda la cadena se interrumpe. Resulta difícil identificar la causa de un mal funcionamiento ya que el dispositivo AIMD está implantado en un cuerpo y no es accesible. Es posible que un nervio estimulado no se active por diversas causas:

- El generador de pulsos de energía (51s) puede tener un defecto, la batería puede estar baja o,
- la transmisión de un pulso de energía a la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) puede interrumpirse.
- A continuación, el dispositivo AIMD puede funcionar perfectamente, pero la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) puede no estar acoplada de manera óptima al nervio vago (Vn) para transmitir el pulso de energía al nervio vago. El manguito tubular puede, por ejemplo, estar demasiado suelto o doblado al revés.
- El valor de uno o más parámetros de control que caracterizan un pulso de estimulación de control puede estar por debajo del umbral de activación de dicho parámetro. De hecho, el umbral de activación puede variar de un paciente a otro y con el tiempo en un mismo paciente. La variación del umbral de activación de un paciente a otro se incrementa por el hecho de que la unidad de acoplamiento del nervio vago puede implantarse más o menos libremente tal como se describió con anterioridad, lo que debe añadirse al umbral de activación fisiológica del nervio vago. Por tanto, un tratamiento terapéutico realizado por debajo de la intensidad de activación puede inutilizar toda la terapia.
- Por último, el nervio vago puede dañarse hasta el punto de que no reaccione a pulsos de energía de intensidades dentro de un margen de seguridad (es decir, el umbral de activación es más alto que el margen de seguridad). Esta situación es totalmente independiente del dispositivo AIMD, pero hace inútil toda la terapia.

La presente invención permite la evaluación periódica del buen funcionamiento del dispositivo AIMD implantado y de la salud de los nervios. Si aparece una anomalía funcional tal como la descrita con anterioridad, la presente invención permite discriminar la fuente de dicha anomalía. La presente invención también permite la determinación de un conjunto terapéutico de parámetros adecuados para la puesta en práctica de un plan terapéutico.

La presente invención permite evaluar si un dispositivo AIMD implantado se encuentra en condiciones operativas adecuadas. Al recibir la instrucción desde la unidad de control exterior (150), el controlador implantado (54) puede informar al controlador externo que el generador de pulsos de energía (51s) ha suministrado un pulso de energía. Lo que antecede permite determinar si existe algún problema dentro de la unidad de encapsulación (50).

La unidad de retroalimentación de pulsos (71) puede informar que un pulso de energía, suministrado desde el generador de pulsos de energía (51s), alojado en la carcasa (50h) de la unidad de encapsulación, ha alcanzado la unidad de acoplamiento del nervio vago (60). Esto permite determinar si existe algún problema dentro de la unidad de transmisión de energía implantada (41) y/o de la unidad de acoplamiento del nervio vago (60).

La detección de una señal eléctrica laríngea (L1, L2) correspondiente al suministro de un pulso de energía (V1, V2) informa al operador que el acoplamiento de la unidad de acoplamiento del nervio vago al nervio vago es satisfactorio y que el nervio vago es reactivo a los pulsos de energía.

Una gran ventaja de la presente invención también incluye el hecho de que un operador controla el tiempo de suministro, tv, de un pulso de control, y sabe cuándo se espera una señal laríngea (L1, L2) en un margen tlx ± δ. Si se detecta una señal laríngea prácticamente fuera de dicho margen, se puede concluir que es representativa de un problema o que tiene un origen diferente al de un suministro de un pulso de control. Por el contrario, muchos

dispositivos de la técnica anterior se basan en la administración de un pulso terapéutico de conformidad con un conjunto terapéutico de parámetros programados en el controlador implantado, y sobre el cual el operador no tiene control directo. Por tanto, el operador no tiene un conocimiento exacto del tiempo de suministro, tv, y mucho menos del tiempo de la señal laríngea tlx ± δ.

Por último, al comparar la actividad eléctrica laríngea registrada (L1, L2) con un criterio de satisfacción predefinido, es posible definir un conjunto satisfactorio de parámetros de control, que se pueden utilizar para definir un conjunto terapéutico de parámetros para la puesta en práctica de un plan terapéutico establecido por un experto médico.

La unidad de electrodo laríngeo (160) es muy pequeña y ligera, y el acoplamiento a la zona laríngea (Lx) es fácil y bastante cómodo para el paciente. La señal recibida es fiable y cuantitativa, lo que permite la determinación de un conjunto de parámetros terapéuticos.

Ref. nº	**Característica**
5Ld	Fuente de luz (LED)
5pv	Célula fotovoltaica
10	Dispositivo AIMD
41	Unidad de transferencia de energía implantada
41e	Conductor eléctrico
41f	Fibra óptica
50	Unidad de encapsulación
50h	Carcasa
51s	Generador de pulsos de energía
52	Fuente de energía
53e	Emisor implantado
53r	Receptor implantado
54	Controlador implantado
60	Unidad de acoplamiento del nervio vago
61	Electrodo
62	Optrodo
64	Soporte aislante
64d	Superficie interior
64u	Superficie exterior
71	Unidad de retroalimentación de pulsos
71c	Colector de luz
100	Dispositivo controlador externo
141	Unidad de transmisión de energía exterior
150	Unidad de control exterior
150a	Controlador intermedio
151	Unidad de ajuste
153e	Emisor externo
153r	Receptor externo
155	Pantalla de visualización
157	Pantalla acústica
160	Unidad de electrodo laríngeo
161	Electrodo laríngeo
164	Hoja de soporte
166	Adhesivo
171	Sensor de retroalimentación
A	Amplificador

Ref. nº	**Característica**
d1, d2	Duración de una energía de un pulso de energía
Dc	Diámetro interior del manguito tubular
f1, f2	Frecuencia de pulso de energía
I1, I2	Intensidad del pulso de energía
L	Longitud del manguito a lo largo del eje tubular
L1, L2	Señal eléctrica laríngea
Ln	Nervio laríngeo
Lx	Zona laríngea
N	Número de pliegues de un manguito tubular
R	Pulso de recuperación
S	Pulso de estimulación
t0	Tiempo de activación
td	Tiempo de señal de suministro
tf	Tiempo de señal de retroalimentación
tlx	Tiempo de señal laríngea
tv	El tiempo de suministro
V1, V2	Pulso de energía
Vn	Nervio vago
δ	Medio margen del período previsto de registro de una señal eléctrica laríngea
δt0	Retardo de tiempo de activación, tv - t0
δtd	Retardo en el tiempo de suministro, td - tv
δtf	Retardo de tiempo de retroalimentación, tf - tv
Δt	Retardo entre el tiempo de activación y el tiempo de la señal laríngea, tlx - t0
Δtp	Retardo fisiológico, tlx - tv

REIVINDICACIONES

1. Conjunto de dispositivos para el control de un suministro de un pulso eléctrico o electromagnético a un nervio vago mediante un dispositivo de estimulación implantado, comprendiendo dicho conjunto de dispositivos:

(a) un dispositivo de estimulación implantable (10) que comprende:

- una unidad de acoplamiento del nervio vago (60) que comprende electrodos (61) y/o un optrodo (62) montado sobre un soporte aislante (64) formando un manguito adecuado para acoplarse directamente a un nervio vago (Vn) de un paciente a ser tratado,
- una unidad de encapsulación (50) adecuada para ser implantada por vía subcutánea en un lugar separado de la unidad de acoplamiento del nervio vago (60), y que comprende una carcasa (50h) que encierra,
  - un generador de pulsos de energía (51s), para suministrar pulsos de energía, incluyendo la energía eléctrica u óptica,
  - una fuente de energía (52) para activar el generador de pulsos de energía (51s),
  - un controlador implantado (54) configurado para ordenar al generador de pulsos de energía que suministre pulsos de energía a la unidad de acoplamiento del nervio vago, y
  - un receptor implantado (53r) para recibir señales desde un emisor externo (153e),
- una unidad de transferencia de energía implantada (41) que comprende uno o más conductores eléctricos (41e) y/o fibras ópticas (41f) para transmitir energía eléctrica y/u óptica entre el generador de pulsos de energía (51s) de la unidad de encapsulación y la unidad de acoplamiento del nervio vago (60),

(b) un dispositivo controlador externo (100) que comprende una unidad de control exterior (150) que comprende una unidad de ajuste (151) para introducir parámetros de pulso de control de un pulso de energía de control

caracterizado porque el dispositivo controlador externo (100) comprende:

- una unidad de electrodos laríngeos (160) que comprende electrodos laríngeos (161) adecuados para acoplarse a la piel del cuello de un paciente al nivel de una zona laríngea (Lx) y adecuados para medir una actividad eléctrica laríngea en la zona laríngea,
- una unidad de transferencia de energía externa (141) que comprende uno o más conductores eléctricos o fibras ópticas para transmitir una señal eléctrica u óptica desde la unidad de electrodo laríngeo a la unidad de control exterior (150) o a un controlador intermedio (150a) en comunicación con la unidad de control exterior (150), siendo dicha señal eléctrica u óptica representativa de una actividad eléctrica laríngea medida en la zona laríngea, y por cuanto que,

la unidad de control exterior (150) comprende,

- un emisor externo (153e) configurado para enviar una señal al receptor implantado (53r) que indica al controlador implantado (54) que ordene al generador de pulsos de energía (51s) para que suministre a la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) uno o más pulsos de energía de control definidos por los parámetros de pulso de control introducidos en la unidad de ajuste, y
- un convertidor que convierta señales eléctricas u ópticas, transferidas por la unidad de transferencia de energía externa, en una indicación visual (155) o acústica (157) indicativa de la intensidad de la actividad eléctrica laríngea medida en la zona laríngea.

2. Conjunto de dispositivos según reivindicación 1, en donde

- el controlador implantado comprende un emisor implantado (53e) para enviar una señal a la unidad de control exterior (150) informando que un pulso de energía de control ha sido suministrado por el generador de pulsos de energía (51s), y
- la unidad de control exterior
  - está configurada para salvaguardar un tiempo de activación, t0, representativo del tiempo tv, en donde un pulso de energía de control fue suministrado al nervio vago, siendo t0 el momento en que

el emisor externo (153e) envió la señal al receptor implantado (53r) para suministrar uno o más pulsos de energía de control,

- comprende un receptor externo (153r) para recibir señales enviadas por el emisor implantado (53e), y para salvaguardar un tiempo de señal de suministro, td, representativo de un tiempo de suministro tv, en donde se suministró un pulso de energía de control al nervio vago, en donde td es el momento en que el receptor externo recibió la señal enviada por el emisor implantado informando que el generador de pulsos de energía ha suministrado un pulso de energía de control.

3. Conjunto de dispositivos según reivindicación 1 o 2, en donde

- la unidad de acoplamiento del nervio vago (60) comprende una unidad de retroalimentación de pulsos (71) activada por la corriente eléctrica que circula entre dos electrodos (61) o por la luz emitida por un optrodo (62) de la unidad de acoplamiento del nervio vago (60),
- la unidad de transferencia de energía implantada (41) comprende un conductor eléctrico (41e) o una fibra óptica (41f) para transmitir energía eléctrica u óptica desde la unidad de retroalimentación de pulsos (71) a un sensor de retroalimentación (171) encerrado en la unidad de encapsulación y acoplado al controlador implantado (54),
- el controlador implantado (54) está acoplado a un emisor implantado (53e) para enviar una señal a la unidad de control exterior informando que la unidad de retroalimentación de pulsos ha sido activada, y
- la unidad de control exterior (150) comprende un receptor externo (153r) para recibir la señal enviada por el emisor implantado, y está configurada para salvaguardar un tiempo de señal de retroalimentación, tf, representativo del tiempo de suministro real tv, en que un pulso de energía de control fue realmente suministrado al nervio vago.

4. Conjunto de dispositivos según reivindicación 3, en donde la unidad de acoplamiento del nervio vago comprende electrodos (61) y la unidad de retroalimentación de pulsos (71) comprende un circuito eléctrico de retroalimentación conectado al sensor de retroalimentación (171) bien sea por un conductor eléctrico (41e) o mediante una fibra óptica acoplada (41f) a un diodo emisor de luz (LED) (5Ld).

5. Conjunto de dispositivos según la reivindicación 3, en donde la unidad de acoplamiento del nervio vago comprende al menos un optrodo (62) y la unidad de retroalimentación de pulsos (71) comprende un colector de luz (71c) para recibir energía luminosa transmitida o dispersada a través del tejido, estando dicho colector de luz (71c) conectado al controlador implantado ya sea por un conductor eléctrico (41e) acoplado a una célula fotovoltaica (71 pv), o directamente mediante una fibra óptica (41f).

6. Conjunto de dispositivos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la unidad de acoplamiento del nervio vago comprende un electrodo tripolar que incluye tres electrodos (61) separados entre sí y expuestos a una superficie interior de la lámina aislante.

7. Conjunto de dispositivos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, además:

- Un dispositivo para medir un electrocardiograma del paciente acoplado a la unidad de control exterior (150), y
- En donde la unidad de control exterior está configurada para sincronizar el envío de la señal para suministrar a la unidad de acoplamiento del nervio vago uno o más pulsos de energía de control de manera que un tiempo, tlx, en donde se espera una actividad eléctrica laríngea (L1, L2), corresponda a un período isoeléctrico del electrocardiograma.

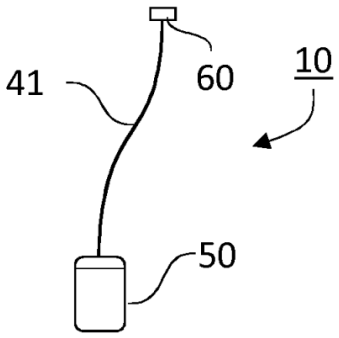


FIG.1(a)

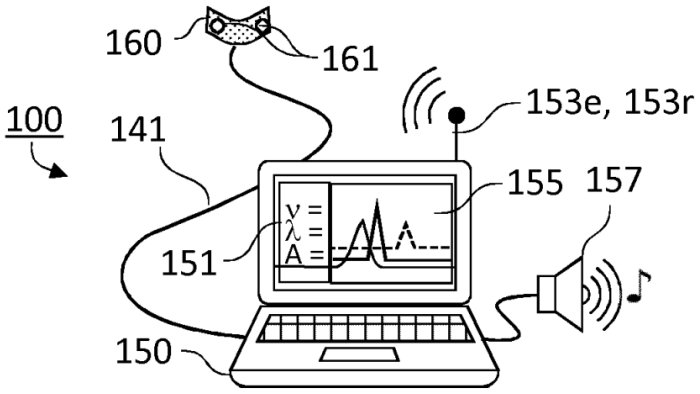


FIG.1(b)

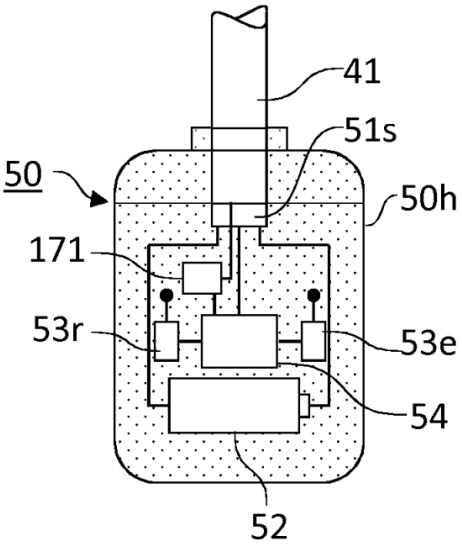


FIG.2(a)

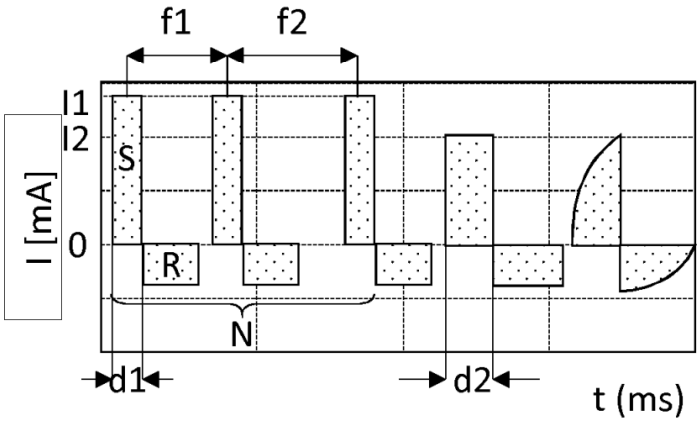


FIG.2(b)

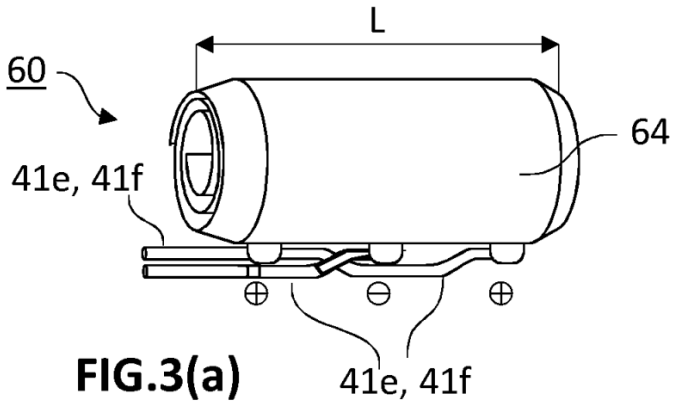


FIG.3(a)

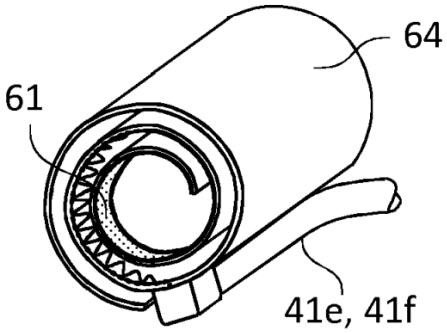


FIG.3(b)

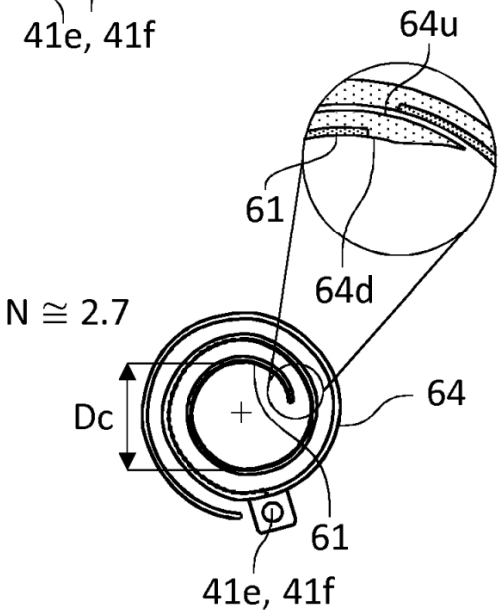


FIG.3(c)

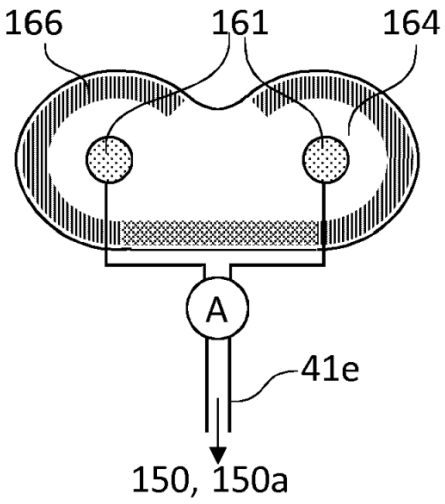


FIG.4(a)

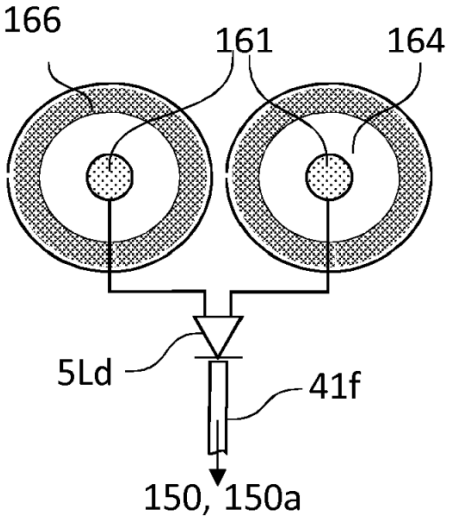


FIG.4(b)

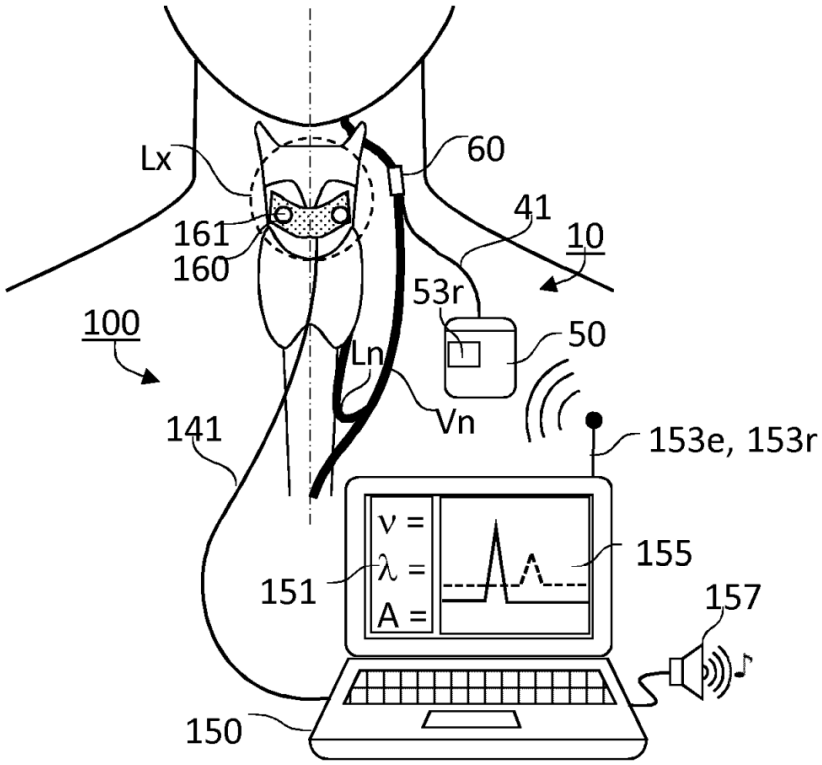

Lx
60
41
10
161
160
53r
100
50
Ln
Vn
141
153e, 153r
ν =
λ =
A =
155
151
157
150

FIG.5(a)

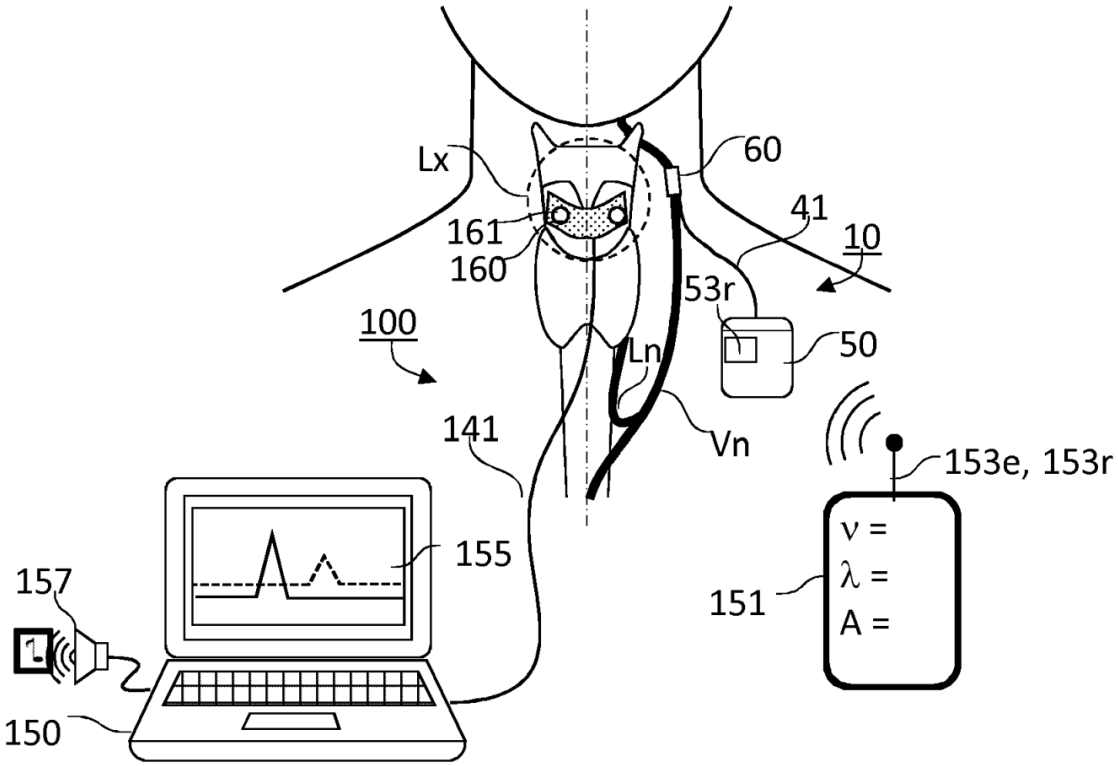

Lx
60
41
10
161
160
53r
100
50
Ln
141
Vn
153e, 153r
155
157
ν =
λ =
A =
151
150

FIG.5(b)

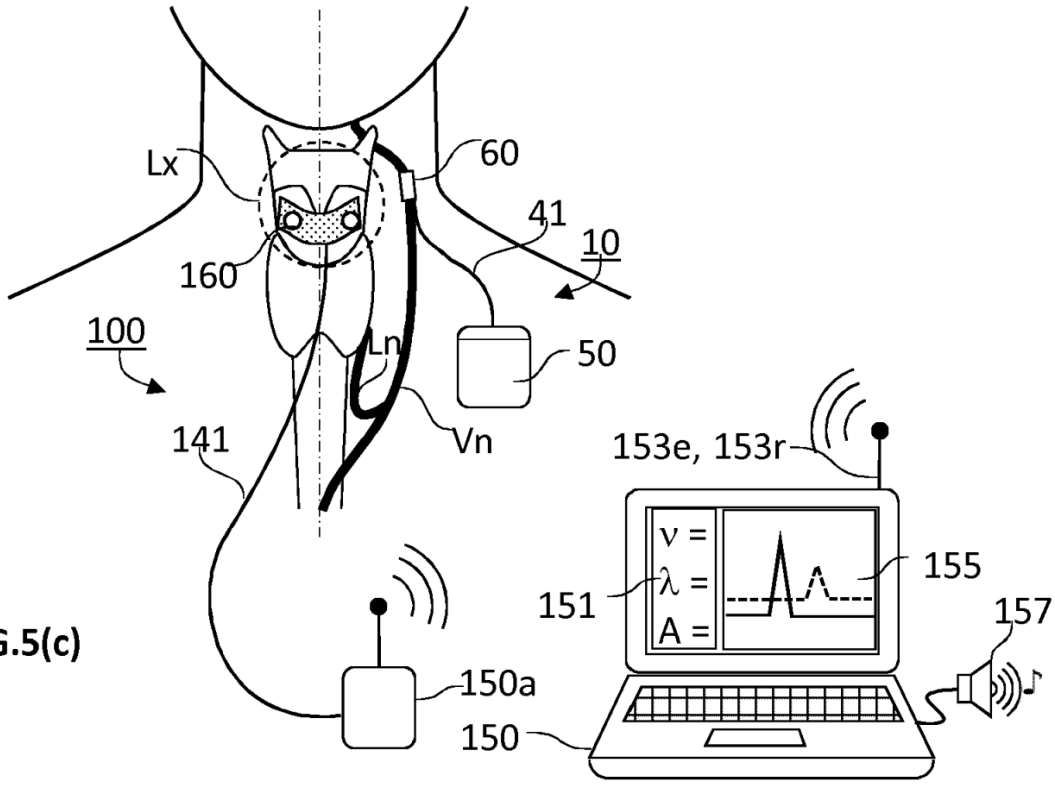

Lx
60
41
10
160
100
Ln
50
141
Vn
153e, 153r
ν =
λ =
A =
155
151
157
150a
150

FIG.5(c)

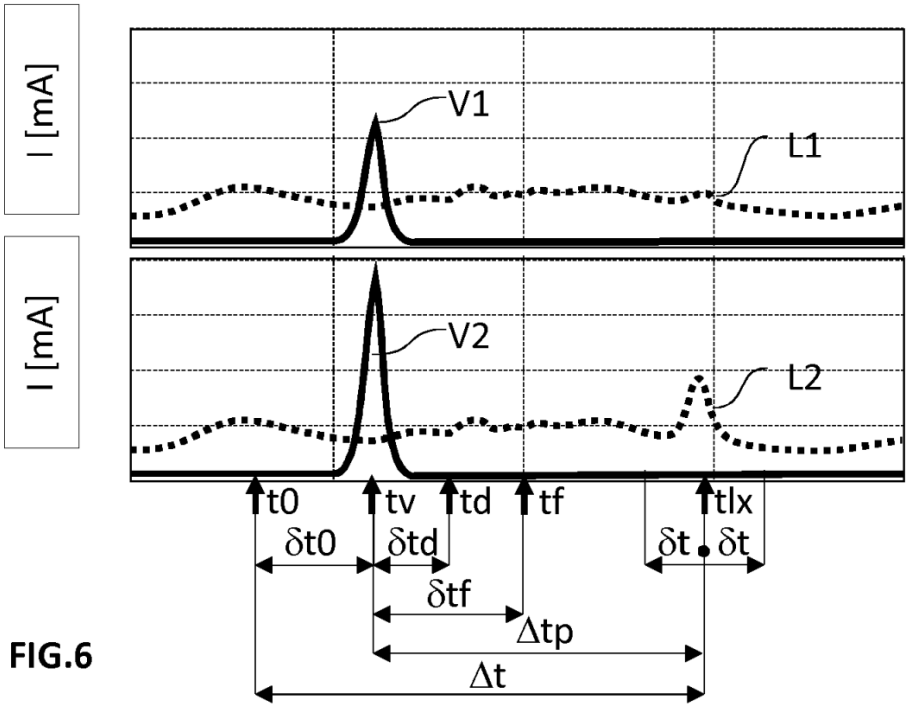

I [mA]
V1
L1
I [mA]
V2
L2
t0
tv
td
tf
tlx
δt0
δtd
δtf
δt
δt
Δtp
Δt

FIG.6

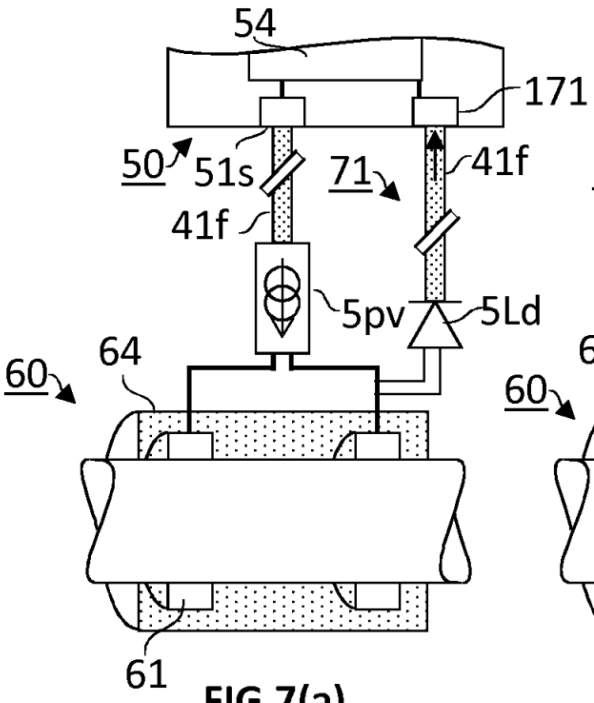


FIG.7(a)

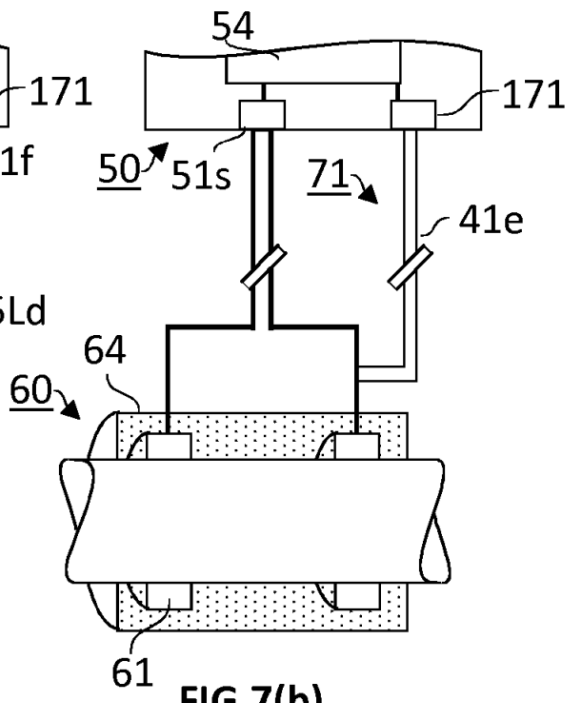


FIG.7(b)

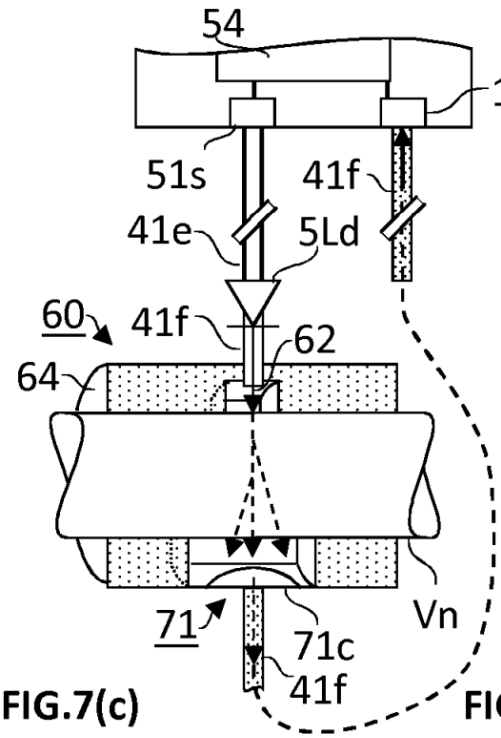


FIG.7(c)

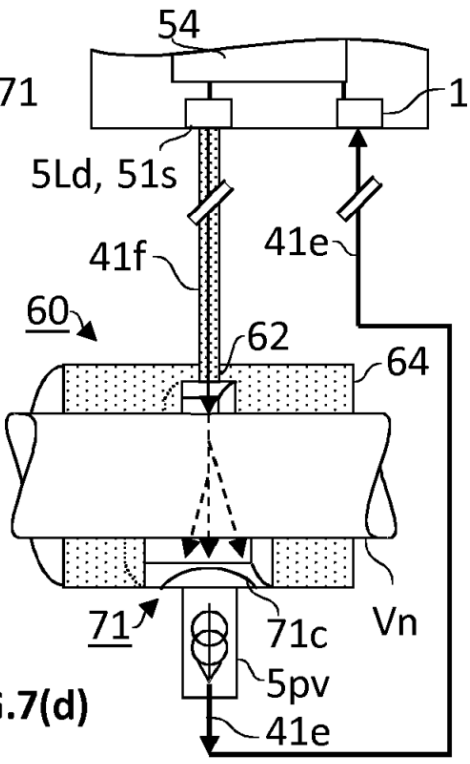


FIG.7(d)

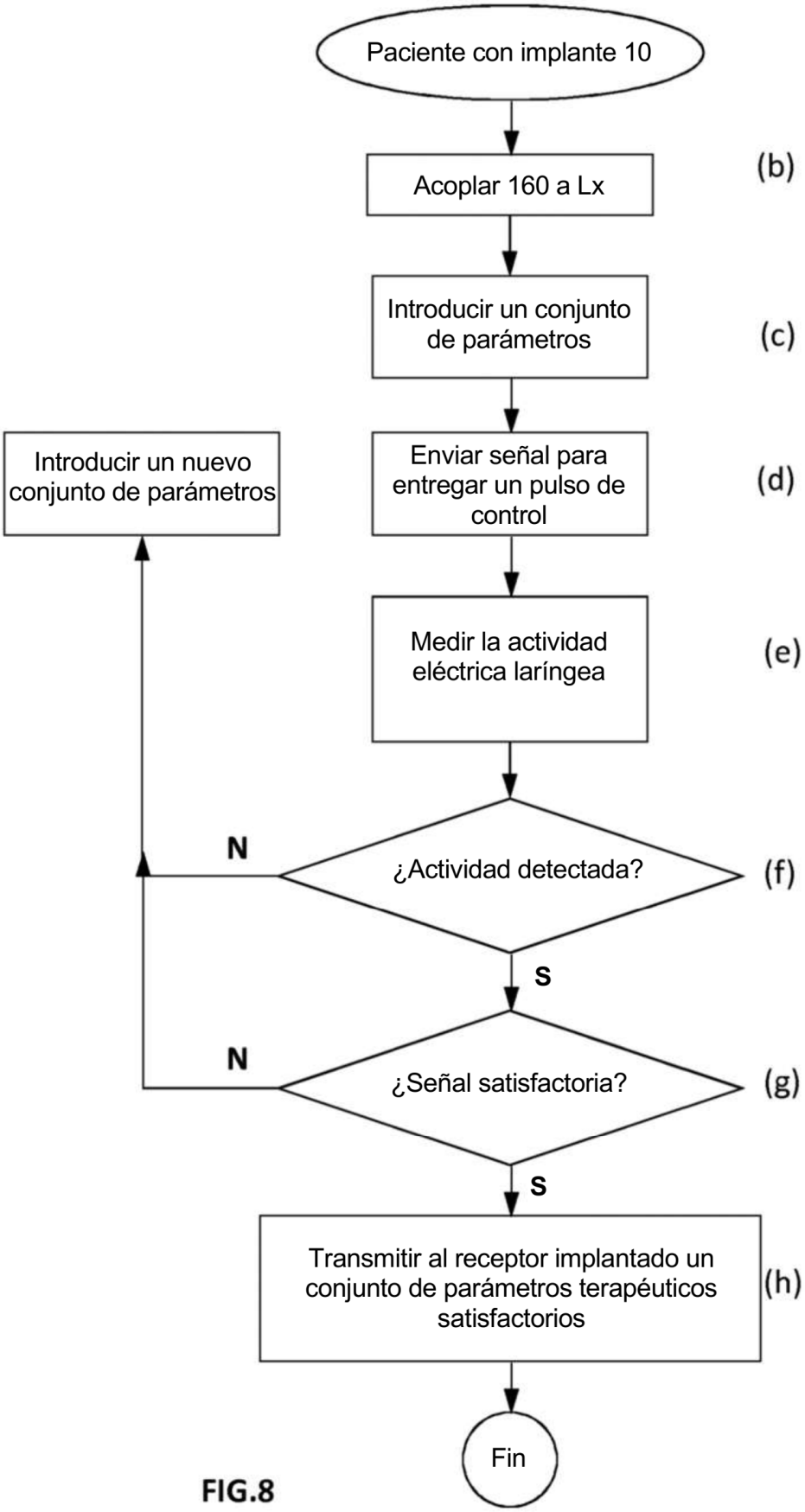

Paciente con implante 10
Acoplar 160 a Lx
(b)
Introducir un conjunto de parámetros
(c)
Introducir un nuevo conjunto de parámetros
Enviar señal para entregar un pulso de control
(d)
Medir la actividad eléctrica laríngea
(e)
N
¿Actividad detectada?
(f)
S
N
¿Señal satisfactoria?
(g)
S
Transmitir al receptor implantado un conjunto de parámetros terapéuticos satisfactorios
(h)
Fin

FIG.8