

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 809 599**

51 Int. Cl.:

A61N 1/05 (2006.01)

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/375 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2015 PCT/US2015/057023**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2016 WO16065215**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2015 E 15853425 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 3209372**

54 Título: **Dispositivos de estimulación para tratar la sequedad ocular**

30 Prioridad:

22.10.2014 US 201462067416 P

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

04.03.2021

73 Titular/es:

**OCULEVE, INC. (100.0%)
395 Oyster Point Boulevard, Suite 501
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**FRANKE, MANFRED;
LOUDIN, JAMES, DONALD;
WARDLE, JOHN y
HOLDBROOK, MARK, JEFFREY**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 809 599 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivos de estimulación para tratar la sequedad ocular

5 **Campo**

Se describen en el presente documento dispositivos y métodos de uso de los mismos para tratar la sequedad ocular o el cansancio ocular. Los métodos incluyen generalmente la aplicación de estimulación con patrones espaciales y/o temporales a una o más estructuras anatómicas ubicadas en una región ocular o nasal. La estimulación eléctrica puede provocar un reflejo que activa la glándula lagrimal o puede activar directamente la glándula lagrimal o los nervios que inervan la glándula lagrimal para producir lágrimas.

Antecedentes

15 El síndrome de sequedad ocular ("SSO") es un estado que afecta a millones de personas en todo el mundo. Más de 40 millones de personas en América del Norte tienen alguna forma de sequedad ocular, y muchos millones más lo padecen en todo el mundo. El SSO resulta de la perturbación de la película lagrimal natural en la superficie del ojo y puede dar como resultado molestias oculares, trastornos visuales y una reducción de la calidad de vida relacionada con la visión. También se ha demostrado que actividades de la vida diaria, tales como conducir, usar el ordenador, realizar tareas domésticas y leer, se ven afectadas negativamente por el SSO. Los pacientes con casos graves de SSO corren el riesgo de presentar deficiencias graves de salud ocular, tales como úlcera corneal, y pueden experimentar una deficiencia de calidad de vida comparable a la de la angina moderada a grave.

25 El SSO es de naturaleza progresiva y resulta generalmente de una cobertura lagrimal insuficiente sobre la superficie del ojo. Esta escasa cobertura lagrimal impide el intercambio saludable de gases y el transporte de nutrientes para la superficie ocular, fomenta la desecación celular y crea una superficie de refracción deficiente para la visión. La mala cobertura lagrimal resulta normalmente de: 1) producción de lágrimas acuosas insuficiente a partir de las glándulas lagrimales (por ejemplo, secundaria a deficiencia hormonal posmenopáusica, enfermedad autoinmunitaria, cirugía LASIK, etc.), y/o 2) evaporación excesiva de lágrimas acuosas resultante de la disfunción de las glándulas de Meibomio. A su vez, el bajo volumen lagrimal provoca un entorno hiperosmolar que induce inflamación de la superficie ocular. Esta respuesta inflamatoria induce la apoptosis de células de la superficie, lo que impide a su vez la distribución apropiada de la película lagrimal sobre la superficie ocular, de modo que cualquier volumen lagrimal dado se vuelve menos eficaz. Se inicia un círculo vicioso en el que puede producirse más inflamación y provocar daño adicional de las células de la superficie, etc. Además, el bucle de control neural, que controla la activación lagrimal de reflejo, se ve perturbado porque las neuronas sensitivas en la superficie del ojo resultan dañadas. Como resultado, se secretan menos lágrimas y se desarrolla un segundo círculo vicioso que da como resultado una progresión adicional de la enfermedad (menos lágrimas provocan pérdida de células nerviosas, lo que da como resultado menos lágrimas, etc.).

40 Existe un amplio espectro de tratamientos para el SSO, sin embargo, ninguno proporciona un tratamiento adecuado del estado. Las opciones de tratamiento incluyen: sustitutos de lágrimas artificiales, pomadas, geles, compresas tibias, modificación del entorno, ciclosporina tópica, complementos de ácidos grasos omega-3, tapones de punto lagrimal y gafas con cámara húmeda. Los pacientes con enfermedad grave pueden recibir tratamiento adicional con cauterización de punto lagrimal, agonistas colinérgicos sistémicos, agentes antiinflamatorios sistémicos, agentes mucolíticos, lágrimas séricas autólogas, lentes de contacto esclerales PROSE y tarsorrafia. A pesar de estas opciones de tratamiento, el SSO continúa considerándose una de las enfermedades peor tratadas en oftalmología. Por consiguiente, sería deseable tener un tratamiento más eficaz para la sequedad ocular.

Sumario

50 Se describen en el presente documento métodos para tratar uno o más estados (tales como sequedad ocular, cansancio ocular, reducir las molestias por el uso de lentes de contacto, etc.) proporcionando estimulación eléctrica a una estructura anatómica ubicada en una región ocular o región nasal. Las estructuras anatómicas a modo de ejemplo incluyen nervios, músculos, tejidos mucosos, estructuras sensoriales cutáneas tales como corpúsculos de Pacini, células de Merkel, etc., dentro de estas regiones. La estimulación eléctrica, cuando se suministra a determinadas dianas tal como se describe en el presente documento, generalmente es capaz de iniciar un circuito reflejo que activa la glándula lagrimal para producir lágrimas. El circuito reflejo puede incluir la estimulación de un nervio directamente o una célula sensitiva cutánea que activa a su vez un nervio que produce luego o bien una entrada sensorial al cerebro o bien una entrada motora a un nervio que activa un músculo cercano, por ejemplo, el ojo, lo que a su vez, proporciona información sensorial al cerebro e inicia el reflejo para activar la glándula lagrimal. La estimulación eléctrica puede ser capaz, adicional o alternativamente, cuando se suministra a otras determinadas dianas tal como se describe en el presente documento, de excitar directamente fibras eferentes que inervan la glándula lagrimal para producir lágrimas.

65 Más específicamente, se describen métodos para generar lagrimación (producción de lágrimas) controlando espacialmente el suministro de estímulos eléctricos y/o modificando parámetros de formas de onda eléctricas para generar una entrada aferente o eferente. Estos métodos optimizan generalmente el flujo de corriente continua a través de rutas particulares y/o modifican las rutas de corriente a lo largo del tiempo. Los métodos también pueden optimizar

las formas de onda para una parestesia detectada, por ejemplo, una sensación de cosquilleo, contracción y/o vibración en el párpado y/o la proximidad del párpado, la ceja, así como el área temporal y frontal de la cabeza. La experimentación de los inventores ha encontrado que estas sensaciones están fuertemente asociadas con la lagrimación.

5 Usando los estímulos divulgados en el presente documento, se cree que los nervios sensitivos se activan para enviar una entrada al cerebro para producir lagrimación. Adicional o alternativamente, los estímulos pueden activar los nervios motores que provocan que los músculos en las proximidades de la órbita, la nariz, la boca y/o la cara frontal o temporal vibren para generar la sensación de hormigueo o contracción o vibración como efecto, lo que inicia la ruta refleja y conduce de ese modo a lagrimación.

10 Pueden emplearse dispositivos implantables o de mano cuando se aplica la estimulación eléctrica. En algunas variaciones de mano, los dispositivos pueden comprender un cuerpo de estimulador y una sonda de estimulador. La sonda de estimulador puede conectarse de manera liberable al cuerpo de estimulador, y en algunos casos, el cuerpo de estimulador es reutilizable y la sonda de estimulador es desechable. En algunas variaciones, el dispositivo comprende además una interfaz de usuario. La interfaz de usuario puede comprender uno o más mecanismos operativos para ajustar uno o más parámetros del estímulo. Adicional o alternativamente, la interfaz de usuario puede comprender uno o más elementos de realimentación.

15 En las variaciones de mano que comprenden una sonda de estimulador, la sonda de estimulador puede comprender una o más puntas de inserción nasal, y el cuerpo de estimulador puede comprender un subsistema de control para controlar un estímulo que va a suministrarse al paciente a través de la sonda de estimulador. En algunas de estas variaciones, la sonda de estimulador comprende una única punta de inserción nasal, mientras que en otras variaciones la sonda de estimulador comprende al menos dos puntas de inserción nasal. La sonda de estimulador puede comprender al menos un electrodo, y puede comprender una pluralidad de electrodos. El electrodo puede comprender un hidrogel, o en otras variaciones, el electrodo comprende uno o más de platino, platino-iridio, oro o acero inoxidable. Algunas variaciones del dispositivo pueden comprender contactos de retorno no ubicados en una punta de inserción nasal, tales como los contactos de retorno en el cuerpo de estimulador o la sonda de estimulador.

20 La estimulación eléctrica aplicada a las estructuras anatómicas incluye generalmente una pluralidad de parámetros de forma de onda que definen una forma de onda. El suministro del estímulo eléctrico puede ayudar a tratar el SSO al inducir un aumento de la lagrimación o modificar los componentes de las lágrimas producidas, y puede generar una parestesia detectada por un paciente. Estas formas de onda pueden ser capaces de aumentar la producción de lágrimas, así como la comodidad del paciente durante y/o después de la aplicación de la estimulación. En algunas variaciones, el estímulo es una forma de onda de pulso bifásica, que puede pero es necesario que sea simétrica. La frecuencia de la forma de onda del pulso bifásico puede estar en algunas variaciones entre 30 Hz y 80 Hz.

25 En otras variaciones, los dispositivos pueden incluir un microestimulador implantable y un controlador externo. Los dispositivos implantables a modo de ejemplo que pueden usarse para aplicar la estimulación eléctrica descrita en el presente documento se describen en la solicitud de patente estadounidense n.º 13/441.806, presentada el 6 de abril de 2012 y titulada "Stimulation Devices and Methods" (la patente estadounidense n.º 9.821.159 publicada el 21 de noviembre de 2017). Los dispositivos de mano a modo de ejemplo, así como dispositivos implantables a modo de ejemplo adicionales, que pueden usarse para aplicar la estimulación eléctrica descrita en el presente documento se divulgan en la solicitud de patente estadounidense n.º 14/256.915, presentada el 18 de abril de 2014 y titulada "Nasal Stimulation Devices and Methods" (patente estadounidense 8.996.137, publicada el 31 de marzo de 2015) o el documento WO2014172693, titulado "Nasal Stimulation Devices and Methods" o el documento US2012130398, titulado "Systems and methods for treatment of dry eye".

30 En general, los métodos descritos en el presente documento incluyen aplicar estimulación eléctrica a una estructura anatómica en una región ocular o una región nasal para activar la glándula lagrimal, en el que la estimulación eléctrica está definida por una pluralidad de parámetros de forma de onda, y el aumento de la producción de lágrimas usando la estimulación eléctrica. En algunos casos, los métodos pueden comprender controlar espacialmente el suministro de estímulo para seleccionar como diana estructura(s) anatómica(s) particular(es) y/o modificar las rutas de corriente a lo largo del tiempo. El método puede incluir además confirmar la activación de la glándula lagrimal evaluando una parestesia detectada en la región ocular o la región nasal.

35 La estructura anatómica que se estimula puede ser un nervio, células sensitivas cutáneas (corpúsculos de Pacini, células de Merkel, etc.), músculos o tejidos tales como la mucosa o submucosa, en la región ocular o la región nasal. Por ejemplo, la estructura anatómica puede ser el nervio nasociliar, el nervio etmoidal anterior o posterior, o el nervio infratroclear. En algunas variaciones, la estructura anatómica es un músculo en la región ocular o la región nasal. En algunas variaciones, la estructura anatómica comprende una superficie mucosa o submucosa en la región ocular o la región nasal. En algunos casos, la estructura anatómica puede ser células sensitivas cutáneas en la piel lampiña nasal u ocular, que detectan de manera natural la entrada mecánica, tal como presión, vibración, hormigueo, temperatura o dolor.

40 Tal como se describe adicionalmente en el presente documento, el flujo de corriente para la estimulación puede

- controlarse espacialmente. La corriente puede conducirse entre contactos particulares y, por tanto, a través de rutas particulares a través del tejido, y puede conducirse a través del tiempo a través de diferentes rutas a través del tejido para modelar espacialmente el estímulo. El direccionamiento de corriente y/o la formación temporal de patrones de los parámetros de forma de onda pueden optimizarse para que un paciente en particular active la glándula lagrimal para producir formación de lágrimas y provocar una parestesia en ese paciente. El direccionamiento de corriente y/o la formación temporal de patrones, en los que al menos uno de los parámetros de forma de onda se modula a lo largo del tiempo, también pueden determinarse basándose en otros factores, tales como marcadores clínicos, incluyendo pero sin limitarse a, niveles de factor de crecimiento y/u osmolaridad.
- La pluralidad de parámetros de forma de onda que definen las formas de onda de estimulación pueden seleccionarse del grupo que consiste en duración de encendido/apagado, frecuencia, ancho, amplitud y forma de pulso. También pueden usarse otros parámetros de forma de onda adecuados. Por ejemplo, la inyección de carga, que puede calcularse multiplicando la amplitud y el ancho de pulso, puede usarse como parámetro de forma de onda. En algunas variaciones, la pluralidad de parámetros de forma de onda se seleccionan del grupo que consiste en duración de encendido/apagado, frecuencia, ancho, amplitud y forma de pulso. En algunas de estas variaciones, la duración de encendido/apagado oscila desde aproximadamente 0,1 hasta 5,0 segundos encendido, y de aproximadamente 0,1 a 5,0 segundos apagado. En algunas de estas variaciones, la duración de encendido/apagado es de 1,0 segundos encendido y 1,0 segundos apagado. En algunas de estas variaciones, la duración de encendido/apagado es de 5,0 segundos encendido y 5,0 segundos apagado. En algunas de estas variaciones, la frecuencia oscila desde aproximadamente 10 hasta 200 Hz. En algunas de estas variaciones, la frecuencia oscila desde aproximadamente 30 hasta 150 Hz. En algunas de estas variaciones, la frecuencia oscila desde aproximadamente 50 hasta 80 Hz. En algunas variaciones, la frecuencia es de 30 Hz. En algunas variaciones, la frecuencia es de 70 Hz. En algunas variaciones, la amplitud oscila desde aproximadamente 0,1 hasta 10 mA. En algunas de estas variaciones, la amplitud máxima oscila desde aproximadamente 1 hasta 3 mA. En algunas variaciones, el ancho y la amplitud de pulso generan una forma de onda que tiene una forma triangular, rectangular o cuadrada. En algunas variaciones, la estimulación eléctrica se aplica de manera continua. En otras variaciones, la estimulación eléctrica tiene periodos de encendido y apagado.
- Puede aplicarse una combinación particular de direccionamiento de corriente y/o formación de patrones espacial o temporal usando un estimulador que comprende una pluralidad de combinaciones almacenadas en la memoria. La selección de las combinaciones almacenadas puede ser aleatoria, predeterminada o controlada por un usuario. En algunos casos, las combinaciones almacenadas pueden ser formas de onda optimizadas para el paciente.
- Se describen en el presente documento métodos para tratar la sequedad ocular en un paciente que lo necesita. En una variación, el método puede comprender poner en contacto la mucosa nasal del paciente con un electrodo y suministrar corriente desde el electrodo a través del tejido del paciente hasta un contacto de retorno, en el que el electrodo está ubicado en una punta de inserción nasal de una sonda de estimulador de un estimulador, y el contacto de retorno está ubicado en un cuerpo de estimulador del estimulador, y la sonda de estimulador puede unirse de manera reversible al cuerpo de estimulador. El método puede comprender además suministrar corriente desde el electrodo a través del tejido del paciente a un segundo electrodo. El segundo electrodo puede estar ubicado en la punta de inserción nasal. En algunos casos, la corriente se suministra simultáneamente desde el electrodo al contacto de retorno y al segundo electrodo; en otros, la corriente se suministra secuencialmente desde el electrodo al contacto de retorno y al segundo electrodo. El electrodo puede entrar en contacto con la mucosa nasal en la parte anterior de la cavidad nasal y, en algunos casos, puede entrar en contacto con la mucosa nasal en una ubicación anterior a un cornete medio o inferior de la cavidad nasal.
- También se describen en el presente documento métodos para tratar a un paciente con sequedad ocular usando un estimulador que comprende un cuerpo de estimulador y una sonda de estimulador, en el que la sonda de estimulador comprende una punta de inserción nasal que comprende un primer electrodo y un segundo electrodo. El método puede comprender insertar la punta de inserción nasal en una fosa nasal del paciente, colocando el primer electrodo y el segundo electrodo en contacto con la mucosa nasal en un primer lado de un tabique del paciente, colocando un contacto de retorno en contacto con el tejido del paciente, y suministrando una forma de onda de estimulación eléctrica desde el primer electrodo al segundo electrodo, y desde el primer electrodo al contacto de retorno. Los electrodos primero y segundo pueden espaciarse longitudinalmente a lo largo de la longitud de la punta de inserción nasal, o pueden espaciarse radialmente alrededor de una circunferencia de la punta de inserción nasal. En algunas variaciones del método, no se colocan electrodos en contacto con la mucosa nasal en un segundo lado del tabique del paciente, y el suministro de la forma de onda de estimulación eléctrica da como resultado lagrimation bilateral.
- También se describen en el presente documento métodos para aumentar la producción de lágrimas en un paciente. Los métodos pueden comprender suministrar un estímulo eléctrico al tejido de un paciente usando un dispositivo que comprende al menos tres contactos eléctricos, en el que el estímulo eléctrico toma una o más rutas entre los al menos tres contactos eléctricos durante el suministro, y en el que la una o más rutas de estímulo eléctrico cambian a lo largo del tiempo durante el suministro. El estímulo eléctrico puede tomar dos rutas entre los al menos tres contactos eléctricos, de modo que una primera cantidad de corriente tome la primera ruta y una segunda cantidad de corriente tome la segunda ruta. En algunos casos, la razón de la primera cantidad con respecto a la segunda cantidad cambia a lo largo del tiempo durante el suministro. El paciente puede cambiar la razón en algunos casos usando una interfaz

de usuario del dispositivo. El dispositivo puede ser implantable o puede ser de mano. Algunas variaciones del dispositivo tienen una única punta de inserción nasal, que puede comprender un electrodo, dos electrodos o más. Algunas variaciones del dispositivo comprenden un cuerpo de estimulador que comprende un contacto eléctrico configurado para suministrar corriente o actuar como contacto de retorno.

5 En algunas variaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden aplicar estimulación eléctrica con patrón a una estructura anatómica en una región ocular o una región nasal para activar la glándula lagrimal, y aumentar la producción de lágrimas usando la estimulación eléctrica con patrón, en los que la estimulación eléctrica con patrón comprende una forma de onda bifásica que tiene pares de pulsos catódicos y anódicos. En algunas variaciones, un subconjunto de los pares de pulsos tienen un pulso catódico inicial y un subconjunto de pulsos tienen un pulso anódico inicial. En algunas variaciones, cada pulso tiene una duración y amplitud, en los que la razón de duración con respecto a amplitud para cada pulso es variable a lo largo del tiempo. En algunas variaciones, la forma de onda bifásica tiene carga equilibrada. En algunas de estas variaciones, la razón de duración con respecto a amplitud para el pulso catódico varía a lo largo del tiempo según una función que tiene una fase de aumento exponencial y una fase de disminución exponencial. En algunas de estas variaciones, la razón de duración con respecto a amplitud para el pulso catódico varía a lo largo del tiempo según una función de diente de sierra. En algunas de estas variaciones, la razón de duración con respecto a amplitud para el pulso catódico varía a lo largo del tiempo según una función sinusoidal.

20 En algunas variaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden implantar un dispositivo de estimulación en una región ocular o una región nasal de un sujeto para activar la glándula lagrimal, aplicar estimulación eléctrica con patrón desde el dispositivo de estimulación y aumentar la producción de lágrimas usando la estimulación eléctrica con patrón, en el que la producción de lágrimas es bilateral. En algunas variaciones, la producción de lágrimas es aproximadamente igual en ambos ojos del sujeto. Algunas variaciones de los métodos descritos en el presente documento comprenden suministrar un estímulo a una región ocular o una región nasal de un sujeto para activar la glándula lagrimal, en los que el estímulo es una forma de onda eléctrica, y aumentar la producción de lágrimas usando la estimulación eléctrica con patrón, en el que la producción de lágrimas es bilateral. En algunas variaciones, el estímulo se suministra unilateralmente.

30 La frecuencia, la amplitud cresta a cresta y el ancho de pulso de las formas de onda pueden ser constantes, pero en algunas variaciones el estimulador puede estar configurado para variar la frecuencia, amplitud y/o el ancho de pulso de la forma de onda. Esta variación puede producirse según un plan predeterminado, o puede estar configurada para que se produzca de manera aleatoria dentro de parámetros dados. Por ejemplo, en algunas variaciones, la forma de onda puede estar configurada de modo que la amplitud cresta a cresta de la forma de onda varíe a lo largo del tiempo (por ejemplo, según una función sinusoidal que tiene una frecuencia de batido, una función de diente de sierra o una función exponencial); en algunas variaciones, la forma de onda puede estar configurada de tal manera que la frecuencia de la forma de onda varíe a lo largo del tiempo (por ejemplo, según una función sinusoidal, una función de diente de sierra o una función exponencial). En algunas variaciones, se emplean pulsos de estimulación rectangulares de una frecuencia fundamental variable. En otras variaciones, pueden usarse pulsos de estimulación triangulares y modularse tal como se describe para pulsos de estimulación rectangulares.

45 En algunas variaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden un método para inducir lagrimación. En algunas variaciones, el método comprende suministrar un estímulo eléctrico a un paciente que tiene sequedad ocular, en el que el estímulo eléctrico se suministra desde un estimulador de mano, y en el que el estímulo eléctrico comprende una forma de onda que tiene un ancho de pulso que varía durante el suministro. En algunas variaciones, el método comprende suministrar un estímulo eléctrico a un paciente que tiene sequedad ocular usando un estimulador de mano, en el que el estímulo eléctrico puede ser una de una pluralidad de formas de onda preestablecidas que comprenden al menos una primera forma de onda preestablecida y una segunda forma de onda preestablecida, y cambiar el estímulo eléctrico de la primera forma de onda preestablecida a la segunda forma de onda preestablecida mientras se suministra el estímulo eléctrico. El paciente puede cambiar el estímulo eléctrico de la primera forma de onda preestablecida a la segunda forma de onda preestablecida.

55 En algunas variaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden proporcionar un dispositivo a un paciente que tiene sequedad ocular, en el que el dispositivo está configurado para suministrar una pluralidad de formas de onda eléctricas a una diana anatómica en un paciente, e instruir al paciente que seleccione una o más de la pluralidad de formas de onda basándose en una cantidad de parestesia detectada sentida durante el suministro de la forma de onda. En algunas de estas variaciones, la diana anatómica puede ser la mucosa nasal. En algunas de estas variaciones, la diana anatómica puede ser el nervio etmoidal anterior. En otras de estas variaciones, la diana anatómica puede estar en una región ocular. En algunas de estas variaciones, al menos una de la pluralidad de formas de onda puede tener un ancho de pulso que varía a lo largo del tiempo. En algunas de estas variaciones, el ancho de pulso puede variar a lo largo del tiempo según una función exponencial.

65 En algunas variaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden métodos de reducción de la adaptación del paciente a estímulos eléctricos en una región ocular, orbital o nasal mediante el uso de formas de onda con patrón.

En algunas variaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden métodos de activación preferente de diferentes estructuras anatómicas, que comprenden implantar un dispositivo de estimulación, suministrar una forma de onda que tiene un pulso bifásico y activar una estructura anatómica diferente modificando la forma de onda. En algunas variaciones, la forma de onda se modifica ajustando una amplitud del pulso bifásico. En algunas variaciones, la forma de onda se modifica ajustando el orden de un pulso catódico y un pulso anódico del pulso bifásico.

También se describen en el presente documento dispositivos para suministrar un estímulo eléctrico a la mucosa nasal de un paciente. Un dispositivo puede comprender una sonda de estimulador que comprende una punta de inserción nasal, en el que una parte distal de la punta de inserción nasal comprende electrodos primero y segundo. El primer electrodo puede estar configurado para suministrar corriente. El dispositivo también puede comprender un contacto de retorno ubicado en la sonda de estimulador en la base de la punta de inserción nasal, y también puede comprender una interfaz de usuario configurada para permitir que el paciente ajuste una cantidad de corriente suministrada entre los electrodos primero y segundo y entre el primer electrodo y el contacto de retorno. El primer electrodo, el segundo electrodo y/o el contacto de retorno pueden comprender un hidrogel. En algunas variaciones, el contacto de retorno tiene una forma anular. El contacto de retorno puede estar configurado para entrar en contacto con tejido en o cerca de una fosa nasal.

Un dispositivo para suministrar un estímulo eléctrico a la mucosa nasal de un paciente con sequedad ocular también puede comprender una primera punta de inserción nasal, una segunda punta de inserción nasal y una interfaz de usuario. La primera punta de inserción nasal puede estar configurada para insertarse en una primera fosa nasal y puede comprender un primer electrodo. La segunda punta de inserción nasal puede estar configurada para insertarse en una segunda fosa nasal, y puede comprender un segundo electrodo. El dispositivo puede estar configurado para suministrar una forma de onda pulsada de carga equilibrada bifásica, en el que la interfaz de usuario está configurada para permitir que el paciente ajuste una relación de aspecto de amplitud:duración de la forma de onda.

Se divulgan además en el presente documento sistemas para generar y aplicar las formas de onda de estimulación eléctrica. Los sistemas pueden incluir generalmente uno o más electrodos y un controlador, en el que el controlador comprende una memoria programable configurada para almacenar una pluralidad de formas de onda de estimulación con patrón. Las formas de onda de estimulación pueden estar asociadas o no con una parestesia detectada. El controlador también puede estar configurado para ejecutar un programa que realiza ciclos a través de una pluralidad de opciones de estímulo. Puede incluirse y configurarse una interfaz de usuario de manera que permita que el paciente seleccione uno o más de la pluralidad almacenada de estímulos.

En algunas variaciones, los estimuladores están configurados para la implantación en una región ocular o una región nasal. En algunas de estas variaciones, los estimuladores están configurados para su colocación en una superficie mucosa o dentro del tejido submucoso. Los estimuladores, que pueden comprender, por ejemplo uno, dos, tres o más electrodos activos, también pueden estar configurados para su colocación dentro de una cavidad nasal o una cavidad sinusal. En otras variaciones, el controlador está configurado para su colocación de manera externa a la región ocular o la región nasal. En algunas variaciones, la estimulación eléctrica se aplica mediante un electrodo dispuesto dentro de una cavidad nasal o una cavidad sinusal. En algunas variaciones, la estimulación eléctrica con patrón se aplica mediante un electrodo implantado cerca de la glándula lagrimal. En algunas variaciones, los sistemas están configurados para activar sensores cutáneos o fibras nerviosas que inervan sensores cutáneos en la superficie mucosa o dentro del tejido submucoso. En algunas variaciones, los sistemas están configurados para activar sensores cutáneos o fibras nerviosas que inervan sensores cutáneos en tejidos tales como la piel y músculos de la región ocular, la frente o el área temporal de la cabeza.

En algunas variaciones, la estimulación eléctrica con patrón se aplica mediante un estimulador que comprende una pluralidad de formas de onda de estimulación con patrón almacenadas en la memoria. En algunas de estas variaciones, la estimulación con patrón aplicada se selecciona aleatoriamente de la pluralidad de formas de onda de estimulación con patrón almacenadas. En algunas de estas variaciones, la pluralidad de formas de onda de estimulación con patrón almacenadas son formas de onda optimizadas para el paciente. En algunas variaciones, la estimulación con patrón aplicada se almacena en la memoria como una forma de onda optimizada para el paciente.

En algunas variaciones, los sistemas descritos en el presente documento comprenden uno o más electrodos de estimulación y un controlador, en el que el controlador comprende una memoria programable configurada para almacenar una pluralidad de formas de onda de estimulación con patrón asociadas con una parestesia detectada. En algunas variaciones, el uno o más electrodos de estimulación están configurados para implantarse en una región ocular o una región nasal. En algunas de estas variaciones, el controlador está configurado para su colocación de manera externa a la región ocular o la región nasal. En algunas variaciones, el uno o más electrodos de estimulación están configurados para su colocación en una superficie mucosa o dentro del tejido submucoso. En algunas variaciones, el uno o más electrodos de estimulación están configurados para su colocación dentro de una cavidad nasal o una cavidad sinusal.

En algunas variaciones, la memoria programable es capaz de almacenar hasta 10 formas de onda de estimulación con patrón. En algunas variaciones, el sistema comprende además una interfaz de usuario para seleccionar una o más de la pluralidad almacenada de formas de onda con patrón. En algunas variaciones, el controlador está

configurado para ejecutar un programa que realiza ciclos a través de una pluralidad de opciones de parámetros de forma de onda.

5 En algunas variaciones, los dispositivos descritos en el presente documento comprenden un estimulador de mano que comprende un cuerpo de estimulador que comprende una interfaz de usuario, y una sonda de estimulador que comprende una punta de inserción nasal que comprende un electrodo. El estimulador puede estar configurado para suministrar una pluralidad de formas de onda eléctricas, y la interfaz de usuario puede estar configurada para seleccionar una de la pluralidad de formas de onda eléctricas. Cada una de las formas de onda puede tener al menos una forma de pulso, amplitud máxima, ancho de pulso o frecuencia que se modula a lo largo del tiempo. En algunas 10 de estas variaciones, cada una de las formas de onda tiene al menos dos de una forma de pulso, amplitud máxima, ancho de pulso o frecuencia que se modula a lo largo del tiempo. En algunas variaciones, cada una de las formas de onda tiene una forma de pulso que se modula a lo largo del tiempo. En algunas variaciones, la forma de onda comprende un primer periodo que comprende una forma de onda controlada por corriente bifásica, y un segundo periodo que comprende una fase controlada por corriente seguida de una fase controlada por tensión. La invención se expone en las reivindicaciones adjuntas. 15

Breve descripción de los dibujos

20 La figura 1 ilustra una ruta de acción propuesta de salida sensorial procesada en diversos ganglios del sistema nervioso periférico y núcleos del sistema nervioso central.

Las figuras 2A-2C representan un microestimulador implantable a modo de ejemplo.

25 La figura 3 representa un controlador externo a modo de ejemplo para un microestimulador implantable.

Las figuras 4A-4C representan un estimulador de mano a modo de ejemplo.

Las figuras 5A-5C muestran formas de onda a modo de ejemplo.

30 Las figuras 6A-6D ilustran variaciones de amplitud a modo de ejemplo a lo largo del tiempo.

Las figuras 7A-7D ilustran variaciones de ancho de pulso a modo de ejemplo a lo largo del tiempo.

35 La figura 8 muestra una función a modo de ejemplo que define anchos de pulso que aumentan y disminuyen según una función exponencial.

La figura 9 muestra un diagrama de flujo que ilustra un método usado para determinar una forma de onda optimizada para el paciente.

40 La figura 10 ilustra una modulación de forma a modo de ejemplo.

La figura 11 ilustra una modulación de ancho de pulso a modo de ejemplo.

45 Las figuras 12A-12E ilustran modulaciones a modo de ejemplo de parámetros de forma de onda de amplitud y frecuencia.

Las figuras 13A-13E representan formas de onda a modo de ejemplo que muestran múltiples parámetros que se modulan simultáneamente a lo largo del tiempo.

50 La figura 14A representa la parestesia que se siente con estimulación aplicada a 30 Hz (sin patrón). La figura 14B ilustra una parestesia móvil a modo de ejemplo obtenida con la formación de patrones de forma de onda. La figura 14C ilustra otra parestesia móvil a modo de ejemplo obtenida con la formación de patrones de forma de onda. La figura 14D representa la parestesia que se siente mediante la formación de patrones de forma de onda.

55 La figura 15 es un diagrama de gráfico de barras que compara los resultados de formación de lágrimas desde la formación de lágrimas basal (izquierda, sin estimulación) hasta la estimulación de forma de onda sin patrón de 30 Hz (centro) con formas de onda de estimulación con patrón y optimizadas para el paciente (derecha).

60 La figura 16A muestra puntuaciones de Schirmer bilaterales sin estimulación, estimulación sin patrón de 30 Hz y formas de onda con patrón específicas para el paciente. La figura 16B muestra puntuaciones de Schirmer contralaterales sin estimulación, estimulación sin patrón de 30 Hz y formas de onda con patrón específicas para el paciente.

65 Las figuras 17A-17B muestran respuestas bilaterales a la estimulación sin patrón de 30 Hz (17A) y formas de onda con patrón específicas para el paciente (17B).

La figura 18 muestra las puntuaciones de Schirmer para la estimulación de las áreas del nervio frontal izquierdo en conejos.

Las figuras 19A-19B ilustran partes distales de puntas de inserción nasal a modo de ejemplo.

La figura 20 muestra una parte distal de un estimulador nasal de mano a modo de ejemplo que tiene dos puntas de inserción nasal.

Las figuras 21A-21B representan vistas en perspectiva de un estimulador nasal de mano a modo de ejemplo que tiene una única punta de inserción nasal.

La figura 22A muestra una parte distal de una punta de inserción nasal a modo de ejemplo. La figura 22B muestra una vista en sección transversal de la punta de inserción nasal de la figura 22A.

La figura 23A muestra una parte distal de un estimulador nasal de mano a modo de ejemplo que tiene dos puntas de inserción nasal. La figura 23B muestra una vista en corte transversal que deja ver el interior del estimulador nasal de mano de la figura 23A.

La figura 24 representa una vista en perspectiva de un estimulador nasal de mano a modo de ejemplo que tiene una única punta de inserción nasal.

La figura 25 ilustra una parte distal de una punta de inserción nasal a modo de ejemplo.

La figura 26 muestra una vista en perspectiva de un estimulador nasal de mano a modo de ejemplo que tiene una única punta de inserción nasal.

Las figuras 27A-27C, 28A-28B y 29A-29B son vistas en perspectiva de estimuladores nasales de mano a modo de ejemplo que tienen contactos de retorno.

Las figuras 29C-29E muestran ilustraciones esquemáticas de configuraciones de estimulador nasal de mano de las figuras 29A-29B.

La figura 30A representa un estimulador de mano a modo de ejemplo que comprende dos puntas de inserción nasal. Las figuras 30B-30E representan variaciones de cómo puede conducirse corriente entre los electrodos de estimulador de la figura 30A.

La figura 31 representa cómo puede conducirse corriente entre electrodos y un contacto de retorno de un estimulador de mano a modo de ejemplo que tiene una única punta de inserción nasal.

Las figuras 32A-32B ilustran cómo puede conducirse corriente entre electrodos de un estimulador de mano a modo de ejemplo que tiene dos puntas de inserción nasal. La figura 32C muestra una ilustración esquemática de una parte del conjunto de circuitos del estimulador de las figuras 32A-32B. La figura 32D muestra una ilustración esquemática de una parte de una configuración alternativa del conjunto de circuitos para el estimulador de las figuras 32A-32B.

La figura 33 muestra una vista en corte transversal que deja ver el interior del estimulador de las figuras 23A-23B con representaciones de cómo puede dirigirse la corriente entre los electrodos.

Descripción detallada

Se describen en el presente documento dispositivos, sistemas y métodos para tratar uno o más estados (tales como sequedad ocular, cansancio ocular, molestias oculares por el uso de lentes de contacto, etc.) proporcionando estimulación eléctrica a una estructura anatómica ubicada en una región ocular o región nasal. Específicamente, los métodos descritos en el presente documento incluyen generalmente aplicar estimulación eléctrica a una estructura anatómica en una región ocular o una región nasal para activar la glándula lagrimal, en los que la estimulación eléctrica está definida por una pluralidad de parámetros de forma de onda. La estimulación eléctrica puede dar como resultado efectos tales como una mayor producción de lágrimas durante o después del suministro del estímulo.

En general, los métodos descritos en el presente documento incluyen estimular eléctricamente nervios, músculos (por tanto, indirectamente nervios a través de husos musculares y receptores de tendón de Golgi que proporcionan información sensorial de vuelta al sistema nervioso central) y/o glándulas en la órbita del ojo o la mucosa y submucosa nasal. Con ese enfoque, el tejido neural puede activarse de alguna manera. Por ejemplo, haciendo referencia a la figura 1, los inventores plantean la hipótesis de que la activación en una ubicación 102 intranasal o en una ubicación 104 ocular hace que se ejecuten de manera antidrómica y ortodrómica potenciales de acción desde el punto de activación si el electrodo está activando los nervios directamente, y de manera ortodrómica en nervios aferentes si se activan glándulas y músculos para provocar la entrada sensorial en el cerebro. La entrada sensorial en el cerebro llega al núcleo lagrimal en la protuberancia, después de pasar por varios ganglios en el camino, tal como se muestra por

las flechas 106, 108, 110 y 112. En este caso, es probable que se produzca computación neural y reducción de datos en cada uno de los ganglios, así como en los núcleos en la protuberancia antes de que la información se retransmita más allá a las áreas de la corteza sensorial en el cerebro. Por consiguiente, la activación del tejido neural, directa o indirectamente, puede hacer que los conjuntos de circuitos en el sistema nervioso central (por ejemplo, cerebro, médula espinal, potencialmente los ganglios en el sistema nervioso periférico (SNP)) respondan a la entrada. La salida del tronco 118 encefálico puede enviar entonces realimentación, tal como se muestra por la flecha 114, a la glándula lagrimal.

Estimuladores a modo de ejemplo

Las formas de onda de estimulación descritas en el presente documento pueden suministrarse a través de estimuladores implantados o no implantados (por ejemplo, de mano).

Microestimuladores implantables a modo de ejemplo

Cuando las formas de onda de estimulación descritas en el presente documento se aplican usando un estimulador implantable, el estimulador puede comprender un microestimulador que comprende una carcasa y una extensión flexible correspondiente y complementaria conectada a la carcasa, formando un microestimulador unitario. Se muestra un ejemplo en las figuras 2A-2C. Tal como se muestra en las mismas, el microestimulador 200 puede comprender una carcasa 202 y una extensión 204 flexible conectada a la carcasa 202. La carcasa 202 puede sellarse herméticamente y puede contener algunos o todos los conjuntos de circuitos de estimulación en la misma. El microestimulador 200 puede comprender cualquier circuito de estimulación adecuado, tales como los descritos en la solicitud de patente estadounidense n.º 13/441.806. La carcasa 202 puede estar formada por uno o más metales (por ejemplo, titanio) u otros materiales biocompatibles.

La extensión 204 puede estar formada de un material flexible tal como silicona, y puede comprender un primer electrodo 206, un segundo electrodo 208 y una bobina 210. Aunque se muestra que tiene dos electrodos, los estimuladores implantables pueden tener menos (por ejemplo, uno) o más (por ejemplo, tres, cuatro, cinco, seis o más) electrodos. Cuando el estimulador implantable comprende una pluralidad de electrodos, las rutas de corriente a través del tejido pueden controlarse suministrando la corriente a/desde diversos electrodos, que pueden variarse a lo largo del tiempo. En algunas variaciones, la extensión 204 puede ser un componente moldeado, tal como silicona moldeada. La extensión puede tener una forma correspondiente y complementaria a la carcasa, de modo que la extensión y la carcasa juntas tengan una forma unitaria, tal como se muestra en las figuras 2A-2B. La extensión flexible 204 puede ajustarse a una o más partes de la anatomía (por ejemplo, la órbita o la glándula lagrimal) cuando se implanta en el tejido. La figura 2B muestra una vista lateral del microestimulador 200. Tal como se muestra en la misma, el grosor de la extensión 204 puede ser menor que el de la carcasa 202, y puede aumentar al grosor de la carcasa 202. Además, se muestra la anchura de la extensión 204 en la figura 2A como mayor que la anchura de la carcasa 202, y puede disminuir hasta el grosor de la carcasa 202.

Los electrodos 206 y 208 y la bobina 210 pueden conectarse a los conjuntos de circuitos del microestimulador a través de uno o más vías de paso. Por ejemplo, la figura 2C muestra una vista en perspectiva de la carcasa 202 con la extensión 204 retirada. Tal como se muestra en la misma, la carcasa 202 puede comprender una pluralidad de vías 212 de paso que se extienden a través de la carcasa 202. Uno o más elementos (por ejemplo, uno de los electrodos 206 o 208 o la bobina 210) pueden conectarse eléctricamente a los conjuntos de circuitos de estimulación sellados herméticamente mediante la conexión a las vías 212 de paso. Adicionalmente, algunas de las vías 212 de paso pueden comprender un elemento 214 aislante que puede aislar eléctricamente la vía 212 de paso de la carcasa 202. Se describen este y otros estimuladores implantables que pueden suministrar los estímulos eléctricos descritos en el presente documento, en la solicitud de patente estadounidense n.º 13/441.806; y en la solicitud de patente estadounidense n.º 14/256.915.

Cuando el estimulador es un microestimulador implantable, el sistema puede comprender además un controlador, que puede comunicarse con el microestimulador para transmitir y/o recibir energía, información, o similares. Por ejemplo, en variaciones en las que un sistema de estimulación comprende un microestimulador que tiene un circuito de estimulación pasiva (o un circuito de estimulación que no incluye por lo demás una batería o fuente de alimentación interna), la señal del controlador puede alimentar el estimulador a través de la señal de salida del controlador. El controlador puede comunicarse con el microestimulador de manera inalámbrica y/o mediante una conexión por cable. El controlador puede estar configurado para la implantación dentro del cuerpo, o puede estar configurado para permanecer externo al cuerpo. El controlador puede ser desechable, puede ser reutilizable o puede ser parcialmente reutilizable. En algunos casos, el controlador puede ser recargable.

La figura 3 representa un controlador externo a modo de ejemplo. Tal como se muestra en la misma, un sistema 300 De estimulación incluye un controlador 302 que comprende un dispositivo de mano. El controlador 302 puede aproximarse a un microestimulador 306 implantado, y puede producir una señal 308 de salida recibida por el microestimulador 306 implantado. El microestimulador implantado puede generar a su vez una señal 310 De estimulación usada para estimular una diana anatómica, tal como se describe con más detalle en el presente documento. Se describen este y otros controladores que pueden usarse para suministrar los estímulos eléctricos

descritos en el presente documento, en la solicitud de patente estadounidense n.º 13/441.806.

La longitud y la anchura del microestimulador pueden seleccionarse para permitir la colocación de una parte del microestimulador, parcialmente dentro o alrededor de la glándula lagrimal, o adyacente a un tejido deseado, tal como la glándula lagrimal o un nervio que desea estimularse, tal como pero sin limitarse al nervio nasociliar o al nervio etmoidal anterior. Algunos de estas ubicaciones de implantación se describen con más detalle en la solicitud de patente estadounidense n.º 13/441.806; en la solicitud de patente estadounidense n.º 14/256.915; y en la solicitud de patente estadounidense n.º 14/207.072, presentada el 12 de marzo de 2014 y titulada "Implant Delivery Devices, Systems, and Methods" (patente estadounidense 9.717.627 publicada el 18 de septiembre de 2017).

El microestimulador puede inyectarse en un paciente usando un sistema de colocación. El sistema de colocación puede comprender un dispositivo de inserción (tal como un conducto, un árbol al que el microestimulador puede unirse de manera retirable, o similar) y/o una herramienta de disección. En algunas variaciones, el dispositivo de inserción es una aguja de calibre 12 o mayor. En otras variaciones, el dispositivo de inserción comprende una cánula. En algunas variaciones, el dispositivo de inserción puede comprender un conjunto de pistón, que en algunas variaciones puede accionarse por resorte. El microestimulador puede cargarse en el dispositivo de inserción, y el dispositivo de inserción puede insertarse en una ruta de inserción. En algunas variaciones en las que el microestimulador se implanta en una región ocular, usando un punto de referencia anatómico en la esquina del ojo, puede colocarse un dispositivo de colocación (por ejemplo, una aguja) en la proximidad de la glándula lagrimal, y puede desplegarse el microestimulador usando el dispositivo de colocación. Los puntos de referencia anatómicos incluyen, pero no se limitan a, los cantos laterales, un margen palpebral, un lóbulo palpebral de la glándula lagrimal, el reborde orbitario, una protuberancia ósea en la cara superior-lateral de la órbita, el lecho vascular, o similares. En algunas variaciones, puede implantarse un microestimulador levantando el párpado, formando una ruta de inserción a través de la conjuntiva debajo del párpado y haciendo avanzar el microestimulador hacia la ruta de inserción. La ruta de inserción puede formarse usando una herramienta de disección. En algunas variaciones, la ruta de inserción puede formarse usando un elemento de disección de una herramienta de inserción. En algunas variaciones, la ruta de inserción puede formarse entre el periostio y el hueso orbitario. En otras variaciones, la ruta de inserción puede formarse entre el periostio y la glándula lagrimal. El microestimulador puede tener una o más características para facilitar la recuperación mínimamente invasiva. La solicitud de patente estadounidense n.º 14/207.072, describe otras variaciones de dispositivos de inserción que pueden usarse para implantar microestimuladores descritos en el presente documento.

Estimuladores de mano a modo de ejemplo

El estimulador descrito en el presente documento también puede ser de mano. Los estimuladores de mano pueden comprender un cuerpo de estimulador y una sonda de estimulador. La sonda de estimulador puede comprender al menos una punta de inserción nasal configurada para insertarse en una fosa nasal de un sujeto. El cuerpo de estimulador puede estar configurado para generar un estímulo, que puede suministrarse al sujeto a través de la punta de inserción nasal. El cuerpo de estimulador puede comprender un subsistema de control y una fuente de alimentación, que juntos pueden generar y controlar el estímulo.

En las figuras 4A-4C, se muestra una variación de un estimulador de mano. Estas figuras muestran vistas en perspectiva, posterior en corte transversal que deja ver el interior y lateral en corte transversal que deja ver el interior, respectivamente, de un estimulador 400 de mano, respectivamente. El estimulador 400 comprende un cuerpo 402 de estimulador y una sonda 404 de estimulador. El cuerpo 402 de estimulador puede comprender una carcasa 438 frontal, una carcasa 440 posterior y una carcasa 442 proximal, que pueden ajustarse entre sí para definir una cavidad 454 corporal. La cavidad 454 corporal puede contener un subsistema de control y una fuente 452 de alimentación.

El cuerpo de estimulador puede comprender una interfaz de usuario que comprende uno o más mecanismos operativos para ajustar uno o más parámetros del estímulo, tal como se describe con más detalle a continuación. Los mecanismos operativos pueden proporcionar información al subsistema de control, que puede comprender un procesador, memoria y/o subsistema de estimulación. En algunas variaciones, los mecanismos operativos pueden comprender botones primero y segundo, tal como se ilustra, por ejemplo, en las figuras 4A y 4C como 414 y 416. En algunas variaciones, pulsar el primer botón puede encender el estimulador y/o cambiar la forma de onda del estímulo, mientras que pulsar el segundo botón puede apagar el estimulador y/o cambiar la forma de onda del estímulo. Adicional o alternativamente, la interfaz de usuario puede comprender uno o más elementos de realimentación (por ejemplo, basados en luz, sonido, vibración, o similar). Tal como se muestra en la figura 4A, los elementos de realimentación de usuario pueden comprender indicadores basados en luz, mostrados en la misma como indicadores 418, que pueden proporcionar información al usuario. Debe apreciarse que estas características pueden estar presentes en cada uno de los dispositivos de estimulador de mano comprendidos en el presente documento.

Para cada estimulador de mano descrito en el presente documento, en algunas variaciones, el cuerpo de estimulador y la sonda de estimulador pueden unirse de manera reversible. Parte o la totalidad de estimulador puede ser desechable, y parte o la totalidad de estimulador puede ser reutilizable. Por ejemplo, en variaciones en las que la sonda de estimulador se conecta de manera liberable al cuerpo de estimulador, el cuerpo de estimulador puede ser reutilizable, y la sonda de estimulador puede ser desechable y reemplazarse periódicamente. En algunas de estas variaciones, el dispositivo comprende un mecanismo de desactivación que impide el suministro de estímulo al sujeto

cuando la sonda de estimulador se vuelve a conectar al cuerpo de estimulador después de desconectarse del cuerpo de estimulador. Adicional o alternativamente, el dispositivo puede comprender un mecanismo de bloqueo que impide que la sonda de estimulador se vuelva a conectar al cuerpo de estimulador después de desconectarse del cuerpo de estimulador. En algunas variaciones, el dispositivo comprende además una tapa protectora desmontable. Los
 5 estimuladores descritos en el presente documento pueden tener características adicionales tal como se describe con más detalle en la solicitud de patente estadounidense n.º 14/256.915.

Para cada estimulador de mano descrito en el presente documento, la sonda de estimulador puede comprender al
 10 menos una punta de inserción nasal. En la variación de estimulador de mano mostrada en las figuras 4A-4C, por ejemplo, la sonda 404 de estimulador puede comprender dos puntas 406 y 408 de inserción nasal. Las puntas de inserción nasal pueden autoalinearse cuando se insertan en las fosas nasales del paciente. La sonda 404 de
 15 estimulador puede comprender además resaltes 420, que pueden permitir que el paciente agarre más fácilmente la sonda 404. La punta de inserción nasal puede estar configurada para insertarse al menos parcialmente en la cavidad nasal de un paciente. Una punta de inserción nasal puede extenderse desde un elemento de base de la sonda de
 20 estimulador y puede comprender una parte alargada que tiene en su extremo distal una parte distal. La longitud de las puntas de inserción nasal es de manera deseable lo suficientemente larga de tal manera que las puntas puedan alcanzar la ubicación de estimulación deseada (por ejemplo, la mucosa nasal de manera superior a la columela, tal como cerca de la superficie de contacto entre el hueso nasal y el cartílago lateral superior) en una gama de pacientes. Una punta de inserción nasal puede comprender un material flexible (por ejemplo, un polímero flexible, tal como un
 25 elastómero termoplástico (por ejemplo, una aleación de elastómero termoplástico (por ejemplo, Versaflex™), poliuretano termoplástico, o similar), silicona, o similar) para permitir que la punta de inserción nasal se autoalinee con respecto a la ubicación de estimulación deseada cuando se inserta en las cavidades nasales de un usuario y/o sea
 30 atraumática para el tejido nasal durante el uso y la inserción regulares, y/o durante un movimiento repentino (por ejemplo, un estornudo). Esto también puede mejorar la comodidad del usuario. En algunas variaciones, la dureza deseada del material puede ser de entre aproximadamente 40 D y aproximadamente 90 D, entre aproximadamente 50 D y aproximadamente 80 D, entre aproximadamente 60 D y aproximadamente 70 D, o de aproximadamente 65 D. Además de tener propiedades del material que puedan ser atraumáticas para el tejido nasal, puede ser deseable que la extremidad distal de la punta de inserción nasal tenga bordes redondeados para ayudar a minimizar el riesgo de
 35 daño tisular durante el avance de la punta en la nariz.

En algunas variaciones, la parte distal puede tener un diámetro (o la mayor dimensión en sección transversal) que sea mayor que el diámetro (o la mayor dimensión en sección transversal) de la parte alargada de la punta de manera
 40 proximal a la parte distal. Esto puede permitir que una parte de la parte distal (por ejemplo, uno o más electrodos, descritos a continuación) se ponga en contacto con el tejido de un sujeto, mientras que la parte alargada no está en contacto con el tejido del sujeto. Por ejemplo, el diámetro de la punta de inserción nasal en la parte distal puede ser
 45 en algunos casos de entre aproximadamente 3 mm y aproximadamente 7 mm, mientras que el diámetro de la parte alargada puede ser de entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 6 mm de manera proximal a la parte distal. Más específicamente, en algunas variaciones, el diámetro de la punta de inserción nasal puede ser de aproximadamente 5 mm, y el diámetro de la parte alargada puede ser de aproximadamente 3 mm. La parte proximal
 50 de la parte alargada puede ensancharse hacia afuera (es decir, tener un diámetro o una mayor dimensión en sección transversal creciente) hacia un elemento de base de la sonda de estimulador, que en algunas variaciones puede actuar como tope para limitar la distancia que la inserción nasal la punta puede hacerse avanzar en la nariz de un usuario.

Cada punta de inserción nasal puede comprender al menos un electrodo. Cada electrodo puede conectarse a un
 55 cable, que puede conectarse directa o indirectamente a un subsistema de control y una fuente de alimentación, de modo que un estímulo eléctrico pueda desplazarse desde el subsistema de control, a través de los cables y a través de los electrodos, tal como se describe con más detalle en la solicitud de patente estadounidense n.º 14/256.915.

Un electrodo puede tener cualquier diseño adecuado. Por ejemplo, un electrodo puede comprender un arco de una
 60 superficie cilíndrica, puede ser elipsoide, esférico, ovoide, o similar. Un electrodo puede tener cualquier longitud adecuada, tal como entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 10 mm, entre aproximadamente 3 mm y aproximadamente 7 mm, aproximadamente 5 mm o más de aproximadamente 10 mm. Un electrodo puede situarse en cualquier parte longitudinal adecuada de una punta de inserción nasal, y para las puntas de inserción nasal que
 65 comprenden una pluralidad de electrodos, puede espaciarse a lo largo de la punta de inserción nasal. La posición del electrodo a lo largo de la punta puede determinar al menos parcialmente la colocación del electrodo en relación con el tejido cuando la sonda de estimulador se hace avanzar en la nariz. En algunas variaciones, un electrodo puede ubicarse en una posición intermedia a lo largo de una punta. El electrodo puede ubicarse a cualquier distancia adecuada de la extremidad distal de la punta, tal como entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 4 mm, entre aproximadamente 4 mm y aproximadamente 8 mm, o más de 8 mm desde la extremidad distal de la punta (por ejemplo, a 1 cm de la extremidad distal). En algunas variaciones, un electrodo puede ubicarse a unos 2,5 mm de la extremidad distal de la punta. En algunas variaciones en las que un electrodo está configurado para suministrar corriente, el electrodo puede ubicarse de tal manera que cuando se inserta en la cavidad nasal, el electrodo es capaz de alcanzar la mucosa nasal u otra área que se desea estimular. En algunas variaciones, la distancia desde el elemento de base de la sonda de estimulador hasta el centro longitudinal de un electrodo configurado para suministrar corriente (es decir, la parte más alejada del centro del electrodo podría insertarse en la cavidad nasal) puede ser de entre aproximadamente 25 mm y unos 45 mm. En otras variaciones, la distancia desde el elemento de base de la

sonda de estimulador hasta el centro longitudinal de al menos un electrodo puede ser de entre aproximadamente 30 mm y aproximadamente 40 mm. Por ejemplo, en algunas variaciones, la distancia desde el elemento de base de la sonda de estimulador hasta el centro longitudinal de al menos un electrodo puede ser de aproximadamente 32,5 mm. Sin embargo, debe apreciarse que un electrodo puede ubicarse en otras posiciones, especialmente cuando el electrodo está configurado para ser un electrodo de retorno. También puede conectarse un electrodo a un extremo distal de una punta de inserción nasal. Generalmente, cuando un electrodo se sitúa en el extremo distal de una punta, puede ser deseable que el electrodo no tenga bordes o tenga bordes redondeados, para ayudar a minimizar el riesgo de daño tisular durante el avance del electrodo en la nariz.

En algunas variaciones, el electrodo comprende un hidrogel, que se describe con más detalle en la solicitud de patente estadounidense n.º 14/630.471, presentada el 24 de febrero de 2015 y titulada "Polymer Formulations for Nasolacrimal Stimulation" (la patente estadounidense 9.770.583, publicada el 26 de septiembre de 2017). Sin embargo, debe apreciarse que los electrodos descritos en el presente documento pueden comprender otros materiales conductores, tales como metales (por ejemplo, acero inoxidable, titanio, tántalo, platino o platino-iridio, otras aleaciones de los mismos, o similares), cerámicas conductoras (por ejemplo, nitruro de titanio), líquidos, geles, o similares. En algunas variaciones, el electrodo puede comprender uno o más materiales configurados para fomentar el contacto eléctrico entre los electrodos de la sonda de estimulador y el tejido (es decir, la totalidad de un electrodo o una parte del electrodo, tal como una cubierta). En algunos casos, la impedancia proporcionada por el tejido puede depender al menos parcialmente de la presencia o ausencia de materiales similares a fluidos (por ejemplo, mucosos) en la cavidad nasal. El/los material(es) puede(n) ayudar a minimizar el impacto de la impedancia del tejido objeto al proporcionar una superficie de contacto húmeda entre el electrodo y el tejido, que puede actuar para normalizar la impedancia experimentada por el electrodo. Esto puede normalizar a su vez la salida y la sensación experimentada por el usuario.

Los estimuladores descritos en el presente documento pueden comprender al menos un cable configurado para conectar eléctricamente el/los electrodo(s) al conjunto de circuitos del cuerpo de estimulador. Un cable puede extenderse al menos parcialmente a través de una punta de inserción nasal y puede estar formado por uno o más materiales conductores (por ejemplo, acero inoxidable, titanio, platino o platino-iridio, otras aleaciones de los mismos, o similares), cerámicas conductoras (por ejemplo, nitruro de titanio), y puede situarse de tal manera que al menos una parte del cable entre en contacto con el electrodo para proporcionar una ruta de conducción entre el cable y el electrodo. En algunas variaciones, un cable puede comprender un resorte, pero debe apreciarse que un cable también puede comprender un bucle conductor, un poste, o similar.

En el estimulador 400 de mano a modo de ejemplo de las figuras 4A-4C, la sonda 404 comprende un primer electrodo 410 en la punta 406 de inserción nasal y un segundo electrodo 412 en la punta 408 de inserción nasal. Tal como se muestra en la vista en corte transversal que deja ver el interior del estimulador 400 en la figura 4B, los electrodos 410 y 412 se conectan a los cables 430 y 432 ubicados dentro de las puntas 406 y 408, respectivamente. Los cables 430 y 432 se conectan a su vez a los conectores 422 y 424, respectivamente. Los conectores 422 y 424 se extienden a través de las luces 408 y 410 en la carcasa 442 proximal, y pueden conectarse directa o indirectamente al subsistema de control y la fuente 452 de alimentación. Como tal, el estímulo eléctrico puede desplazarse desde el subsistema de control a través de los conectores 422 y 424, a través de los cables 430 y 432, y a través de los electrodos 410 y 412.

Aunque se muestra que el estimulador 400 tiene dos puntas de inserción nasal, cada una de las cuales comprende un único electrodo, en otras variaciones los estimuladores pueden comprender una única punta de inserción nasal, y/o pueden comprender una pluralidad de electrodos en una punta de inserción nasal. En algunas variaciones que comprenden una pluralidad de electrodos en una punta de inserción nasal, los electrodos pueden espaciarse longitudinalmente a lo largo de la longitud de la punta de inserción nasal, de tal manera que están configurados para entrar en contacto con el tejido nasal a diferentes profundidades dentro de la parte anterior de la cavidad nasal cuando se insertan en una fosa nasal. La figura 19A muestra un ejemplo del extremo distal de tal punta 1900 de inserción nasal, que comprende un electrodo 1902 distal y un electrodo 1904 proximal. Tal como se muestra en la misma, cada electrodo comprende un hidrogel con el que entra en contacto un cable que comprende un resorte, pero debe apreciarse que los electrodos y los cables pueden tener otras configuraciones, tal como se describe en el presente documento. La figura 20 muestra una parte de un estimulador 2000 de mano a modo de ejemplo que comprende dos puntas 2006 y 2008 de inserción nasal, que comprenden cada una dos de estos electrodos: los primeros electrodos 2010 y 2014 ubicados de manera más proximal en la punta, y los segundos electrodos 2012 y 2016 ubicados de manera más distal en la punta.

Aunque las figuras 19A y 20 muestran los electrodos distales y proximales separados por una distancia más corta que la longitud de cada electrodo, debe apreciarse que los electrodos pueden estar separados longitudinalmente por cualquier distancia adecuada. Por ejemplo, la figura 19B muestra un ejemplo de un extremo distal de una punta 1950 de inserción nasal, que comprende un electrodo 1952 distal y un electrodo proximal 1954 separados por una distancia mayor que la longitud de cada electrodo. Las figuras 21A-21B muestran otro estimulador 2100 a modo de ejemplo que comprende un cuerpo 2102 de estimulador y una sonda 2104 de estimulador que comprende una única punta 2106 de inserción nasal, en el que la punta de inserción nasal comprende dos electrodos espaciados longitudinalmente a lo largo de la punta. Tal como se muestra en la figura 21A, la punta 2106 de inserción nasal puede comprender un primer electrodo 2110 y un segundo electrodo 2112, separados longitudinalmente a lo largo de la longitud de la punta de inserción nasal una distancia mayor que la longitud de los electrodos. Tal como se muestra en la misma, cada electrodo

comprende un hidrogel con el que entra en contacto un cable que comprende un resorte, pero debe apreciarse que los electrodos y los cables pueden tener otras configuraciones, tal como se describe en el presente documento.

En otras variaciones, puede ubicarse más de un electrodo en la misma ubicación longitudinal a lo largo de la longitud de la punta de inserción nasal. En estas variaciones, los electrodos pueden estar en diferentes ubicaciones alrededor de la circunferencia de una punta de inserción nasal, es decir, espaciados radialmente alrededor de la punta de inserción nasal, de tal manera que estén configurados para entrar en contacto con el tejido nasal en diferentes ubicaciones a la misma profundidad dentro de la parte anterior de la cavidad nasal cuando la punta de inserción nasal se inserta en una fosa nasal. Por ejemplo, cuando se coloca en una fosa nasal, un electrodo puede estar enfrentado a la parte frontal de la nariz y otro electrodo puede estar enfrentado al tabique. En algunos casos, cada electrodo puede comprender un cilindro parcial (por ejemplo, un arco de entre aproximadamente 10 grados y 180 grados). La figura 22A muestra un ejemplo de un extremo distal de tal punta 2200 de inserción nasal, que comprende un primer electrodo 2202 y un segundo electrodo 2204 separados por una nervadura 2206 vertical. La figura 22B muestra una vista en sección transversal de la punta 2200 de inserción nasal. Las figuras 23A y 23B muestran vistas en perspectiva y en corte transversal que deja ver el interior, respectivamente, de un estimulador 2300 de mano que comprende dos puntas 2306 y 2308 de inserción nasal, que tienen, cada una, electrodos primero y segundo separados por una nervadura vertical. Más específicamente, cada punta de inserción nasal comprende un par de electrodos, 2310, 2312 y 2314, 2316, respectivamente. Los pares 2310, 2312 y 2314, 2316 de electrodos se ubican en la misma ubicación longitudinal a lo largo de la longitud de las puntas de inserción nasal, espaciadas alrededor de la circunferencia. Como otro ejemplo, la figura 24 muestra un estimulador 2400 a modo de ejemplo que comprende un cuerpo 2402 de estimulador y una sonda 2404 de estimulador que comprende una única punta 2406 de inserción nasal, en el que la punta de inserción nasal comprende electrodos 2410 y 2412 primero y segundo espaciados radialmente alrededor de la circunferencia de la punta de inserción nasal. Aunque cada electrodo en las figuras 22-24 se muestra como que comprende un hidrogel con el que entra en contacto un cable que comprende un resorte, debe apreciarse que los electrodos y los cables pueden tener otras configuraciones, tal como se describe en el presente documento.

En aún otras variaciones, los electrodos pueden espaciarse longitudinalmente a lo largo de la longitud de la punta de inserción nasal y radialmente alrededor de la circunferencia de la punta de inserción nasal. La figura 25 muestra un ejemplo del extremo distal de tal punta 2500 de inserción nasal, que comprende tres electrodos: un electrodo 2502 distal y electrodos 2504 y 2506 proximales primero y segundo separados por una nervadura 2508 vertical. Tal como se muestra en la misma, los electrodos 2504 y 2506 tienen una ubicación longitudinal común (es decir, se ubican adyacentes entre sí en horizontal) y se ubican de manera proximal en relación con el electrodo 2502. La figura 26 muestra un estimulador 2600 de mano a modo de ejemplo que comprende un cuerpo 2602 de estimulador y una sonda 2604 de estimulador que comprende una única punta 2606 de inserción nasal, en el que la punta de inserción nasal comprende electrodos espaciados tanto longitudinalmente a lo largo de la longitud de la punta como radialmente alrededor de la circunferencia de la punta. El electrodo 2610 se ubica de manera distal a los electrodos 2612 y 2614, que se espacian radialmente alrededor de la punta 2606 de inserción nasal y están separados por una nervadura 2616 vertical. Aunque cada electrodo en las figuras 25-26 se muestra como que comprende un hidrogel con el que entra en contacto un cable que comprende un resorte, debe apreciarse que los electrodos y los cables pueden tener otras configuraciones, tal como se describe en el presente documento.

Debe apreciarse que aunque los ejemplos descritos anteriormente comprenden uno, dos o tres electrodos en las puntas de inserción nasal, las puntas de inserción nasal pueden tener más electrodos (por ejemplo, cuatro, cinco, seis o más), que pueden espaciarse longitudinalmente a lo largo y/o radialmente alrededor de una punta de inserción nasal en cualquier disposición adecuada. En algunos casos, cada electrodo puede tener un cable independiente, mientras que en otros, uno o más electrodos pueden tener cables conectados eléctricamente (es decir, pueden tener el mismo potencial).

Adicional o alternativamente, algunas variaciones de los estimuladores de mano pueden comprender un contacto de retorno no ubicado en una punta de inserción nasal, que puede proporcionar una ruta de corriente alternativa o adicional. Por ejemplo, un estimulador de mano puede comprender un contacto de retorno ubicado en el elemento de base de una sonda de estimulador o en un cuerpo de estimulador. El contacto de retorno puede estar configurado para estar en contacto con diversas ubicaciones anatómicas, tales como pero sin limitarse a, una mano o un área de tejido cerca de la abertura de la fosa nasal, la columela, el surco nasolabial o el labio superior. Además, debe apreciarse que en las configuraciones descritas en el presente documento, los contactos de retorno pueden estar configurados en su lugar para suministrar corriente.

Por ejemplo, las figuras 27A-27B muestran ejemplos de estimuladores nasales de mano que comprenden cada uno una única punta y un contacto de retorno no ubicado en la punta de inserción nasal. Se muestran los estimuladores 2700 y 2740 nasales de mano que tienen, cada uno, contactos 2702 y 2742 de retorno ubicados en los cuerpos 2704 y 2744 de estimulador, respectivamente. Como tal, los contactos de retorno pueden estar configurados para estar en contacto con la mano de un usuario, mientras que los electrodos 2706 y 2746, 2748 activos están configurados para estar en contacto con la mucosa nasal. La figura 27C muestra un estimulador 2720 nasal que comprende dos puntas de inserción nasal que tienen, cada una, un electrodo, y que comprende un contacto 2722 de retorno ubicado en un cuerpo 2724 de estimulador. Tal como se muestra en las figuras 27A-27C, los estimuladores de mano que comprenden contactos de retorno ubicados en un cuerpo de estimulador pueden tener cualquier número adecuado de electrodos

ubicados en una punta de inserción nasal, tal como uno por punta (figuras 27A y 27C), dos (figura 27B), tres, cuatro, cinco, seis o más electrodos activos.

Los contactos de retorno en las figuras 27A-27C se muestran como que comprenden cada uno una banda alrededor de los cuerpos de estimulador, pero los contactos de retorno configurados para entrar en contacto con la mano de un usuario pueden tener cualquier forma adecuada. Por ejemplo, un contacto de retorno puede comprender una pluralidad de bandas que se cortan para adaptarse a diversas maneras en que un usuario podría sostener el estimulador, o una pluralidad de bandas o superficies al mismo potencial espaciadas alrededor del cuerpo de estimulador. Puede ser deseable que el área de superficie total del contacto de retorno sea lo suficientemente grande como para reducir la impedancia hasta un punto en el que la corriente pueda conducirse a través del contacto de retorno sin superar una tensión máxima. Un contacto de retorno puede comprender cualquier material adecuado, tal como pero sin limitarse a, uno o más materiales conductores, tales como metales (por ejemplo, acero inoxidable, titanio, tántalo, platino o platino-iridio, otras aleaciones de los mismos, o similares), cerámicas conductoras (por ejemplo, nitruro de titanio) o hidrogeles.

En otras variaciones, un contacto de retorno puede ubicarse en el elemento de base de una sonda de estimulador, cerca de la base de una punta de inserción nasal. Por ejemplo, las figuras 28A y 28B muestran estimuladores 2800 y 2820 nasales que tienen, cada uno, contactos 2802 y 2822 de retorno ubicados en las sondas 2806 y 2826 de estimulador, respectivamente, cerca del extremo proximal de las puntas 2804 y 2824 de inserción nasal. Los contactos 2802 y 2822 de retorno se muestran como que tienen una forma anular cerca del extremo proximal de las puntas de inserción nasal, de tal manera que los contactos de retorno están configurados para entrar en contacto con un área de tejido cerca de la abertura de la fosa nasal cuando la punta de inserción nasal se inserta en una cavidad nasal. Al tener un contacto de retorno ubicado cerca de la abertura de la fosa nasal, puede ser posible tener un flujo de corriente a través de una parte deseada del tabique mientras se tiene una única punta de inserción nasal (es decir, uno o más electrodos en un único lado del tabique), en oposición a al menos un electrodo en cada lado del tabique). Debe apreciarse que en otras variaciones, los contactos de retorno pueden tener otras formas adecuadas, tales como una pluralidad de bandas o puntos de contacto. Tal como se muestra en las figuras 28A-28B, los estimuladores de mano que comprenden contactos de retorno ubicados cerca de una base de una punta de inserción nasal pueden tener cualquier número adecuado de electrodos ubicados en la punta de inserción nasal, tal como uno por punta (figura 28A), dos (figura 28B), tres, cuatro, cinco, seis o más electrodos. Debe apreciarse que aunque las figuras 28A-28B muestran un contacto de retorno ubicado cerca del extremo proximal de una punta de inserción nasal de un estimulador que comprende una única punta de inserción nasal, los contactos de retorno también pueden situarse cerca del extremo proximal de una o ambas puntas de inserción nasal de un estimulador que comprende dos puntas de inserción nasal.

En aún otras variaciones, un contacto de retorno puede ubicarse en el elemento de base de una sonda de estimulador, lejos del extremo proximal de una punta de inserción nasal. Por ejemplo, las figuras 29A-29B muestran estimuladores de mano que comprenden una única punta de inserción nasal configurada para insertarse en una primera fosa nasal, y un contacto de retorno configurado para entrar en contacto con un área de tejido cerca de la abertura de una segunda fosa nasal, contra la piel y/o la mucosa nasal. La figura 29A representa un estimulador 2900 de mano que comprende una única sonda 2908 de estimulador. La sonda 2908 de estimulador comprende una única punta 2904 de inserción nasal que tiene un único electrodo 2906. El elemento 2912 de base de la sonda 2908 de estimulador comprende un contacto 2910 de retorno. El estimulador 2900 puede estar configurado de tal manera que cuando la punta 2904 de inserción nasal se inserta en una primera fosa nasal, el contacto 2910 de retorno está en contacto con un área de tejido cerca de la abertura de una segunda fosa nasal. La figura 29B muestra un estimulador 2950 de mano similar que comprende una sonda 2958 de estimulador que comprende una única punta 2954 de inserción nasal que comprende dos electrodos 2956 y 2962, y un elemento 2952 de base que comprende un contacto 2960 de retorno configurado para entrar en contacto con un área de tejido cerca de la abertura de una segunda fosa nasal.

En la variación mostrada en la figura 29B, los cables pueden tener diversas disposiciones, de tal manera que cada electrodo o contacto de retorno puede estar a un potencial diferente, o dos pueden estar al mismo potencial. Por ejemplo, los cables conectados a cada uno de los electrodos 2956, 2962 y el contacto 2960 de retorno pueden ser independientes en algunas variaciones, tal como se ilustra esquemáticamente en la figura 29C. En otras variaciones, uno de los dos electrodos 2956, 2962 puede tener un cable común con el contacto 2960 de retorno, tal como se ilustra esquemáticamente en la figura 29D, de tal manera que el electrodo y el contacto de retorno están al mismo potencial. En aún otras variaciones, los dos electrodos 2956, 2962 pueden tener un cable común, tal como se muestra en la figura 29E. Opcionalmente, puede ubicarse una resistencia entre un electrodo y el contacto de retorno, o entre los dos electrodos, lo que puede afectar a la distribución del suministro de corriente. Por ejemplo, la figura 29C muestra una resistencia 2964 ubicada entre el electrodo 2962 y el contacto 2960 de retorno. Estas diversas disposiciones pueden afectar al suministro espacial de corriente, tal como se describe con más detalle en el presente documento.

Control espacial

Los electrodos y los contactos de retorno descritos en el presente documento pueden permitir que el suministro de estímulo por parte de los estimuladores se controle espacialmente. Es decir, el direccionamiento de corriente puede lograrse conduciendo rutas particulares de corriente entre los electrodos o los contactos de retorno, y en algunos

casos, la(s) ruta(s) de flujo de corriente a través del tejido puede(n) cambiar a lo largo del tiempo para lograr formación de patrones espaciales. La corriente que se suministra por o a cada electrodo puede controlarse, en algunos casos, individualmente para lograr estos efectos. Por ejemplo, cada uno de los electrodos puede suministrar formas de onda iguales o diferentes, o ninguna, y el suministro de estímulo por cada uno de los electrodos puede variar a lo largo del tiempo. El direccionamiento de corriente puede permitir que se controlen tanto las rutas de corriente como la cantidad de corriente a lo largo de cada ruta. El direccionamiento de corriente puede permitir que áreas de tejido particulares se seleccionen como diana por los estímulos, y la formación de patrones espaciales puede afectar a la percepción del estímulo por parte de un sujeto y puede reducir la adaptación. La formación de patrones espaciales puede proporcionar activación neural a tejidos diversos a lo largo del tiempo (por ejemplo, a diferentes conjuntos de ramos nerviosos, tales como los del nervio etmoidal anterior dentro de la mucosa nasal). En algunos casos, por ejemplo, esto podría interpretarse como algo similar a un movimiento físico de un sistema que tiene una única ruta de corriente fija, lo que reduce de ese modo la necesidad de que un usuario mueva el electrodo dentro de la nariz para activar conjuntos diversos de fibras neurales.

En algunas variaciones, las dianas anatómicas a modo de ejemplo pueden incluir nervios, músculos, tejidos mucosos o submucosos (por ejemplo, mucosa o submucosa nasal o sinusal), células sensitivas en la piel lampiña y con vello, glándulas u otras estructuras de un paciente involucradas en el proceso de lagrimación o vasodilatación glandular que puedan estimularse eléctricamente. Por ejemplo, las estructuras anatómicas pueden incluir, pero sin limitarse a, una glándula lagrimal, una o más glándulas de Meibomio, conductos lagrimales, receptores cutáneos (mecanorreceptores, corpúsculos de Meissner, husos neurotendinosos, órganos de tendón de Golgi, corpúsculos de Ruffini, receptores de estiramiento, órganos terminales del corpúsculo de Ruffini, órganos terminales del corpúsculo de Pacini, receptores del folículo piloso, terminaciones nerviosas libres, termorreceptores, corpúsculos bulboides o de Krause, nociceptores), nervios, fibras y axones parasimpáticos, nervios, fibras y axones simpáticos, ramas lagrimales, el nervio lagrimal, nervios perivasculares de la arteria lagrimal y sus ramos, fibras nerviosas que inervan las glándulas de Meibomio, células mioepiteliales de la glándula lagrimal, células acinares de la glándula lagrimal, células ductales de la glándula lagrimal. En aún otra variación, la estructura anatómica es el nervio infratroclear. En otras variaciones, la estructura anatómica es un receptor cutáneo responsable de detectar cambios en la fuerza o la temperatura a lo largo del tiempo o un conjunto de receptores cutáneos en un área de la piel que informa sobre cambios en la fuerza aplicada a la piel directa o indirectamente por el movimiento del vello que crece en la piel, o los nervios que inervan los receptores cutáneos que informan sobre cambios en la fuerza aplicada a la piel o el vello en la piel, o cambios de temperatura en la piel, incluida la mucosa, la submucosa en la nariz o la conjuntiva en el ojo.

En algunos casos, puede ser deseable suministrar los estímulos eléctricos descritos en el presente documento a uno o más nervios que inervan el tejido de la glándula lagrimal. En otros, puede ser deseable suministrar los estímulos eléctricos descritos en el presente documento a la mucosa nasal. Esto puede provocar lagrimación al activar el reflejo nasolagrimal. En algunos casos, el área seleccionada como diana puede comprender tejido inervado por el ramo etmoidal anterior del nervio nasociliar. En otra variación, la estructura anatómica es el nervio etmoidal posterior. En algunos casos, el área seleccionada como diana de la mucosa nasal puede ser superior a la columela. En algunos casos, puede estar cerca del extremo inferior del hueso nasal (es decir, cerca de la superficie de contacto entre el hueso nasal y el cartilago lateral superior). Como tal, el estímulo puede suministrarse entre aproximadamente 20 mm y aproximadamente 35 mm en la cavidad nasal del paciente, en algunos casos a través de un electrodo de entre aproximadamente 25 mm y aproximadamente 35 mm en la cavidad nasal del paciente. En otros casos, el área seleccionada como diana puede ser la columela. Puede ser deseable que el estímulo se suministre en la parte anterior de la cavidad nasal, dentro de las fosas nasales y de manera anterior a los cornetes, y en algunos casos, en una ubicación anterior al cornete medio, o en una ubicación anterior al cornete inferior. El estímulo puede suministrarse al menos parcialmente a través del tejido del tabique o cerca del mismo y, en algunos casos, puede ser deseable dirigir el estímulo de tal manera que una parte se dirija hacia la parte frontal de la nariz. Esto puede permitir la activación selectiva de los nervios en la parte frontal del tabique (por ejemplo, el ramo oftálmico del nervio trigémino) mientras se minimiza la activación de los nervios hacia la parte posterior del tabique nasal, lo que puede reducir los efectos secundarios negativos que pueden producirse por la estimulación de nervios que inervan los dientes y que puede reducir la rinorrea. En algunos casos, también puede ser deseable dirigir el estímulo para reducir los efectos secundarios negativos que pueden producirse por la estimulación del área olfativa.

Una manera de lograr la estimulación de una o más de estas áreas diana puede ser el direccionamiento de corriente. Por ejemplo, puede dirigirse corriente para que fluya en una ruta de tal manera que se concentre en áreas en las que un nervio diana (por ejemplo, el nervio etmoidal anterior) se ubica (por ejemplo, determinadas partes del tabique) mientras se evitan áreas estimulantes que pueden provocar molestias, o sensaciones desagradables innecesarias (por ejemplo, partes del nervio trigémino que inervan los dientes). Al direccionar la corriente de esta manera, puede lograrse la activación preferente de nervios particulares con formas de onda que de otra manera no podrían lograr la activación preferente.

En dispositivos de estimulación de mano que comprenden una o más puntas de inserción nasal, por ejemplo, puede usarse direccionamiento de corriente para conducir la corriente entre electrodos en la misma punta y, adicional o alternativamente, en dispositivos que comprenden dos puntas de inserción nasal, entre electrodos en puntas diferentes. Tal como se describe en el presente documento, los dispositivos de estimulación de mano también pueden comprender uno o más contactos de retorno para proporcionar posibles rutas de corriente adicionales. El control

espacial puede permitir que se controlen tanto las rutas de corriente como la cantidad de corriente a lo largo de cada ruta, y puede permitir que éstas se cambien a lo largo del tiempo. Al controlar las rutas de corriente, pueden seleccionarse como diana áreas de tejido particulares. En algunas variaciones, puede usarse direccionamiento de corriente para ajustar la ubicación del suministro de estímulo a una región de tejido deseada sin tener que mover un estimulador implantado o insertado temporalmente.

En algunos casos, el direccionamiento de corriente puede lograrse al tener circuitos aislados con fuentes de corriente independientes para cada ruta, en los que cada uno es flotante sin una conexión a tierra común. En otros casos, el direccionamiento de corriente puede lograrse usando una única fuente de corriente basándose en los valores de impedancia de múltiples rutas. El direccionamiento de corriente también puede llevarse a cabo en algunos casos usando un multiplexor, que puede ubicarse dentro de un generador de forma de onda. En otros casos, puede llevarse a cabo usando selectividad de frecuencia, por ejemplo, conectando diferentes electrodos a bobinas de recepción que tienen diferentes frecuencias de resonancia, de tal manera que pequeños cambios en las frecuencias del controlador pueden permitir el suministro selectivo de estímulo por los electrodos.

Como un ejemplo de control espacial, la figura 30A representa un estimulador 3000 ilustrativo que comprende dos puntas 3002 y 3004 de inserción nasal, cada una de las cuales comprende dos electrodos 3006, 3008 y 3010, 3012, respectivamente. Puede usarse direccionamiento de corriente para conducir la corriente a través de diversas rutas entre los cuatro electrodos, incluso entre las dos puntas de inserción nasal, entre electrodos en la misma punta de inserción nasal, o ambos, lo que puede provocar la estimulación de diferentes dianas anatómicas.

Las figuras 30B-30E muestran variaciones de cómo puede dirigirse la corriente entre los electrodos. En algunas variaciones, la corriente puede dirigirse para que fluya desde uno o más electrodos en la punta 3002 hasta uno o más electrodos en la punta 3004. Por ejemplo, en la figura 30B, la corriente se suministra por el electrodo 3006, mientras que el electrodo 3008 no suministra ninguna corriente. La corriente del electrodo 3006 se dirige hacia los electrodos 3010 y 3012, que funcionan como electrodos de retorno, de tal manera que una parte (por ejemplo, el 50%) de la corriente fluye desde el electrodo 3006 hasta el electrodo 3010, y una parte (por ejemplo, el 50%) de la corriente fluye desde el electrodo 3006 hasta el 3012. En la figura 30C, también se conduce corriente desde una punta de inserción nasal hasta la otra, pero en esta configuración, ambos electrodos 3006 y 3008 suministran corriente, y los electrodos 3010 y 3012 actúan como electrodos de retorno, de tal manera que una parte (por ejemplo, el 50%) de la corriente total fluye desde el electrodo 3006 hasta el 3010, y una parte (por ejemplo, el 50%) de la corriente total fluye desde el electrodo 3008 hasta el 3012. En la figura 30D, se conduce corriente desde una punta de inserción nasal hasta la otra, y ambos electrodos 3006 y 3008 suministran corriente, y ambos electrodos 3010 y 3012 actúan como electrodos de retorno. Sin embargo, en contraste con el ejemplo de la figura 30C, una parte (por ejemplo, el 50%) de la corriente total fluye desde el electrodo 3006 hasta el 3012, y una parte (por ejemplo, el 50%) de la corriente total fluye desde el electrodo 3008 hasta el 3010. Debe apreciarse que la no es necesario dividir equitativamente la corriente entre las rutas en estos ejemplos, y que puede dirigirse más corriente a través de una de las dos rutas.

Mientras que en los ejemplos de las figuras 30B-30D la corriente se conduce desde un electrodo en la primera punta 3002 hasta un electrodo en la segunda punta 3004, en otras variaciones, la corriente puede dirigirse entre electrodos en la misma punta. Por ejemplo, en la figura 30E, la corriente se suministra por el electrodo 3006, y el electrodo 3008 en la misma punta y el electrodo 3010 en la otra punta actúan como electrodos de retorno. Es decir, una parte (por ejemplo, el 80%) de la corriente puede desplazarse desde el electrodo 3006 en la primera punta 3002 hasta el electrodo 3010 en la segunda punta 3004, mientras que la parte restante (por ejemplo, el 20%) puede desplazarse desde el electrodo 3006 hasta el electrodo 3008, ambos ubicados en la primera punta 3002. En cada disposición ilustrada en las figuras 30B-30E, el direccionamiento de corriente descrito puede lograrse, por ejemplo, al tener circuitos aislados con fuentes de corriente independientes para cada ruta, en los que cada uno es flotante sin una conexión a tierra común. Cada configuración de direccionamiento de corriente en las figuras 30B-30E puede dar como resultado que se estimulen diferentes dianas anatómicas cerca y dentro del tabique.

También puede direccionarse corriente entre uno o más electrodos ubicados en una punta de inserción nasal y uno o más contactos de retorno. Volviendo al estimulador nasal de mano de las figuras 29A-29B, cada una de las configuraciones eléctricas de las figuras 29C-29E puede dar como resultado una configuración espacial diferente de suministro de corriente y, por tanto, la diana anatómica estimulada. Por ejemplo, la figura 29C muestra una resistencia 2964 ubicada entre el electrodo 2962 y el contacto 2960 de retorno. En esta configuración, si el electrodo 2956 suministra corriente, la presencia de la resistencia 2964 da como resultado que se conduzca menos corriente desde el electrodo 2956 hasta el electrodo 2962 y se conduzca más corriente desde el electrodo 2956 hasta el contacto 2960 de retorno, en comparación con una configuración sin la resistencia 2964. Como resultado, cuando la punta 2954 de inserción nasal se inserta en una fosa nasal, de modo que los electrodos 2956 y 2962 están en contacto con la mucosa nasal, puede conducirse más corriente a través del tabique, en comparación con una configuración sin la resistencia 2964. En algunas variaciones, la resistencia puede ser variable. Puede ser controlable por un uso, de modo que el usuario pueda ajustar el efecto de estimulación.

Como otro ejemplo, la figura 31 ilustra el direccionamiento de corriente a través de múltiples rutas usando un estimulador 3150 de mano que comprende una punta 3152 de inserción nasal que comprende los electrodos 3154 y 3156 primero y segundo, así como un contacto 3160 de retorno configurado para estar en contacto con la mano de un

usuario mientras los electrodos primero y segundo están en contacto con la mucosa nasal de un usuario. Tal como se ilustra, la corriente puede direccionarse de tal manera que una parte (por ejemplo, el 70%) se desplaza desde el electrodo 3156 hasta el electrodo 3154 en la punta 3152 de inserción nasal, ilustrado por la flecha 3162, mientras que una parte (por ejemplo, el 30%) se desplaza desde el electrodo 3156 hasta el contacto 3160 de retorno en el cuerpo 3158 de estimulador, ilustrado por la flecha 3164. Como resultado, puede haber una mayor densidad de corriente y, por tanto, una mayor disminución de tensión, en el área de un nervio diana (por ejemplo, el nervio etmoidal anterior), mientras que pasaría una menor densidad de corriente a través de otras áreas. Debe apreciarse que las flechas 3162, 3164 y las otras flechas que representan las rutas de corriente en el presente documento no pretenden ilustrar la ruta física exacta de la corriente a través del tejido, sino más bien el origen y el retorno de la corriente con respecto al dispositivo. La ruta real de la corriente a través del tejido a medida que se desplaza desde el origen hasta el retorno dependerá de la forma y las propiedades del tejido.

Las rutas a través de las cuales se direcciona la corriente pueden cambiarse a lo largo del tiempo para formar patrones espaciales del suministro de estímulo. Es decir, por ejemplo, durante un primer periodo de tiempo, la corriente puede conducirse a través de un primer conjunto de ruta(s), y durante un segundo periodo de tiempo, la corriente puede conducirse a través de un segundo conjunto de ruta(s). Esto puede generar la sensación de un estímulo móvil, lo que puede reducir la adaptación del paciente al estímulo. Por ejemplo, el estimulador 3000 nasal de mano puede estar configurado para realizar ciclos, ya sea de manera predeterminada, aleatoriamente o bajo el control del usuario, a través de los patrones de direccionamiento de corriente mostrados en las figuras 30B-30E.

Como otro ejemplo, las figuras 32A-32B muestran un estimulador 3200 que comprende una primera punta 3202 de inserción nasal y una segunda punta 3204 de inserción nasal. La primera punta 3202 de inserción nasal comprende un primer electrodo 3206 y un segundo electrodo 3208, mientras que la segunda punta 3204 de inserción nasal comprende un único electrodo 3210. El estimulador 3200 puede tener una primera configuración (ilustrada en la figura 32A) en la que fluye corriente desde el electrodo 3206 en la primera punta 3202 de inserción nasal hasta el electrodo 3210 en la segunda punta 3204 de inserción nasal, y una segunda configuración (ilustrada en la figura 32B) en la que fluye corriente desde el electrodo 3208 en la primera punta 3202 de inserción nasal hasta el electrodo 3210 en la segunda punta 3204 de inserción nasal. Para conmutar entre las configuraciones primera y segunda, el estimulador 3200 puede comprender un conmutador 3222, ilustrado esquemáticamente en la figura 32C, que permite la selección de la salida 3224, lo que da como resultado el suministro de corriente desde el electrodo 3206, o la selección de la salida 3226, lo que da como resultado el suministro de corriente desde el electrodo 3208. La variación mostrada en la figura 32C también muestra dos generadores 3212 y 3214 de señales, comentados con más detalle a continuación, pero debe apreciarse que el estimulador puede comprender menos o más generadores de señales. Por ejemplo, la figura 32D muestra una ilustración esquemática de una parte de una configuración alternativa de conjunto de circuitos para el estimulador que comprende un único generador 3252 de señales, cuya salida puede dirigirse a través de los conmutadores 3258 y 3250 selectores del multiplexor 3260 hasta la primera salida 3254 o la segunda salida 3256. La salida 3254 puede llegar a un primer electrodo (por ejemplo, el electrodo 3206), y la salida 3256 puede llegar a un segundo electrodo (por ejemplo, el electrodo 3208).

Al conmutar entre el suministro de corriente para que provenga de diferentes electrodos, la ruta de corriente puede cambiarse a lo largo del tiempo, lo que puede permitir la estimulación de diferentes áreas de tejido a lo largo del tiempo. Esto puede reducir a su vez la adaptación y/o puede permitir que se seleccionen como diana áreas anatómicas particulares. En algunos casos, puede ser conveniente seleccionar como diana temporalmente áreas particulares. Por ejemplo, la activación parcial periódica de CN-V2 puede reducir la sensación de necesidad de estornudar que podría percibirse de otro modo durante la estimulación del nervio etmoidal anterior.

De manera similar, la figura 33 muestra una vista en corte transversal que deja ver el interior del estimulador 2300 de las figuras 23A-23B. Tal como se muestra en la figura 33, el estimulador 2300 puede estar configurado de tal manera que pueda direccionarse corriente a través de diversas rutas. Por ejemplo, la corriente que fluye desde el electrodo 2312 en la primera punta de inserción nasal puede conducirse hasta el electrodo 2316 en la segunda punta de inserción nasal a través de la ruta 3202; hasta el electrodo 2314 en la segunda punta de inserción nasal a través de la ruta 3206; o hasta el electrodo 2310 en la primera punta de inserción nasal a través de la ruta 3204.

En algunas variaciones, la corriente puede direccionarse secuencialmente a través de las diversas rutas. Este tipo de formación de patrones espaciales puede lograrse en estimuladores que comprenden una única fuente de corriente usada para conducir a través de dos o más electrodos en comparación con una conexión a tierra común. Esto puede implementarse usando, por ejemplo, un multiplexor. La corriente también puede direccionarse simultáneamente a través de las diversas rutas. Este tipo de direccionamiento de corriente puede lograrse en estimuladores que comprenden una pluralidad de fuentes de corriente independientes o flotantes eléctricamente. En estas variaciones, también puede usarse un multiplexor para controlar qué electrodos reciben corriente desde cada fuente.

Aunque las figuras comentadas anteriormente muestran la aplicación de direccionamiento de corriente a un estimulador nasal de mano, debe apreciarse que el direccionamiento de corriente puede aplicarse con el uso de otros dispositivos, tales como estimuladores implantables (por ejemplo, estimuladores implantados en regiones oculares o nasales) descritos en el presente documento. La capacidad de seleccionar como diana áreas de tejido particulares sin mover los puntos de contacto de electrodo puede ser particularmente útil en el caso de estimuladores implantables

que tienen una posición fija con relación al tejido.

5 Cuando los estimuladores están configurados para la formación de patrones espaciales del suministro de estímulo, la formación de patrones espaciales puede tener cualquier parámetro adecuado. Por ejemplo, el suministro de corriente puede conmutarse entre dos o más rutas a una frecuencia predeterminada, tal como aproximadamente cada 0,5 segundos, 1 segundo, 2 segundos, 5 segundos, 10 segundos o más. En otras variaciones, un usuario puede ser capaz de conmutar entre dos o más rutas usando una interfaz de usuario, tal como una interfaz de usuario descrita en el presente documento. En aún otras variaciones, la ruta puede seleccionarla un médico clínico para un paciente individual. Por ejemplo, cuando el estimulador es un estimulador implantable, un médico clínico puede ser capaz de seleccionar una ruta después de la implantación, de modo que el tejido estimulado pueda personalizarse después de la implantación sin tener que ajustar el sitio de implantación.

Formas de onda

15 Las formas de onda de estimulación eléctrica suministradas por los estimuladores descritos en el presente documento pueden personalizarse para regímenes de tratamiento específicos y/o pacientes específicos. En variaciones de estimuladores configurados para suministrar corriente a través de dos o más rutas, pueden suministrarse diferentes formas de onda a través de cada ruta, y la forma de onda suministrada a través de cada ruta puede cambiarse a lo largo del tiempo. Volviendo a la figura 32C, un estimulador puede comprender un primer generador 3212 de señales configurado para generar una primera forma de onda, y un segundo generador 3214 de señales configurado para generar una segunda forma de onda. Un multiplexor 3230 puede tener las líneas 3218 y 3220 de selección primera y segunda correspondientes. En combinación con el conmutador 3222, descrito anteriormente, el multiplexor 3230 puede permitir que la forma de onda de cualquiera de los generadores de señales se suministre a cualquiera de los electrodos de la punta 3202 de inserción nasal, o al retorno 3228. Aunque la figura 32C sólo muestra dos generadores de señales y dos salidas, debe apreciarse que puede usarse una configuración similar para cualquier número de generadores de señales y salidas. La forma de onda generada por cada generador de señales puede tener cualquier parámetro adecuado, y puede ser cualquiera de las formas de onda descritas con más detalle en el presente documento.

30 Tal como se describe con más detalle en el presente documento, cuando se emplea formación de patrones temporales de formas de onda de estimulación eléctrica, pueden modularse parámetros de forma de onda tales como la forma, la frecuencia, la amplitud y el ancho de pulso. La frecuencia, el ancho de pulso y/o la amplitud de la forma de onda pueden modularse de manera lineal, de manera exponencial, tal como un diente de sierra, una forma sinusoidal, etc., o pueden modularse aleatoriamente. La estimulación también puede interrumpirse como parte de la formación de patrones temporales. Es decir, la estimulación puede estar en una condición de encendido/apagado (*on/off*), por ejemplo, con duraciones de 1 segundo encendido/1 segundo apagado, 5 segundos encendido/5 segundos apagado, etc. También puede usarse modulación de la forma de la forma de onda (por ejemplo, rectangular frente a triangular frente a exponencial) en un modo rítmico o no determinista, no rítmico. Por tanto, pueden lograrse numerosas variaciones en la formación de patrones temporales de forma de onda. Debe entenderse que las combinaciones de estos cambios de parámetros a lo largo del tiempo de manera repetitiva también pueden considerarse formación de patrones temporales. En algunos casos, puede emplearse la formación de patrones temporales aleatorios. La formación de patrones temporales puede ayudar a impedir la habituación del paciente a la estimulación aplicada (es decir, puede ayudar a impedir que la respuesta del paciente a la estimulación disminuya durante la estimulación).

45 En algunos casos, puede ser deseable configurar la forma de onda de estimulación para minimizar los efectos secundarios. En algunos casos, puede ser deseable fomentar la estimulación de nervios de mayor diámetro (por ejemplo, fibras aferentes del nervio trigémino), lo que puede fomentar un efecto terapéutico, mientras que se reduce la estimulación de nervios más pequeños (por ejemplo, fibras a-delta, fibras c, fibras simpáticas y parasimpáticas), lo que puede dar como resultado dolor, molestias o producción de mucosidad. En general, para anchos de pulso más pequeños, el umbral de activación para nervios de mayor diámetro puede ser menor que el umbral de activación para las fibras nerviosas más pequeñas. A la inversa, para anchos de pulso más grandes, el umbral de activación para nervios de mayor diámetro puede ser mayor que el umbral de activación para las fibras nerviosas más pequeñas. Por consiguiente, en algunos casos, puede ser deseable seleccionar un ancho de pulso que actúe preferiblemente en los nervios de mayor diámetro. En algunas variaciones, el ancho de pulso puede ser de entre 50 μ s y aproximadamente 1200 μ s. Como otro ejemplo, determinadas formas de onda pueden minimizar la activación de los ramos del nervio trigémino (por ejemplo, CN V2) que se desplazan hasta los dientes. Estos pueden incluir formas de onda que oscilan desde 30 μ s hasta 300 μ s en ancho de pulso, de 10 Hz a 150 Hz en frecuencia y de 0,1 mA a 5 mA en amplitud.

60 La estimulación puede suministrarse periódicamente a intervalos regulares o irregulares. Pueden suministrarse periódicamente ráfagas de estimulación a intervalos regulares o irregulares. La amplitud de estimulación, el ancho de pulso o la frecuencia pueden modificarse durante el transcurso de la estimulación. Por ejemplo, la amplitud de estimulación puede variar en rampa desde una baja amplitud hasta una mayor amplitud durante un periodo de tiempo. En otras variaciones, la amplitud de estimulación puede variar en rampa desde una alta amplitud hasta una menor amplitud a lo largo de un periodo de tiempo. El ancho de pulso de estimulación también puede variar en rampa desde un bajo ancho de pulso hasta un mayor ancho de pulso durante un periodo de tiempo. El ancho de pulso de estimulación puede variar en rampa desde un alto ancho de pulso hasta un menor ancho de pulso a lo largo de un

periodo de tiempo. El periodo de rampa puede ser de entre 1 segundo y 15 minutos. Alternativamente, el periodo de rampa puede ser de entre 5 segundos y 30 segundos.

5 Las formas de onda de estimulación con patrón descritas en el presente documento pueden usarse para aumentar la comodidad del paciente y/o pueden usarse para mejorar la eficacia de la estimulación, y por tanto, a continuación se describen parámetros de forma de onda que pueden usarse solos o en combinación para aumentar la comodidad y/o eficacia.

10 Debe apreciarse que las formas de onda descritas en el presente documento pueden suministrarse a través de una configuración multipolar, tal como bipolar, tripolar, cuadripolar o polar de orden superior o una configuración monopolar con retorno distal. Las formas de onda pueden ser formas de onda sinusoidales, cuasi-sinusoidales, de onda cuadrada, de diente de sierra, en rampa o triangulares, versiones truncadas de las mismas (por ejemplo, en las que la forma de onda se estabiliza cuando se alcanza una determinada amplitud), o similares, tal como se describe en más detalle en el presente documento.

15 *Forma*

En algunos casos, la forma de la forma de onda o la modulación de la misma pueden afectar a la comodidad y/o la eficacia de la estimulación. Cuando el estimulador (dispositivo de electrodo) está configurado para crear una forma de onda eléctrica basada en pulsos, los pulsos pueden ser cualquier pulso adecuado (por ejemplo, un pulso cuadrado, un pulso de tipo semiverseno, o similar). Los pulsos suministrados por estas formas de onda pueden ser bifásicos, monofásicos alternos, monofásicos, o similares. Cuando un pulso es bifásico, el pulso puede incluir un par de partes monofásicas que tienen polaridades opuestas (por ejemplo, una primera fase y una fase de equilibrio de carga que tiene una polaridad opuesta a la primera fase). Cada fase del pulso bifásico puede estar o bien controlada por tensión o bien controlada por corriente. En algunas variaciones, tanto la primera fase como la fase de equilibrio de carga del pulso bifásico pueden estar controladas por corriente. En otras variaciones, tanto la primera fase como la fase de equilibrio de carga del pulso bifásico pueden estar controladas por tensión. En todavía otras variaciones, la primera fase del pulso bifásico puede estar controlada por corriente, y la segunda fase del pulso bifásico puede estar controlada por tensión, o viceversa. En algunos casos, una combinación de estimulación bilateral controlada por corriente y equilibrio de carga controlado por tensión puede permitir la estimulación unilateral, y modificar la forma de la forma de onda, puede permitir conmutar entre áreas de estimulación, por ejemplo, entre las fosas nasales cuando los electrodos están ubicados en cada fosa nasal, tal como se describe en el presente documento.

35 En algunas variaciones en las que la forma de onda comprende un pulso bifásico, puede ser deseable configurar el pulso bifásico para que esté equilibrado en cuanto a carga, de modo que la carga neta suministrada por el pulso bifásico sea aproximadamente cero. En algunas variaciones, un pulso bifásico puede ser simétrico, de tal manera que la primera fase y la fase de equilibrio de carga tienen el mismo ancho y amplitud de pulso. Tener un pulso bifásico simétrico puede permitir que se suministre el mismo tipo de estímulo, por ejemplo, a cada cavidad nasal. Los pulsos de una primera fase pueden estimular un primer lado de la nariz (mientras se proporciona una fase de equilibrio de carga a un segundo lado de la nariz), mientras que los pulsos de la fase opuesta pueden estimular el segundo lado de la nariz (mientras se proporciona una fase de equilibrio de carga al primer lado de la nariz).

45 En otras variaciones en las que la forma de onda comprende un pulso bifásico, un pulso bifásico puede ser asimétrico, en el que la amplitud y/o el ancho de pulso del primer pulso pueden diferir del de la fase de equilibrio de carga. Incluso si el pulso bifásico es asimétrico, el pulso bifásico puede estar equilibrado en cuanto a carga. Por ejemplo, el pulso catódico puede tener una menor amplitud pero una duración más larga que el pulso anódico, o el pulso catódico puede tener una mayor amplitud pero una duración más corta que el pulso anódico. En ambos casos, la inyección de carga (amplitud multiplicada por la duración) puede ser igual para cada pulso, de tal manera que la carga neta suministrada por el pulso bifásico es aproximadamente cero.

50 La forma de la forma de onda puede cambiarse para activar preferentemente el tejido cerca de un electrodo. Por ejemplo, las figuras 5A-5C ilustran formas de onda a modo de ejemplo configuradas para activar preferentemente tejido cerca de uno de dos electrodos, y en las que la activación preferente puede moverse de cerca de un electrodo a otro a lo largo del tiempo. En variaciones en las que el estimulador es un estimulador de mano configurado para tener un electrodo en cada fosa nasal, por ejemplo, esta activación preferente puede permitir la activación preferente de tejido en una de las dos fosas nasales, que puede cambiar a lo largo del tiempo. Por ejemplo, la figura 5A muestra una variación de una forma 518 de onda equilibrada en cuanto a carga bifásica en la que las relaciones de aspecto (amplitud:duración) de los pulsos cambian a lo largo del tiempo. Se muestra una forma de onda que tiene un primer patrón en el que un pulso catódico inicial tiene una mayor amplitud y una duración más corta en comparación con el siguiente pulso anódico. Este patrón se encuentra en los periodos de tiempo indicados por 510 y 514. La forma de onda tiene un segundo patrón en el que el pulso catódico inicial tiene una amplitud menor y una duración más larga en comparación con el siguiente pulso anódico. Este patrón se encuentra en los periodos de tiempo indicados por 512 y 516. Debe apreciarse que cada periodo de tiempo puede tener cualquier duración adecuada y, por tanto, comprender cualquier número adecuado de pulsos. Como un ejemplo, cada periodo de tiempo puede durar aproximadamente 1 segundo. En otros ejemplos, cada periodo de tiempo puede durar menos de 1 segundo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 segundos, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 segundos, de aproximadamente 10 a

aproximadamente 20 segundos o más.

En algunas variaciones, la forma de onda puede hacer una transición entre dos relaciones de aspecto de modo brusco. En otras variaciones, la transición puede ser gradual, en la que la relación de aspecto del pulso catódico puede aumentar a lo largo del tiempo y luego disminuir a lo largo del tiempo, mientras que la relación de aspecto del pulso anódico puede disminuir a lo largo del tiempo y luego aumentar a lo largo del tiempo. La figura 5B muestra un ejemplo de una forma 520 de onda que realiza una transición gradual entre relaciones de aspecto. Estos aumentos y disminuciones pueden tener cualquier forma adecuada, tales como aumentos y disminuciones lineales o aumentos y disminuciones sinusoidales. En otras variaciones, la transición puede tener forma de diente de sierra, en la que la relación de aspecto del pulso catódico aumenta gradualmente a lo largo del tiempo, mientras que la relación de aspecto del pulso anódico disminuye gradualmente a lo largo del tiempo, y luego la relación de aspecto del pulso catódico disminuye bruscamente mientras la relación de aspecto del pulso anódico aumenta bruscamente.

En algunas variaciones, la polaridad se alterna entre un patrón en el que el pulso catódico es el primero y un patrón en el que el pulso anódico es el primero. Por ejemplo, la figura 5C muestra una versión ilustrativa de dicha forma 522 de onda de estimulación. Tal como se muestra en la misma, los periodos de tiempo indicados por 502 y 506 pueden tener un pulso catódico y luego un pulso anódico, mientras que los periodos de tiempo indicados por 504 y 508 pueden tener un pulso anódico y luego un pulso catódico. Debe apreciarse que cada periodo de tiempo puede tener cualquier duración adecuada. Como un ejemplo, cada periodo de tiempo puede durar aproximadamente 1 segundo. En otros ejemplos, cada periodo de tiempo puede durar menos de 1 segundo, aproximadamente 1-5 segundos, aproximadamente 5-10 segundos, aproximadamente 10-20 segundos o más. En algunas variaciones, cada periodo de tiempo puede durar un único par de pulsos, de tal manera que la forma de onda de estimulación comprende un patrón repetitivo de dos pulsos anódicos y dos pulsos catódicos.

Aunque los patrones que tienen relaciones de aspecto de amplitud:duración variables, pueden tener una inyección de carga uniforme, pueden activar preferentemente el tejido cerca de uno de los dos electrodos. Es decir, cuando el pulso catódico inicial tiene una mayor amplitud y una duración más corta que el pulso anódico, la forma de onda puede activar preferentemente el tejido cerca de un electrodo catódico; cuando el pulso catódico inicial tiene una amplitud menor y una duración más larga que el pulso anódico, la forma de onda puede activar preferentemente el tejido cerca de un electrodo anódico. Cambiar las relaciones de aspecto y cambiar las polaridades tal como se describe en el presente documento puede aumentar la respuesta de lagrimación y/o cambiar a composición de las lágrimas que resultan de la estimulación. Esto puede deberse a que la conmutación de polaridad conduce a la adición no lineal de los estímulos según lo percibe el sistema nervioso central, así como a que la conmutación de polaridad reduce la adaptación del paciente a los estímulos. Además, algunos estimuladores descritos en el presente documento pueden estar configurados de modo que un usuario pueda cambiar las relaciones de aspecto de una forma de onda bifásica para cambiar la ubicación o el alcance de la activación preferente, tal como mediante el uso de una interfaz de usuario. Para algunos pacientes, ajustar la relación de aspecto puede dar como resultado una percepción de una forma de onda más simétrica y/o un efecto de tratamiento más simétricamente bilateral. En algunos casos, puede ser deseable tener un efecto de tratamiento bilateral asimétrico o un efecto de tratamiento unilateral, por ejemplo, en un paciente que tiene una sequedad ocular más intensa en un ojo que en el otro. En estos casos, un paciente puede usar una interfaz de usuario para ajustar la relación de aspecto para lograr el efecto asimétrico deseado.

Frecuencia

Para tratar la sequedad ocular o producir una respuesta de lagrimación estimulando el tejido, los estimuladores descritos en el presente documento pueden estar configurados para generar una o más formas de onda a frecuencias adecuadas para estimular el tejido seleccionado como diana (por ejemplo, un nervio). La frecuencia puede afectar a la comodidad y/o eficacia de la estimulación. Generalmente, la frecuencia es preferiblemente de entre aproximadamente 0,1 Hz y aproximadamente 200 Hz. En algunas de estas variaciones, la frecuencia es preferiblemente de entre aproximadamente 10 Hz y aproximadamente 200 Hz. En algunas de estas variaciones, la frecuencia es preferiblemente de entre aproximadamente 30 Hz y aproximadamente 150 Hz. En otras de estas variaciones, la frecuencia es preferiblemente de entre aproximadamente 50 Hz y aproximadamente 80 Hz. En otras de estas variaciones, la frecuencia es preferiblemente de entre aproximadamente 30 Hz y aproximadamente 60 Hz. En algunas variaciones, la frecuencia puede ser de aproximadamente 1,5 Hz, aproximadamente 10,25 Hz, aproximadamente 70 Hz, aproximadamente 150 Hz, aproximadamente 25 Hz, aproximadamente 27,5 Hz, aproximadamente 30 Hz, aproximadamente 32,5 Hz, aproximadamente 35 Hz, aproximadamente 37,5 Hz, aproximadamente 40 Hz, aproximadamente 42,5 Hz, aproximadamente 45 Hz, aproximadamente 47,5 Hz, aproximadamente 50 Hz, aproximadamente 52,5 Hz, aproximadamente 55 Hz, aproximadamente 57,5 Hz, aproximadamente 60 Hz, aproximadamente 62,5 Hz o aproximadamente 65 Hz. En algunas variaciones, las altas frecuencias, tales como aquellas entre aproximadamente 145 Hz y aproximadamente 155 Hz, pueden ser demasiado altas para que cada pulso estimule/active los tejidos diana. Como resultado, el paciente puede interpretar que la estimulación tiene un elemento de aleatoriedad, lo que puede ayudar a su vez a reducir la habituación del paciente. Las frecuencias descritas en el presente documento pueden ser adecuadas para estimular el tejido seleccionado como diana para iniciar un circuito reflejo que active la glándula lagrimal para producir lágrimas, y/o adecuado para excitar directamente fibras eferentes que inervan la glándula lagrimal. En algunos casos, la frecuencia puede elegirse para la activación preferente de determinadas dianas anatómicas, tal como se describe en el presente documento.

Amplitud

5 Para tratar la sequedad ocular o producir por lo demás una respuesta de lagrimación estimulando el tejido, los
 10 estimuladores descritos en el presente documento pueden estar configurados para suministrar una corriente adecuada
 para estimular el tejido seleccionado como diana (por ejemplo, un nervio). La máxima amplitud o modulación de la
 misma puede afectar a la comodidad y/o eficacia de la estimulación. Cuando el estímulo comprende un pulso bifásico
 y la primera fase del pulso bifásico está controlada por corriente, la primera fase puede tener preferiblemente una
 15 amplitud de entre aproximadamente 1,0 mA y aproximadamente 10 mA. Las amplitudes dentro de estos intervalos
 pueden ser lo suficientemente altas como para estimular el tejido seleccionado como diana, pero lo suficientemente
 bajas como para evitar cualquier calentamiento significativo del tejido, ablación de tejido, o similares. En algunas
 variaciones, la amplitud puede ser de entre aproximadamente 1,0 mA y aproximadamente 5,0 mA. En otras
 variaciones, la primera fase puede tener una amplitud de aproximadamente 0,1 mA, aproximadamente 0,2 mA,
 20 aproximadamente 0,3 mA, aproximadamente 0,4 mA, aproximadamente 0,5 mA, aproximadamente 0,6 mA,
 aproximadamente 0,7 mA, aproximadamente 0,8 mA, aproximadamente 0,9 mA o aproximadamente 1,0 mA. En
 algunas variaciones, la amplitud puede ser variable. Por ejemplo, la amplitud puede variar entre aproximadamente
 1,3 mA y aproximadamente 1,5 mA, entre aproximadamente 2,2 mA y aproximadamente 2,5 mA, entre
 aproximadamente 3,2 mA y aproximadamente 3,7 mA, entre aproximadamente 4,3 mA y aproximadamente 5,0 mA.
 Cuando la primera fase de un pulso bifásico está controlada por tensión, la primera fase puede tener preferiblemente
 una amplitud entre aproximadamente 10 mV y aproximadamente 100 V.

25 Cuando un estimulador está configurado para suministrar una forma de onda basada en pulsos, en algunas
 variaciones, la amplitud de los pulsos puede ser constante a lo largo del tiempo. En otras variaciones, la amplitud de
 los pulsos puede variar a lo largo del tiempo. Esto puede reducir la adaptación del paciente. En algunas variaciones,
 la amplitud de los pulsos puede aumentar (de manera lineal, de manera exponencial, etc.) desde un valor mínimo
 hasta un valor máximo, disminuir hasta el valor mínimo y repetirse según sea necesario. En algunas variaciones, la
 30 amplitud de los pulsos puede variar según un perfil sinusoidal. En otra variación, tal como se ilustra en la figura 6A, la
 amplitud puede aumentar periódicamente desde una amplitud basal (A) hasta una mayor amplitud (B) para un único
 pulso. En aún otra variación, tal como se ilustra en las figuras 6B-6C, la amplitud de los pulsos puede seguir un patrón
 que aumenta y disminuye periódicamente entre dos amplitudes menores (A, B), y aumenta periódicamente hasta una
 mayor amplitud (C) para un único pulso (figura 6B) o para una pluralidad de pulsos (por ejemplo, dos pulsos) (figura
 35 6C). En aún otra variación, tal como se ilustra en la figura 6D, un pulso (o pulsos) de mayor amplitud puede estar
 precedido por una breve pausa (es decir, sin suministro de corriente). Cada uno de estos tipos de modulación de
 amplitud puede implementarse solo o en combinación con cualquier otro tipo de modulación de amplitud, y puede
 reducir la adaptación del paciente.

40 En algunas variaciones en las que la amplitud varía a lo largo del tiempo, la amplitud puede variar a una frecuencia
 adecuada para reducir la adaptación del paciente o aumentar la comodidad del paciente, tal como entre
 aproximadamente 0,1 Hz y aproximadamente 5 Hz, entre aproximadamente 1 Hz y aproximadamente 5 Hz, entre
 aproximadamente 1 Hz y 2 Hz, entre aproximadamente 2 Hz y 3 Hz, entre aproximadamente 3 Hz y 4 Hz, o
 aproximadamente 4 Hz y aproximadamente 5 Hz. En alguna variación, la amplitud puede variar a una frecuencia de
 45 aproximadamente 1,0 Hz, aproximadamente 1,1 Hz, aproximadamente 1,2 Hz, aproximadamente 1,3 Hz,
 aproximadamente 1,4 Hz, aproximadamente 1,5 Hz, aproximadamente 1,6 Hz, aproximadamente 1,7 Hz,
 aproximadamente 1,8 Hz, aproximadamente 1,9 Hz, aproximadamente 2,0 Hz, aproximadamente 2,1 Hz,
 aproximadamente 2,2 Hz, aproximadamente 2,3 Hz, aproximadamente 2,4 Hz, aproximadamente 2,5 Hz,
 aproximadamente 2,6 Hz, aproximadamente 2,7 Hz, aproximadamente 2,8 Hz, aproximadamente 2,9 Hz,
 aproximadamente 3,0 Hz, aproximadamente 3,1 Hz, aproximadamente 3,2 Hz, aproximadamente 3,3 Hz,
 aproximadamente 3,4 Hz, aproximadamente 3,5 Hz, aproximadamente 3,6 Hz, aproximadamente 3,7 Hz,
 50 aproximadamente 3,8 Hz, aproximadamente 3,9 Hz o aproximadamente 4,0 Hz. En otras variaciones, la forma de
 onda de estimulación puede ser una señal de alta frecuencia modulada (por ejemplo, sinusoidal), que puede modularse
 a una frecuencia de batido de los intervalos descritos anteriormente. En tales variaciones, la frecuencia de portadora
 puede ser de entre aproximadamente 100 Hz y aproximadamente 100 kHz.

Ancho de pulso

55 Para tratar la sequedad ocular o producir una respuesta de lagrimación estimulando el tejido, los estimuladores
 descritos en el presente documento pueden estar configurados para suministrar una forma de onda en la que la primera
 fase puede tener preferiblemente un ancho de pulso de entre aproximadamente 1 μ s y aproximadamente 10 ms. En
 algunas de estas variaciones, el ancho de pulso puede ser de entre aproximadamente 10 μ s y aproximadamente
 60 100 μ s. En otras variaciones, el ancho de pulso puede ser de entre aproximadamente 100 μ s y aproximadamente 1
 ms. En aún otras variaciones, el ancho de pulso puede ser de entre aproximadamente 0 μ s y aproximadamente 300 μ s.
 En aún otras variaciones, el ancho de pulso puede ser de entre aproximadamente 0 μ s y 500 μ s. Tal como se describió
 anteriormente, puede ser deseable seleccionar un ancho de pulso que actúe preferiblemente en nervios de mayor
 diámetro. En algunas variaciones, el ancho de pulso puede ser de entre 50 μ s y aproximadamente 1200 μ s. Como
 65 otro ejemplo, los anchos de pulso de 30 μ s a 300 μ s pueden minimizar la activación de los ramos del nervio trigémino

(por ejemplo, CN V2) que se desplazan hasta los dientes.

En algunas variaciones, la amplitud de los pulsos puede ser constante a lo largo del tiempo. En otras variaciones, el ancho de pulso puede variar a lo largo del tiempo. La modulación del ancho de pulso a lo largo del tiempo puede aumentar la eficacia y/o la comodidad de la estimulación. En algunas variaciones, el ancho de pulso puede aumentar (de manera lineal, de manera exponencial, etc.) desde un valor mínimo hasta un valor máximo, disminuir hasta el valor mínimo y repetirse según sea necesario. En algunas variaciones, el ancho de pulso puede variar según un perfil sinusoidal. En otra variación, tal como se ilustra en la figura 7A, el ancho de pulso puede aumentar periódicamente desde un ancho de pulso basal (A) hasta un ancho de pulso más largo (B) para un único pulso. En aún otra variación, tal como se ilustra en las figuras 7B-7C, el ancho de pulso puede seguir un patrón que aumenta y disminuye periódicamente entre dos anchos de pulso más cortos (A, B), y alargarse periódicamente a un ancho de pulso más largo (C) para un único pulso (figura 7B) o para una pluralidad de pulsos (por ejemplo, dos pulsos) (figura 7C). En aún otra variación, tal como se ilustra en la figura 7D, un pulso (o pulsos) de ancho de pulso más largo puede estar precedido por una breve pausa (es decir, sin suministro de corriente). Cada uno de estos tipos de modulación de ancho de pulso puede implementarse solo o en combinación con cualquier otro tipo de modulación de ancho de pulso. En cualquier forma de modulación de ancho de pulso, el ancho de pulso puede variar a cualquier frecuencia adecuada. En algunas variaciones, el ancho de pulso puede variar a aproximadamente 0,1 Hz, aproximadamente 0,2 Hz, aproximadamente 0,3 Hz, aproximadamente 0,4 Hz, aproximadamente 0,5 Hz, aproximadamente 0,6 Hz, aproximadamente 0,7 Hz, aproximadamente 0,8 Hz, aproximadamente 0,9 Hz, aproximadamente 1 Hz, aproximadamente 1,1 Hz, aproximadamente 1,2 Hz, aproximadamente 1,3 Hz, aproximadamente 1,4 Hz o aproximadamente 1,5 Hz. En algunas variaciones, puede ser deseable la modulación del ancho de pulso a una frecuencia de entre aproximadamente 0,5 Hz y 1 Hz para aumentar la comodidad del paciente durante la estimulación.

En algunas variaciones, el aumento y la disminución del ancho de pulso pueden definirse mediante una función implementada por el estimulador. Por ejemplo, el ancho de pulso puede definirse mediante una función tal que el ancho de pulso varíe de manera exponencial. En una variación, la función que define el ancho de pulso puede comprender dos fases: una primera fase durante la cual el ancho de pulso del pulso inicial aumenta a lo largo del tiempo, y una segunda fase durante la cual el ancho de pulso del pulso inicial disminuye a lo largo del tiempo. Durante la primera fase, el ancho de pulso del pulso inicial se acerca al ancho de pulso máximo según una función exponencial, donde a tiempo t , $PW\{t\}$ se define mediante la ecuación

$$PW\{t\} = (PW_{\max} - PW_{\min}) (1 - e^{-t/\tau})$$

donde PW_{\max} es el ancho de pulso máximo permitido, PW_{\min} es el ancho de pulso mínimo permitido, y τ es una constante de tiempo.

Una vez que ha transcurrido una cantidad de tiempo predeterminada (un múltiplo de la constante de tiempo τ), la modulación de ancho de pulso puede entrar en la segunda fase. Durante la segunda fase, el ancho de pulso del pulso inicial disminuye de manera exponencial desde su valor máximo hasta un valor mínimo siguiendo la ecuación exponencial

$$PW\{t\} = (PW_{\max} - PW_{\min}) (e^{-t/\tau})$$

Después de que haya transcurrido una cantidad de tiempo predeterminada (un múltiplo de constante de tiempo τ), la modulación de ancho de pulso puede volver a entrar en la primera fase y el ciclo puede repetirse. El ancho de pulso del pulso secundario (equilibrio de carga) aumenta y disminuye por consiguiente para retener el equilibrio completo de carga. PW_{\max} , PW_{\min} , y τ pueden tener cualquier valor adecuado para lograr los anchos de pulso descritos en el presente documento, pero en un ejemplo la forma de onda puede tener PW_{\max} de 300 μ s, PW_{\min} de 0 μ s y τ de 1/5 μ s. En otras variaciones, por ejemplo, PW_{\max} , puede ser de aproximadamente 100 μ s, aproximadamente 200 μ s, aproximadamente 300 μ s, aproximadamente 400 μ s o aproximadamente 500 μ s; PW_{\min} puede ser de aproximadamente 0 μ s, aproximadamente 10 μ s, aproximadamente 50 μ s o aproximadamente 100 μ s; y τ puede ser de aproximadamente 1/3 μ s, aproximadamente 1/4 μ s, aproximadamente 1/5 μ s o aproximadamente 1/6 μ s. Una función a modo de ejemplo que define anchos de pulso que aumentan y disminuyen de manera exponencial se muestra en la figura 8.

Periodos de encendido/apagado

En algunos casos, las formas de onda descritas en el presente documento pueden suministrarse de modo continuo, mientras que en otros casos, las formas de onda pueden suministrarse de modo no continuo teniendo periodos de encendido y periodos de apagado, lo que puede reducir la adaptación del paciente. Las duraciones de encendido/apagado a modo de ejemplo incluyen, entre otras, 1 segundo encendido/1 segundo apagado, 1 segundo encendido/2 segundos apagado, 2 segundos encendido/1 segundo apagado, 5 segundos encendido/5 segundos apagado, 0,2 segundos encendido/0,8 segundos apagado, menos de 1 segundo encendido/menos de 10 segundos apagado.

Formas de onda a modo de ejemplo

5 Debe apreciarse que cualquiera de los parámetros de forma de onda y las variaciones en los parámetros anteriores pueden combinarse para generar una forma de onda con patrón tal como se describe en el presente documento, y estas formas de onda pueden suministrarse por cualquiera de los estimuladores descritos en el presente documento. Por ejemplo, en variaciones en las que la forma de onda comprende un pulso bifásico, el pulso bifásico puede tener cualquier frecuencia, ancho de pulso y amplitud adecuados. La amplitud de estimulación, el ancho de pulso y la frecuencia pueden ser iguales de un pulso a otro, o pueden variar a lo largo del tiempo, tal como se describe con más detalle en el presente documento. Las combinaciones de estos parámetros pueden aumentar la eficacia y/o la comodidad de la estimulación, y en algunos casos, la eficacia y/o la comodidad pueden diferir según el paciente individual, tal como se describe con más detalle en el presente documento. Los parámetros de forma de onda a modo de ejemplo clasificados por tipo de dispositivo se enumeran a continuación en la tabla 1.

15 Tabla 1. Parámetros de forma de onda a modo de ejemplo

Tipo de dispositivo	Parámetros de forma de onda				
	Diana de estimulación	Encendido/apagado	Frecuencia (Hz)	Ancho de pulso (PW, <i>pulse width</i>)	Amplitud (mA)
Estimulador ocular (implantable)	Nervios orbitarios (aférentes y eférentes)	Encendido constante	30	Fijo desde 50 μ s hasta 1200 μ s	De 0,1 a 10
		1 s encendido/ 1 s apagado	30		
		5 s encendido/ 5 s apagado	30		
		1 s encendido/ 1 s apagado	70		
		1 s encendido/ 1 s apagado	155		
		Encendido constante	Modulada desde 30 hasta 70 en modo triangular		
		Encendido constante	30	Triangular modulado desde 50 μ s hasta PW máx. a 0,5 Hz	
		Encendido constante	30	Triangular modulado desde 50 μ s hasta PW máx. a 1 Hz	
		Encendido constante	70	Triangular modulado desde 50 μ s hasta PW máx. a 0,5 Hz	
Estimulador nasal (de mano o implantable)	Nervios nasales internos y externos. (por ejemplo, nervio etmoidal anterior)	Encendido constante	30	De 0 μ s a 300 μ s	De 0,1 a 10
		Encendido constante	50		
		Encendido constante	80		
		Encendido constante	150		
		1 s encendido/ 1 s apagado	30		
		1 s encendido/ 1 s apagado	50		

		1 s encendido/ 1 s apagado	80		
		Encendido constante	30		
		1 s encendido/ 1 s apagado	70		

En las variaciones en las que una forma de onda es una forma de onda pulsada monofásica alterna, cada pulso suministrado por el estimulador puede tener una única fase, y los pulsos sucesivos pueden tener polaridades alternas. En general, los pulsos monofásicos alternos se suministran en pares a una frecuencia dada (tal como una o más de las frecuencias mencionadas anteriormente, tal como entre 30 Hz y 80 Hz), y pueden tener un intervalo entre pulsos entre los pulsos primero y segundo del par (por ejemplo, aproximadamente 100 μ s, entre 50 μ s y 150 μ s o similar). Cada pulso puede estar controlado por corriente o por tensión, y no es necesario que los pulsos consecutivos estén controlados ambos por corriente o ambos por tensión. En algunas variaciones en las que la forma de onda del pulso está equilibrada en cuanto a carga, la forma de onda puede comprender una fase de equilibrio de carga pasiva después del suministro de un par de pulsos monofásicos, lo que puede permitir que la forma de onda compense las diferencias de carga entre los pulsos.

Cuando se sitúa un estimulador configurado para suministrar una forma de onda de estimulación eléctrica para colocar un electrodo a cada lado del tabique nasal, los pulsos monofásicos alternos pueden fomentar la estimulación bilateral del tejido nasal. Los pulsos de una primera fase pueden estimular un primer lado de la nariz (mientras se proporciona una fase de equilibrio de carga a un segundo lado de la nariz), mientras que pulsos de fase opuesta pueden estimular el segundo lado de la nariz (mientras se proporciona una fase de equilibrio de carga al primer lado de la nariz), ya que los nervios pueden responder de manera diferente a los pulsos anódicos y catódicos. El intervalo entre pulsos puede dar tiempo para que la estimulación proporcionada por un pulso de primera fase active/polarice los nervios diana antes de invertirse por un pulso de fase opuesta.

Pueden suministrarse estímulos que comprenden las formas de onda descritas en el presente documento a estas dianas anatómicas usando estimuladores tales como los descritos en el presente documento según los regímenes de tratamiento descritos en la solicitud de patente estadounidense n.º 13/441.806, que se incorporó previamente como referencia en su totalidad, y en la solicitud de patente estadounidense n.º 14/256.915, que se incorporó previamente como referencia en su totalidad.

Formas de onda optimizadas para el paciente

La experimentación de los inventores ha encontrado que, en algunos casos, la lagrimación provocada por la estimulación puede aumentarse mediante la identificación de una o más formas de onda optimizadas para el paciente para un paciente en particular, en las que las formas de onda optimizadas para el paciente pueden comprender combinaciones de los parámetros de forma de onda descritos en el presente documento. Como tal, es deseable un método para la identificación de formas de onda optimizadas para el paciente. La experimentación de los inventores también ha encontrado que la parestesia detectada está fuertemente asociada con la lagrimación y, por tanto, las percepciones de parestesia por parte del paciente pueden usarse en la identificación de formas de onda optimizadas para el paciente. En la figura 9 se ilustra un método a modo de ejemplo para obtener formas de onda optimizadas para el paciente en un paciente que tiene un microestimulador implantado en una región ocular. Puede ser deseable realizar este método para cada individuo para aumentar la eficacia de la estimulación (por ejemplo, para aumentar la lagrimación). La(s) forma(s) de onda de estimulación y/o el direccionamiento de corriente también pueden estar configurados para optimizar determinados indicadores clínicos de eficacia, incluyendo pero sin limitarse a niveles de factores de crecimiento y/u osmolaridad.

Tal como se muestra en la misma, puede evaluarse una forma de onda para determinar si es una forma de onda optimizada para el paciente mediante el suministro de un estímulo eléctrico que comprende la forma de onda al paciente usando un estimulador descrito en el presente documento. El método puede comprender en primer lugar suministrar una forma de onda a la menor amplitud y/o ancho de pulso y pedirle al paciente realimentación sobre la sensación a medida que aumenta la amplitud y/o el ancho de pulso. El método puede comprender entonces evaluar si el paciente siente alguna sensación durante el suministro del estímulo eléctrico. En caso negativo, puede seleccionarse una forma de onda diferente (por ejemplo, que tiene una combinación diferente de parámetros, tales como frecuencia, amplitud, ancho de pulso, periodo de encendido/apagado, o la modulación temporal de estos parámetros). El método puede comprender además asegurarse de que el paciente no experimente molestias. Si el paciente experimenta molestias, el método puede reiniciarse con una nueva forma de onda, o la amplitud y/o el ancho de pulso pueden reducirse para aliviar las molestias. De manera similar, el método puede comprender asegurarse de que la sensación durante la aplicación de la forma de onda sea cómoda para el paciente. La amplitud y/o el ancho de pulso pueden ajustarse para lograr la comodidad del paciente. La comodidad puede evaluarse con los ojos del paciente tanto abiertos como cerrados.

Una forma de onda puede designarse como una forma de onda optimizada para el paciente si el paciente percibe la forma de onda como la forma de onda más cómoda y/o eficaz que sintió ese día; y/o si el paciente siente que sus ojos se humedecen; y/o si el paciente percibe parestesia, más particularmente, si se perciben tanto un cosquilleo como una vibración como móviles en el párpado. Si el paciente percibe un cosquilleo en el párpado pero no vibración, la amplitud y/o el ancho de pulso pueden ajustarse para lograr una mayor percepción de cosquilleo y/o vibración. Si el paciente percibe una vibración pero no cosquilleo, la amplitud y/o el ancho de pulso pueden ajustarse para lograr una mayor sensación de movimiento de la vibración (por ejemplo, entre el párpado y la ceja). También puede ser deseable que un paciente sienta una sensación (por ejemplo, cosquilleo o vibración) después de que finalice el suministro del estímulo. En cada caso de una forma de onda optimizada para el paciente identificada, puede someterse a prueba una menor amplitud y/o ancho de pulso para determinar si puede lograrse la misma sensación usando una menor amplitud y/o ancho de pulso. En variaciones de estimuladores configurados para permitir el control espacial de rutas de corriente, la optimización para el paciente también puede comprender someter a prueba diferentes rutas de corriente o combinaciones de ruta de corriente.

Mientras que el método en la figura 9 se describe con respecto a un paciente que tiene un estimulador implantable ubicado en una región ocular, debe apreciarse que puede usarse un método similar para identificar una o más formas de onda optimizadas para el paciente para un estimulador implantable en otra región (por ejemplo, una región nasal) o para un estimulador de mano. Una vez que se identifica una forma de onda o formas de onda optimizadas para el paciente, un estimulador puede estar configurado para suministrar la(s) forma(s) de onda. En algunas variaciones, puede usarse un dispositivo externo para configurar el estimulador para suministrar la(s) forma(s) de onda identificada(s). En las variaciones en las que el sistema comprende un controlador para su uso con un estimulador implantable que tiene un circuito de estimulación pasiva, puede usarse un controlador configurado para generar una señal de salida que da como resultado la(s) forma(s) de onda de estimulación identificada(s).

Dispositivos que tienen una pluralidad de formas de onda

Algunas variaciones de los estimuladores descritos en el presente documento pueden estar configuradas con una pluralidad de formas de onda, de tal manera que un médico clínico y/o paciente puede seleccionar una forma de onda deseada de la pluralidad de formas de onda disponibles. Por ejemplo, el estimulador puede incluir una pluralidad de formas de onda de estimulación guardadas en un chip. Por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más de 10 formas de onda de estimulación pueden guardarse en un chip. En una variación, se guardan de dos a diez formas de onda de estimulación en un chip. En otras variaciones, pueden guardarse de dos a ocho formas de onda de estimulación, o de tres a cinco formas de onda de estimulación en el chip del dispositivo. En algunas variaciones, un médico clínico puede preseleccionar un conjunto preferido de formas de onda que se guardarán en un estimulador basándose en las pruebas iniciales de una variedad de formas de onda de estimulación para un paciente en particular, tal como a través del método descrito anteriormente. Puede ser útil que las formas de onda de estimulación guardadas sean aquellas que provocan una fuerte parestesia en el paciente, porque la experimentación de los inventores ha encontrado que la parestesia detectada está más fuertemente asociada con la lagrimación, tal como se describe en el presente documento. En otras variaciones, un estimulador puede estar preconfigurado con una pluralidad de formas de onda de estimulación que no son exclusivas para un paciente individual.

En algunas variaciones, para cada estimulación proporcionada durante el día, puede seleccionarse de manera aleatoria una forma de onda diferente de la pluralidad guardada de formas de onda. Al seleccionar de manera aleatoria una forma de onda diferente cada vez, puede reducirse el riesgo de que el paciente desarrolle tolerancia a cualquier patrón de estimulación particular. En otra implementación, puede usarse un multiplexor para proporcionar diferentes combinaciones de formas de onda guardadas internamente para formar una forma de onda "casi no repetitiva" cuando se combinan fragmentos de diferentes formas de onda repetitivas. Al multiplexar diferentes formas de onda en una forma de onda combinada, potencialmente puede limitarse adicionalmente la habituación a la forma de onda. Para estimuladores que tienen una pluralidad de posibles rutas de corriente, pueden suministrarse formas de onda iguales o diferentes a través de cada ruta.

En algunas variaciones, un paciente puede elegir selectivamente entre la pluralidad de formas de onda de estimulación guardadas en el estimulador, por ejemplo, usando una interfaz de usuario tal como una interfaz de usuario tal como se describe en el presente documento. En las variaciones que tienen una interfaz de usuario de ese tipo, la interfaz de usuario puede comprender uno o más mecanismos operativos, que pueden permitir que el usuario (es decir, el paciente) controle la forma de onda de estimulación. Por ejemplo, la interfaz de usuario puede comprender una o más estructuras, tales como pero sin limitarse a, un botón, control deslizante, palanca, panel táctil, perilla o parte deformable/apretable de la carcasa, lo que puede permitir que el usuario cambie la forma de onda de estimulación.

Las diferentes formas de onda pueden estar configuradas de tal manera que un paciente pueda percibir las como que abarcan un intervalo de intensidades. En las variaciones en las que el estimulador está configurado para suministrar formas de onda con diferentes formas, un paciente puede cambiar el tejido que se estimula preferentemente por la forma de onda tal como se describe en el presente documento seleccionando una forma de onda que tenga una forma diferente (por ejemplo, conmutar de una forma de onda que tiene un pulso catódico primero a una forma de onda que tiene un pulso anódico primero). En algunas variaciones, cuando un paciente enciende el estimulador durante un segundo periodo de tratamiento o posterior, el estimulador puede encenderse inicialmente con una forma de onda

seleccionada previamente por el paciente (por ejemplo, la forma de onda usada durante la sesión de tratamiento anterior, la forma de onda usada más habitualmente durante una pluralidad de sesiones de tratamiento, etc.).

5 Por ejemplo, en el caso de que se emplee un estimulador nasal de mano, después de que el usuario haya puesto una parte del estimulador en contacto con el tejido nasal, el usuario puede aumentar la intensidad percibida del estímulo cambiando entre la pluralidad de formas de onda de estimulación. Puede ser deseable que el paciente aumente la intensidad del estímulo hasta que el estímulo provoque la parestesia preferida (por ejemplo, hormigueo, cosquilleo, pinchazos) sin provocar molestias. Como tal, el paciente puede autodeterminar la intensidad de estimulación adecuada y autoajustar el estímulo a una forma de onda eficaz para lograr el resultado deseado (por ejemplo, producción de
10 lágrimas). Puede ser deseable que el usuario aumente lentamente la intensidad del estímulo para minimizar las molestias. Algunos pacientes pueden preferir que su nivel de sensación cambie con el transcurso del tiempo. Es posible que quieran comenzar con una sensación fuerte, seguida de una sensación débil. Es posible que prefieran comenzar con una sensación débil (por ejemplo, cosquilleo leve) seguida de una sensación temporal más fuerte (por ejemplo, molestias leves durante un tiempo muy corto). Algunos pacientes pueden reducir la sensación de necesidad de estornudar durante la estimulación si se varían las sensaciones fuertes y débiles.
15

En un ejemplo particular, un estimulador puede estar configurado para suministrar una pluralidad de formas de onda diferentes, cada una de las cuales tiene una combinación de una o más de modulación de forma, modulación de amplitud máxima, modulación de ancho de pulso y modulación de frecuencia, tal como se describe en el presente documento.
20

Una o más de las formas de onda pueden tener una forma de pulso que se modula a lo largo del tiempo. En una variación ilustrada en la figura 10, la forma del pulso puede alternarse entre cuatro periodos. El primer periodo puede comprender una forma de onda controlada por corriente bifásica con fases simétricas. El segundo periodo puede comprender una primera fase controlada por corriente, seguida de una segunda fase controlada por tensión. Esto puede ayudar a estimular preferentemente una ubicación más cercana a un electrodo. La primera fase puede tener una corriente originada por un primer electrodo y que tiene como sumidero un segundo electrodo, mientras que la segunda fase puede tener una corriente originada por el segundo electrodo y que tiene como sumidero el primer electrodo. El tercer periodo puede comprender una forma de onda controlada por corriente bifásica con fases simétricas (es decir, el tercer periodo puede ser igual al primer periodo). El cuarto periodo puede comprender una primera fase controlada por corriente, seguida de una segunda fase controlada por tensión. La primera fase puede tener una corriente originada por el segundo electrodo y que tiene como sumidero el primer electrodo, mientras que la segunda fase puede tener una corriente originada por el primer electrodo y que tiene como sumidero el segundo electrodo. En cada periodo, los pulsos pueden estar equilibrados en cuanto a carga. La forma del pulso puede modularse a cualquier frecuencia adecuada, tal como aproximadamente 0,1 Hz.
25
30
35

Una o más de las formas de onda pueden tener un ancho de pulso que se modula a lo largo del tiempo. En una variación, el ancho de pulso de las fases controladas por corriente puede modularse desde 0 μ s hasta 300 μ s. La modulación puede seguir una función exponencial que describe el aumento y la disminución del ancho de pulso a lo largo del tiempo, tal como se ilustra en la figura 11 y tal como se describe con más detalle con respecto a la figura 8.
40

Una o más de las formas de onda pueden tener una amplitud máxima que se modula a lo largo del tiempo. La modulación de amplitud de las fases controladas por corriente puede aproximarse a una forma triangular, una forma rectangular o cualquier otra forma adecuada. Se ilustran modulaciones de amplitud a modo de ejemplo a diversas frecuencias en las figuras 12A-12E, que muestran modulaciones de amplitud que tienen una forma rectangular (figura 12B) y modulaciones de amplitud que se aproximan a formas triangulares (12C-12E). La amplitud máxima puede modularse a cualquier frecuencia adecuada, tal como entre aproximadamente 0,5 Hz y aproximadamente 3 Hz. Debe apreciarse que en algunas otras variaciones, la amplitud máxima puede ser constante, tal como se muestra en la figura 12A.
45
50

Las figuras 13A-13E representan formas 1310, 1320, 1330, 1340 y 1350 de onda a modo de ejemplo, respectivamente, en las que uno o más de estos parámetros se modulan a lo largo del tiempo, en las que cada tipo de modulación es independiente y simultáneo a los otros tipos de modulación. Los recuadros 1302, 1304 y 1306 en la figura 13E resaltan la modulación de forma, ancho de pulso y amplitud máxima, respectivamente. En algunas variaciones (por ejemplo, las de las figuras 13B-13E), las tres de forma, ancho de pulso y amplitud máxima se modulan a lo largo del tiempo, pero debe apreciarse que en otras variaciones de la forma de onda (por ejemplo, la de la figura 13A), pueden modularse sólo uno o dos de estos parámetros a lo largo del tiempo.
55

Las cinco formas de onda de las figuras 13A-13E pueden estar disponibles en el estimulador (por ejemplo, el estimulador 400 descrito anteriormente con respecto a las figuras 4A-4C, o el microestimulador 200 descrito anteriormente con respecto a las figuras 2A-2C), y el estimulador puede estar configurado de tal manera que el paciente puede usar una interfaz de usuario (por ejemplo, una interfaz que comprende dos botones) para seleccionar entre las cinco formas de onda diferentes. En algunas variaciones del dispositivo, cuando el dispositivo se usa durante un periodo de tratamiento, se apaga y vuelve a encenderse durante un periodo de tratamiento adicional, el dispositivo puede encenderse automáticamente en la última configuración de estimulación usada.
60
65

5 La configuración 1, ilustrada en la figura 13A, puede tener una frecuencia de estimulación de 30 Hz; una amplitud de corriente de estimulación mínima de 0,7 mA, una amplitud de corriente de estimulación máxima de 0,7 mA y, por tanto, ninguna variación en la amplitud de corriente de estimulación máxima (tal como se muestra en la figura 12A); un ancho de pulso mínimo de 0 μ s; un ancho de pulso máximo de 300 μ s; una frecuencia de modulación de ancho de pulso de 1 Hz (ascendente y descendente según una función exponencial, tal como se muestra en la figura 11); una inyección de carga mínima por fase (con un ancho de pulso de 0 μ s) de 0 μ C; una inyección de carga máxima por fase (a 0,7 mA y 300 μ s) de 0,21 μ C; y una forma de pulso que se modula tal como se describió anteriormente con respecto a la figura 10.

10 La configuración 2, ilustrada en la figura 13B, puede tener una frecuencia de estimulación de 37,5 Hz; una amplitud de corriente de estimulación mínima de 1,33 mA, una amplitud de corriente de estimulación máxima de 1,5 mA, una variación en la amplitud de corriente de estimulación máxima de 0,17 mA y una frecuencia de modulación de amplitud de 2,1 Hz (tal como se muestra en la figura 12B); un ancho de pulso mínimo de 0 μ s; un ancho de pulso máximo de 300 μ s; una frecuencia de modulación de ancho de pulso de 1 Hz (ascendente y descendente según una función exponencial, tal como se muestra en la figura 11); una inyección de carga mínima por fase (con un ancho de pulso de 0 μ s) de 0 μ C; una inyección de carga máxima por fase (a 1,5 mA y 300 μ s) de 0,45 μ C; y una forma de pulso que se modula tal como se describió anteriormente con respecto a la figura 10.

20 La configuración 3, ilustrada en la figura 13C, puede tener una frecuencia de estimulación de 45 Hz; una amplitud de corriente de estimulación mínima de 2,17 mA, una amplitud de corriente de estimulación máxima de 2,5 mA, una variación en la amplitud de corriente de estimulación máxima de 0,33 mA y una frecuencia de modulación de amplitud de 2,6 Hz (tal como se muestra en la figura 12C); un ancho de pulso mínimo de 0 μ s; un ancho de pulso máximo de 300 μ s; una frecuencia de modulación de ancho de pulso de 1 Hz (ascendente y descendente según una función exponencial, tal como se muestra en la figura 11); una inyección de carga mínima por fase (con un ancho de pulso de 0 μ s) de 0 μ C; una inyección de carga máxima por fase (a 2,5 mA y 300 μ s) de 0,75 μ C; y una forma de pulso que se modula tal como se describió anteriormente con respecto a la figura 10.

30 La configuración 4, ilustrada en la figura 13D, puede tener una frecuencia de estimulación de 52,5 Hz; una amplitud de corriente de estimulación mínima de 3,2 mA, una amplitud de corriente de estimulación máxima de 3,7 mA, una variación en la amplitud de corriente de estimulación máxima de 0,5 mA y una frecuencia de modulación de amplitud de 2,8 Hz (tal como se muestra en la figura 12D); un ancho de pulso mínimo de 0 μ s; un ancho de pulso máximo de 300 μ s; una frecuencia de modulación de ancho de pulso de 1 Hz (ascendente y descendente según una función exponencial, tal como se muestra en la figura 11); una inyección de carga mínima por fase (con un ancho de pulso de 0 μ s) de 0 μ C; una inyección de carga máxima por fase (a 3,7 mA y 300 μ s) de 1,11 μ C; y una forma de pulso que se modula tal como se describió anteriormente con respecto a la figura 10.

40 La configuración 5, ilustrada en la figura 13E, puede tener una frecuencia de estimulación de 60 Hz; una amplitud de corriente de estimulación mínima de 4,3 mA, una amplitud de corriente de estimulación máxima de 5,0 mA, una variación en la amplitud de corriente de estimulación máxima de 0,67 mA y una frecuencia de modulación de amplitud de 2,5 Hz (tal como se muestra en la figura 12E); un ancho de pulso mínimo de 0 μ s; un ancho de pulso máximo de 300 μ s; una frecuencia de modulación de ancho de pulso de 1 Hz (ascendente y descendente según una función exponencial, tal como se muestra en la figura 11); una inyección de carga mínima por fase (con un ancho de pulso de 0 μ s) de 0 μ C; una inyección de carga máxima por fase (a 5,0 mA y 300 μ s) de 1,5 μ C; y una forma de pulso que se modula tal como se describió anteriormente con respecto a la figura 10.

45 A través de formas de onda con patrón que tienen estas combinaciones de parámetros, puede proporcionarse un gran espacio de parámetros en un único dispositivo con una interfaz de usuario simple y un número limitado de configuraciones. Esto puede aumentar la capacidad de un único dispositivo que tiene un número limitado de formas de onda preestablecidas para suministrar una forma de onda que sea tan eficaz o casi tan eficaz para un paciente individual como una forma de onda en la que los parámetros se ajustan individualmente para cada paciente. La invención está definida por la reivindicación 1. Se definen realizaciones preferidas por las reivindicaciones dependientes.

55 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente los patrones de estimulación eléctrica y sus efectos tal como se divulgan en el presente documento, y no deben interpretarse de ninguna manera como limitativos de su alcance.

60 *Ejemplo 1: Estimulación usando un implante lagrimal*

Se sometieron a prueba pacientes que tenían microestimuladores implantados en una región ocular, con estimulación sin patrón de 30 Hz (control) y con patrones de encendido/apagado (1 segundo encendido/1 segundo apagado, 2 segundos encendido/2 segundos apagado, y 5 segundos encendido/5 segundos apagado) a diferentes frecuencias (30 Hz, 70 Hz y 155 Hz). Los microestimuladores implantados tenían las características mostradas en las figuras 2A-2C y descritas en el presente documento.

La percepción por parte del paciente del estímulo difería entre el control de forma de onda sin patrón de 30 Hz y las formas de onda con patrón temporal. Específicamente, mientras que 3 pacientes que recibieron la forma de onda sin patrón de 30 Hz sintieron que su percepción de la forma de onda se desvanecía durante el periodo de estimulación, cuando recibieron formas de onda con patrón temporal, ningún paciente notificó que se desvanecía su percepción de la forma de onda a lo largo del periodo de estimulación. Cuando el estímulo era una forma de onda de encendido/apagado durante 1 segundo de 30 Hz ("patrón 1"), 3 pacientes percibieron la forma de onda como continua, mientras que 15 percibieron la forma de onda como intermitente. Cuando el estímulo era una forma de onda de encendido/apagado durante 5 segundos de 30 Hz ("patrón 2"), todos los pacientes percibieron la forma de onda como intermitente. Cuando el estímulo era una forma de onda de encendido/apagado durante 1 segundo de 70 Hz ("patrón 3"), 2 pacientes percibieron la forma de onda como continua y 10 percibieron la forma de onda como intermitente. Los pacientes informaron que percibían el patrón 3 como "más fuerte", "más rápido" y "más intenso" que las otras formas de onda. Cuando el estímulo era una forma de onda de encendido/apagado durante 1 segundo de 155 Hz ("patrón 4"), el que los pacientes percibiesen la forma de onda como continua o intermitente dependía de la amplitud, y las percepciones cualitativas variaban, incluidos los informes de la forma de onda como "más débil", "fuerte" o un "pellizco".

Además, los pacientes informaron sobre un cambio en la calidad y/o ubicación de la parestesia. La figura 14A representa el área 1402 de parestesia que se siente con estimulación usando la forma de onda sin patrón de 30 Hz. Con las formas de onda con patrón temporal, los pacientes sintieron el movimiento de la parestesia (en forma de vibración y/o cosquilleo), tal como se muestra en la figura 14B (la vibración y/o el hormigueo se movía a lo largo de su párpado en las direcciones de las flechas 1404). Algunos pacientes sintieron vibración presente de manera continua en un área 1408 y presente de manera continua o sensación o cosquilleo que aparece y reaparece parcialmente en otras áreas 1406, tal como se muestra en la figura 14C. Otros pacientes experimentaron un aumento del área afectada con parestesia con formas de onda con patrón temporal, tal como se muestra en la figura 14D como el área 1410 que se extiende a lo largo de una o ambas cejas y/o a lo largo o en la nariz.

Las percepciones de los pacientes después del cese de la estimulación también diferían entre la forma de onda sin patrón de 30 Hz y las formas de onda con patrón temporal. Mientras que los pacientes no percibieron parestesias después del cese del control, los pacientes informaron que percibían parestesias en forma de sensación de hormigueo después del cese de los patrones 1, 3 y 4.

Las puntuaciones de Schirmer aumentaron con formas de onda con patrón temporal en comparación con el control de forma de onda sin patrón de 30 Hz. Con el patrón 1, una tercera parte de los pacientes tenían puntuaciones de Schirmer que aumentaron en un 50%. Con el patrón 3, tres cuartas partes de los pacientes tuvieron puntuaciones de Schirmer que aumentaron en un 50-100%. Con el patrón 4, tres octavas partes de los pacientes tuvieron puntuaciones de Schirmer que aumentaron en un 100% o más.

Algunas de las formas de onda con patrón también proporcionaron ventajas adicionales. Por ejemplo, el patrón 1 usó menos energía que el control mientras que se redujo la adaptación del paciente; y el patrón 4 permitió tanto la estimulación nerviosa como el bloqueo.

Ejemplo 2: Estimulación usando un implante lagrimal (2)

En pacientes que tenían un microestimulador implantado en una región ocular, el uso de formas de onda con patrón generó un aumento de la lagrimación medida mediante la prueba de Schirmer en comparación con la lagrimación basal (control 1 = sin estimulación eléctrica) y en comparación con la estimulación de 30 Hz (sin patrón) (control 2). Los microestimuladores implantados tenían las características mostradas en las figuras 2A-2C y descritas en el presente documento. Los datos se proporcionan a continuación en la tabla 2, y un diagrama de gráfico de barras que compara los resultados de lagrimación promediados de la lagrimación basal (izquierda, sin estimulación) a la estimulación de forma de onda sin patrón de 30 Hz (centro) con formas de onda de estimulación optimizadas para el paciente, con patrón temporal (derecha) se muestran en la figura 15. Según los datos de la tabla 2, el valor promediado para la lagrimación basal fue de 4,71 mm, el valor promediado fue de 4,96 mm para la estimulación sin patrón de 30 Hz, y el valor promedio fue de 8,29 mm cuando se usó la estimulación con patrón temporal. De manera global, el aumento de la puntuación de Schirmer promedio usando estimulación sin patrón de 30 Hz fue de aproximadamente el 5% en comparación con la lagrimación basal, y el aumento de la puntuación de Schirmer promedio usando formas de onda con patrón temporal fue de aproximadamente el 76% en comparación con la lagrimación basal. Por tanto, las formas de onda con patrón optimizadas para el paciente pudieron aumentar la lagrimación en una cantidad mucho mayor (en este caso, más de 70 puntos porcentuales) que una forma de onda sin patrón de 30 Hz.

Tabla 2. Puntuaciones de Schirmer de 12 pacientes.

Lado implantado	Puntuación de Schirmer basal (mm)	Puntuación Schirmer sin patrón de 30 Hz (mm)	Puntuación de Schirmer con patrón (mm)	Forma de onda con patrón
-----------------	-----------------------------------	--	--	--------------------------

	I	D	Prom.	I	D	Prom.	I	D	Prom.	
D	8	5	6,5	3	4	3,5	8	5	6,5	Amplitud de 30 Hz modulada en aproximadamente el 30%
I	3	8	5,5	3	5	4	5	8	6,5	Amplitud de 70 Hz modulada en aproximadamente el 30%
I	3	2	2,5	3	5	4	3	8	5,5	70 Hz, 1 s encendido, 1 s apagado
I	2	3	2,5	5	5	5	5	3	4	Amplitud de 70 Hz modulada en aproximadamente el 30%
I	12	18	15	10	9	9,5	13	19	16	Amplitud de 30 Hz modulada en el 100%
I	4	3	3,5	6	6	6	7	7	7	Amplitud de 70 Hz modulada en aproximadamente el 30%
D	2	3	2,5	3	3	3	8	7	7,5	30 Hz, 1 s encendido, 1 s apagado
I	5	7	6	5	5	5	8	8	8	70 Hz, 1 s encendido, 1 s apagado
I	2	2	2	2	1	1,5	5	5	5	Amplitud de 70 Hz modulada en aproximadamente el 30%
D	4	2	3	12	6	9	18	12	15	30 Hz, 5 s encendido, 5 s apagado
I	4	2	3	7	2	4,5	7	7	7	30 Hz, 1 s encendido, 1 s apagado
I	4	5	4,5	5	4	4,5	7	16	11,5	De 30 Hz a 70 Hz con frecuencia modulada aleatorizada

Las formas de onda con patrón temporal también fueron capaces de generar parestesia en pacientes en los que no se sintió parestesia durante la estimulación o que sólo experimentaron parestesia de corta duración (por ejemplo, menos de 30 segundos, a menudo sólo menos de 10 segundos, de parestesia sentida aunque se suministrase estimulación de manera continua). La parestesia recién adquirida o readquirida estuvo acompañada además de aumentos de la lagrimation y una mejor satisfacción del paciente.

Los pacientes a menudo informaron sobre la sensación de vibración durante la estimulación y hormigueo durante las pausas de estimulación (por ejemplo, durante partes de apagado de formas de onda que tienen un patrón de 1 segundo encendido/1 segundo apagado), y en ciertos casos durante segundos o minutos después de que la estimulación se detuvo después de la aplicación. Hubo varios informes de pacientes que sintieron que la vibración o el hormigueo se movían físicamente a lo largo de sus párpados y cejas, en dos casos incluso en su área nasal (fuera y/o dentro de la nariz). La recepción del paciente fue generalmente muy positiva.

Ejemplo 3: Estimulación usando un implante lagrimal (3)

Diecinueve pacientes tenían microestimuladores implantados en una región ocular. (Doce de estos pacientes son los mismos pacientes que en el ejemplo 2). Para cada paciente, se determinó una forma de onda con patrón temporal optimizada para el paciente mediante la modulación de la frecuencia de la forma de onda, el ancho de pulso y los periodos de encendido/apagado mientras se recopilaban los comentarios del paciente para maximizar la parestesia informada en el área de la órbita, tal como se describió anteriormente.

Cada forma de onda se proporcionó usando el mismo controlador/excitador para cada paciente. Las formas de onda sometidas a prueba para cada paciente incluyeron:

- 30 Hz
- 30 Hz, 1 segundo encendido, 1 segundo apagado
- 30 Hz, 5 segundos encendido, 5 segundos apagado
- 70 Hz, 1 segundo encendido, 1 segundo apagado
- 30 Hz, ancho de pulso modulado desde el 100% hasta el 0% y de vuelta hasta el 100% en 1 segundo

- 30 Hz, ancho de pulso modulado desde el 100% hasta el 70% y de vuelta hasta el 100% en 1 segundo
- 70 Hz, ancho de pulso modulado desde el 100% hasta el 70% y de vuelta hasta el 100% en 1 segundo
- frecuencia modulada desde 30 Hz hasta 70 Hz de modo aproximadamente lineal en escalones de 5 Hz (es decir, para la parte creciente de la modulación de frecuencia, 30 Hz, 35 Hz, 40 Hz, 50 Hz, 55 Hz, 60 Hz, 65 Hz, 70 Hz), modulada hacia arriba y hacia abajo en 1 segundo (desde 70 hasta 30 y de vuelta hasta 70 en un segundo)
- frecuencia modulada desde 30 Hz hasta 70 Hz de manera aleatoria, con frecuencias separadas 5 Hz (30 Hz, 35 Hz, 40 Hz, 45 Hz, 55 Hz, 60 Hz, 65 Hz, 70 Hz)

A los pacientes se les hizo una serie de preguntas para cada forma de onda, incluyendo:

- si la forma de onda estaba provocando molestias;
- cómo compararían la sensación de la forma de onda con otras formas de onda, incluyendo la forma de onda sin patrón de 30 Hz, y cualquier otra forma de onda sometida a prueba previamente el mismo día;
- si tenían la sensación de que sus ojos se humedecían;
- si sintieron una combinación de cosquilleo y vibración;
- si la sensación (cosquilleo y/o vibración) se sintió como si se estuviera moviendo (esto sugiere una menor probabilidad de adaptación); y
- la ubicación de la sensación.

Era deseable que el paciente sintiera sensación en el párpado superior, ya que esto se consideraba probable que correspondiera a la activación de los nervios lagrimal y frontal en la órbita. Cuanto más cerca estaba la sensación del ojo en sí misma y cuanto mayor era el área de parestesia, más óptima se clasificó la forma de onda. Adicionalmente, las formas de onda que se percibían como una mezcla de sensaciones de cosquilleo y vibración en ubicaciones que correspondían a las rutas sensoriales del ramo oftálmico del nervio trigémino (CN V1) eran deseables. Estas ubicaciones incluyeron no sólo el párpado, sino también la ceja, el área temporal de la frente, la nariz (especialmente el interior de la nariz) y determinadas áreas de la frente.

Para cada paciente, se registraron tres puntuaciones de Schirmer: una puntuación de Schirmer basal sin ninguna estimulación ("Schirmer basal"), una puntuación de Schirmer aguda durante la aplicación de una forma de onda sin patrón de 30 Hz ("Schirmer de 30 Hz") y una puntuación de Schirmer aguda durante la aplicación de la forma de onda con patrón optimizada para el paciente para cada paciente ("Schirmer con patrón").

Las puntuaciones de Schirmer bilaterales promedio de 30 Hz y las puntuaciones de Schirmer con patrón bilaterales promedio fueron ambas mayores que las puntuaciones de Schirmer basales bilaterales promedio. Las puntuaciones de Schirmer con patrón bilaterales promedio fueron mayores que las puntuaciones de Schirmer bilaterales promedio de 30 Hz. Los datos específicos para puntuaciones de Schirmer bilaterales promedio se muestran en la figura 16A. Tal como se muestra en la misma, los 15 pacientes con SSO grave (definido como que tenían puntuaciones de Schirmer basales <10 mm) promediaron un aumento del 22% sobre las puntuaciones de Schirmer basales para las puntuaciones de Schirmer de 30 Hz y un aumento del 78% sobre las puntuaciones de Schirmer basales para las puntuaciones de Schirmer con patrón.

Más pacientes mostraron un aumento de las puntuaciones de Schirmer bilaterales cuando se les estimuló usando la forma de onda con patrón temporal optimizada para el paciente que la forma de onda sin patrón de 30 Hz. Tal como se muestra en las figuras 17A-17B, entre los 15 pacientes con SSO grave, el número de pacientes que no responden disminuyó desde el 47% (tal como se muestra en la figura 17A) usando la forma de onda de 30 Hz al 20% (tal como se muestra en la figura 17B) usando forma de onda con patrón temporal optimizada para el paciente.

La comparación de las puntuaciones de Schirmer ipsilaterales (es decir, el ojo del mismo lado que el implante ocular), contralaterales (es decir, el ojo opuesto al implante ocular) y bilaterales (es decir, el promedio de ambos ojos) indicó que la estimulación de un único implante ocular dio como resultado la producción bilateral de lágrimas, pero el efecto fue más pronunciado para la estimulación de forma de onda con patrón temporal optimizada para el paciente. Se encontró que las puntuaciones de Schirmer de 30 Hz ipsilaterales eran mayores que las puntuaciones de Schirmer de 30 Hz bilaterales, lo que indica que la estimulación de 30 Hz dio como resultado una mayor producción de lágrimas en el ojo ipsilateral que en el ojo contralateral; y a la inversa, se encontró que las puntuaciones de Schirmer

contralaterales de 30 Hz eran menores que las puntuaciones de Schirmer bilaterales de 30 Hz, lo que indica que la estimulación de 30 Hz dio como resultado una menor producción de lágrimas en el ojo contralateral que en el ojo ipsilateral.

5 Por el contrario, se encontró que las puntuaciones de Schirmer con patrón ipsilaterales y contralaterales eran similares a las puntuaciones de Schirmer con patrón bilaterales. Esto sugirió que la estimulación con patrón temporal estimuló mejor la producción de lágrimas en el ojo contralateral que la estimulación de 30 Hz, de modo que la forma de onda con patrón temporal optimizada para el paciente fue igualmente eficaz para estimular la producción de lágrimas tanto en los ojos ipsilateral como contralateral. Se planteó la hipótesis de que esto era el resultado de la excitación reflexiva (activada mediante la estimulación de los nervios lagrimal y frontal) que se sumaba a la excitación directa (sólo el nervio lagrimal). La figura 16B muestra puntuaciones de Schirmer contralaterales para los 15 pacientes con SSO grave. Tal como se muestra en la misma, los pacientes promediaron un aumento del 9% sobre las puntuaciones de Schirmer basales para las puntuaciones de Schirmer de 30 Hz y un aumento del 82% sobre las puntuaciones de Schirmer basales para las puntuaciones de Schirmer con patrón.

15 Al conmutar las frecuencias, o bien de manera lineal o bien aleatoria, los pacientes experimentaron una mezcla de vibración y cosquilleo. Al cambiar a la frecuencia mayor de 70 Hz con 1 segundo encendido/1 segundo apagado, modulando la frecuencia (de 30 a 70 Hz en incrementos de 5 Hz) y/o cambiando el ancho de pulso, pacientes específicos informaron sobre la sensación de cosquilleo además de vibración, cosquilleo solo o la impresión de una vibración móvil, a menudo en combinación con una sensación de cosquilleo móvil. También se encontró que la estimulación con una forma de onda con patrón temporal optimizada para el paciente permitía a los pacientes encontrar la ubicación para sostener los excitadores/controladores para acoplarse al implante más rápida y repetidamente.

25 *Ejemplo 4: Estimulación eléctrica de la mucosa nasal*

Se suministró una forma de onda con patrón a la mucosa nasal de los sujetos usando un dispositivo tal como se describió con respecto a las figuras 4A-4C. Las formas de onda con patrón temporal suministradas incluyeron las formas de onda mostradas en las figuras 13A-13E y descritas en el presente documento, así como formas de onda de 30 Hz, 70 Hz y 155 Hz con periodos de encendido/apagado de 1 segundo encendido/apagado y 5 segundos encendido/apagado. La producción de lágrimas al mismo nivel que la estimulación sin patrón pudo lograrse mientras se reducía la tendencia del sujeto a estornudar. Los sujetos también informaron sobre la sensación de un masaje nasal que en la mayoría de los casos se consideraba una mejor impresión sensorial. Además, los sujetos pudieron usar amplitudes de estimulación aumentadas durante la estimulación nasal, lo que condujo a un aumento de lagrimación sin molestias, ya que la máxima amplitud de carga usada para estimular sólo se aplicó durante un corto tiempo. La recepción de los sujetos fue en general muy positiva.

40 *Ejemplo 5: Estimulación del nervio frontal (conejo)*

Se le implantaron a un conejo electrodos de alambre fino en el área del nervio frontal izquierdo, y se aplicó estimulación a 30 Hz con amplitudes de entre 0,1 mA y 5,0 mA. La estimulación y las mediciones basales se repitieron 3 veces cada una. Tal como se muestra en la tabla 3 a continuación y la figura 18, aunque se observó un aumento de la lagrimación con la forma de onda de 30 Hz (sin patrón), el aumento de la lagrimación fue más pronunciado usando una estimulación con patrón temporal con periodos de encendido y apagado de 10 segundos cada uno, medido mediante las puntuaciones de Schirmer tomadas durante el suministro del estímulo.

45 Tabla 3.

		Basal		Forma de onda con patrón		30 Hz	
		PROM.	DESV. EST.	PROM.	DESV. EST.	PROM.	DESV. EST.
Sin estimulación	Ojo derecho	5,5	0,7	7,8	0,4	5,3	3,2
Ojo estim.	Ojo izquierdo	5,0	1,4	16,5	2,8	9,0	2,8

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para suministrar un estímulo eléctrico a la mucosa nasal de un paciente, que comprende:
5 una sonda de estimulador que comprende una punta de inserción nasal,
una parte distal de la punta de inserción nasal comprende electrodos primero y segundo, en el que el primer electrodo está configurado para suministrar corriente;
10 caracterizado porque
un contacto de retorno está ubicado en la sonda de estimulador en la base de la punta de inserción nasal; y
15 una interfaz de usuario está configurada para permitir que el paciente ajuste una cantidad de corriente suministrada entre los electrodos primero y segundo y entre el primer electrodo y el contacto de retorno.
2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que los electrodos primero y segundo comprenden un hidrogel.
3. Dispositivo según la reivindicación 2, en el que el contacto de retorno comprende un hidrogel.
- 20 4. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el contacto de retorno tiene una forma anular y está configurado para entrar en contacto con tejido en una fosa nasal.
5. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que la interfaz de usuario está configurada para permitir que el
25 paciente ajuste la razón de una primera cantidad de corriente suministrada entre los electrodos primero y segundo y una segunda cantidad de corriente suministrada entre el primer electrodo y el contacto de retorno cuando el primer electrodo suministra corriente.
6. Dispositivo según la reivindicación 5, que comprende además un multiplexor.
- 30 7. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que los electrodos primero y segundo están espaciados longitudinalmente a lo largo de la longitud de la punta de inserción nasal.
8. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que los electrodos primero y segundo están espaciados
35 radialmente alrededor de la circunferencia de la punta de inserción nasal.
9. Dispositivo según la reivindicación 1, que comprende además una segunda punta de inserción nasal y un segundo contacto de retorno ubicado en la base de la segunda punta de inserción nasal.
- 40 10. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el dispositivo está configurado para suministrar una forma de onda pulsada bifásica.
11. Dispositivo según la reivindicación 10, en el que la forma de onda pulsada bifásica tiene carga equilibrada.

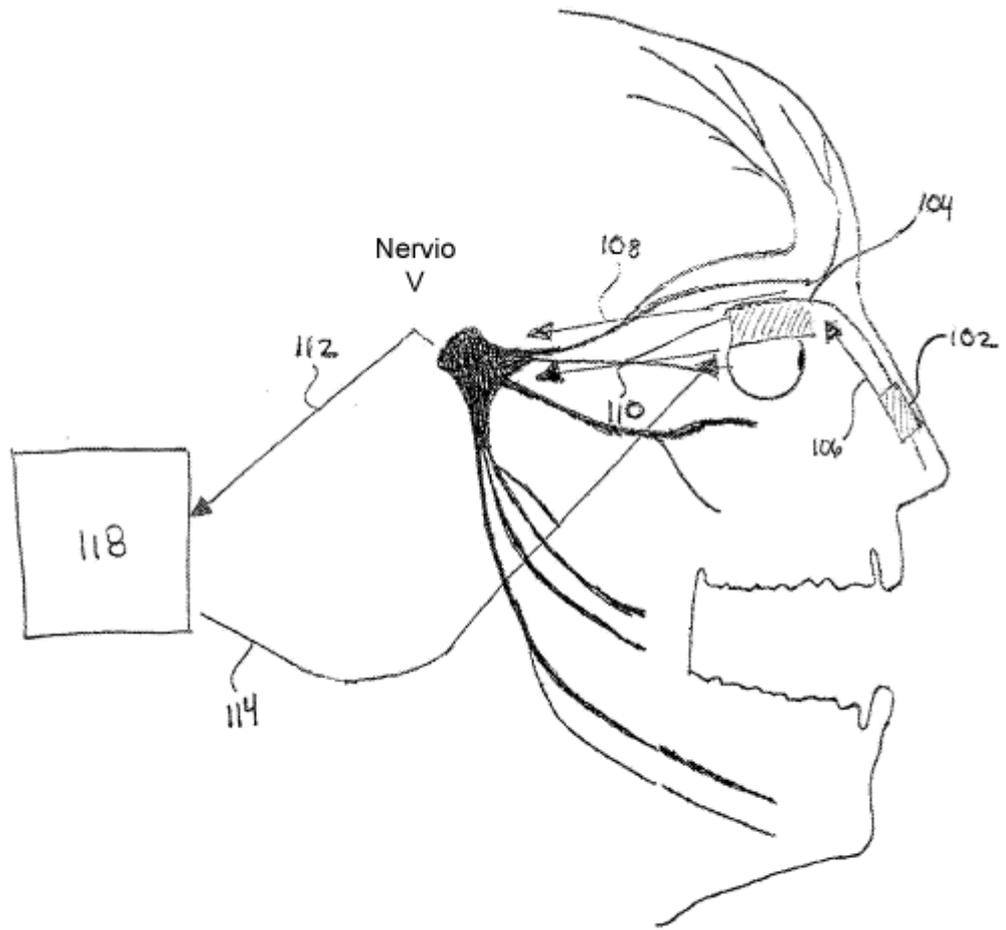


FIG. 1

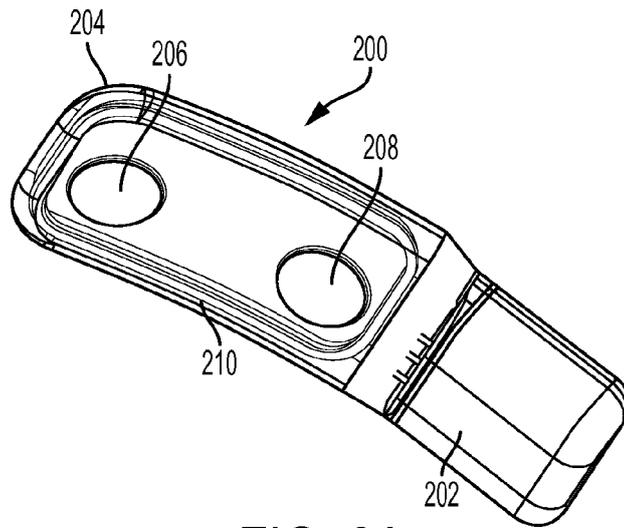


FIG. 2A

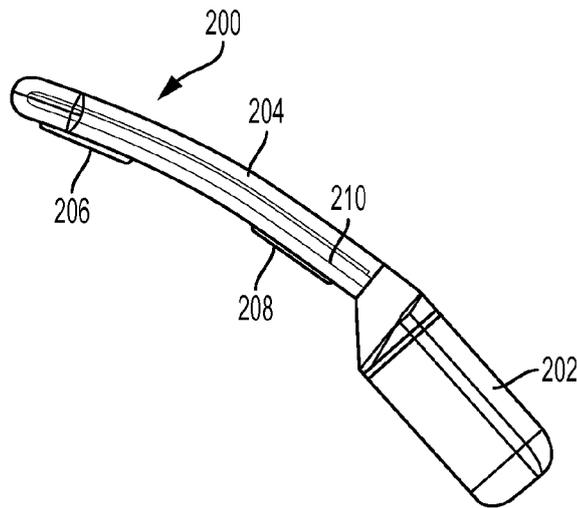


FIG. 2B

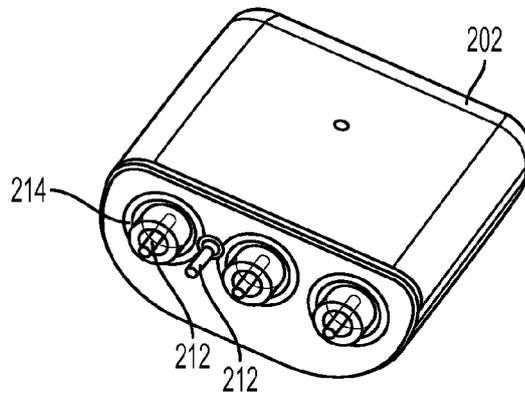


FIG. 2C

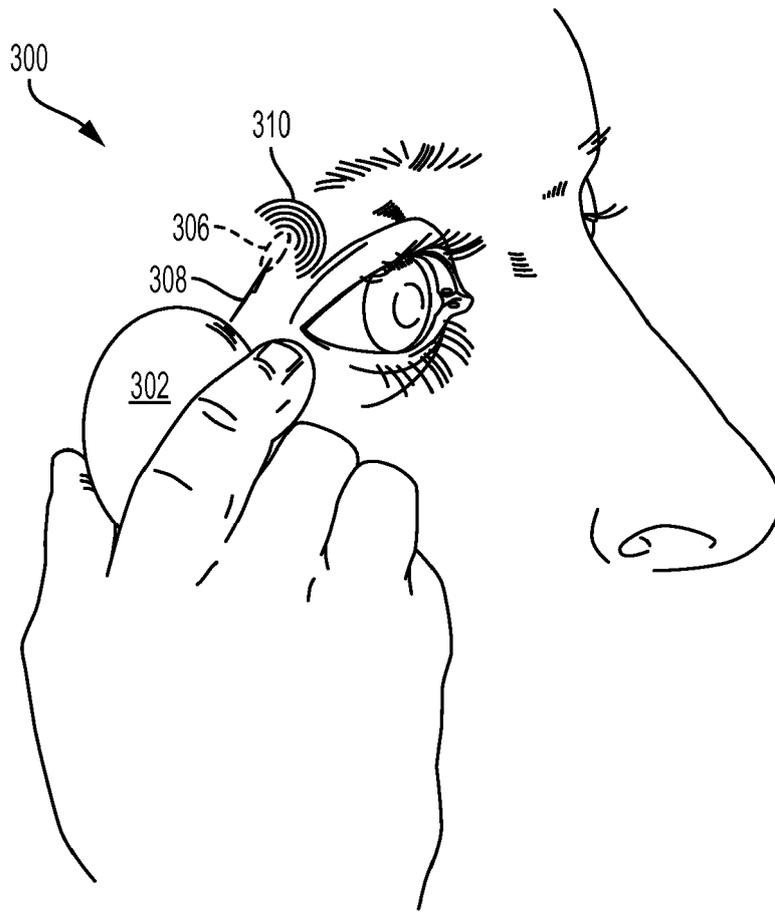


FIG. 3

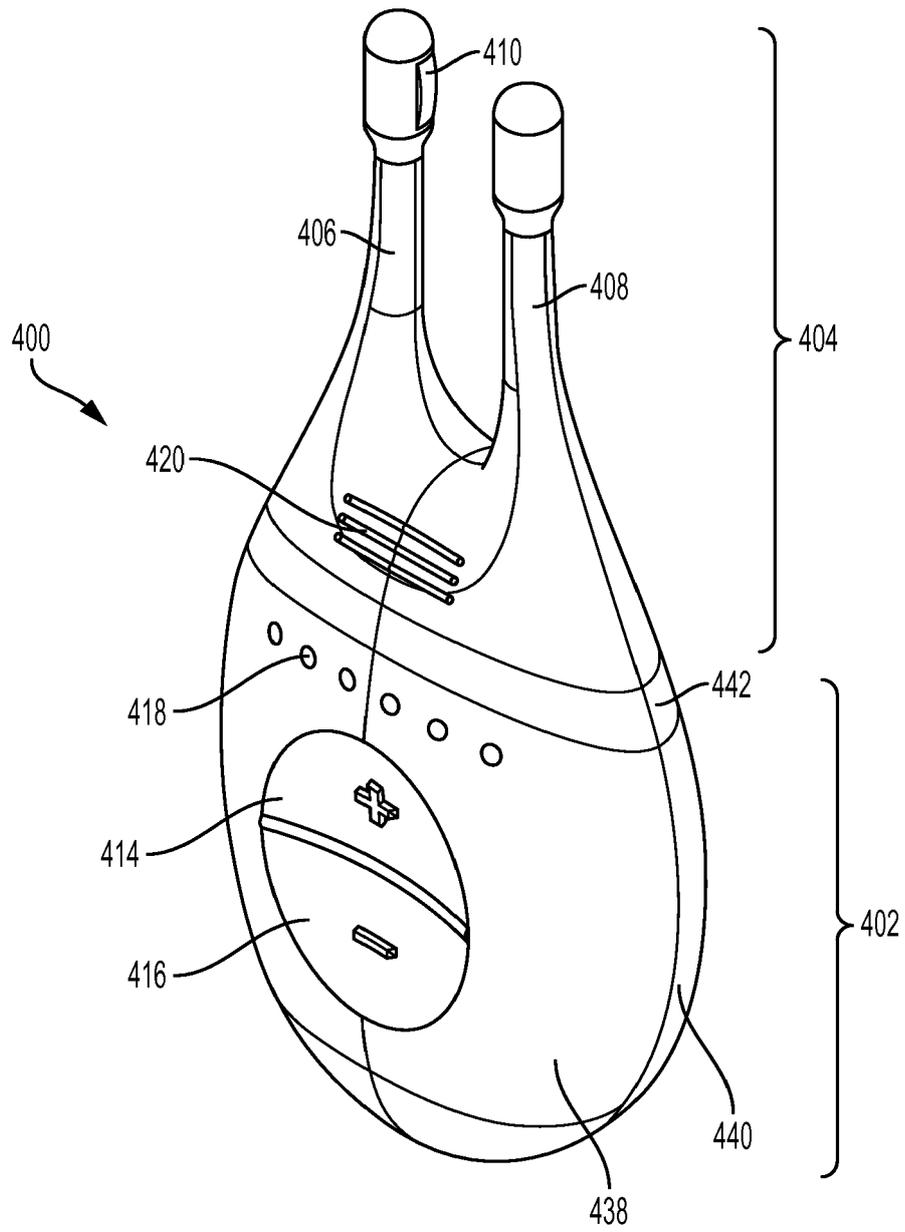


FIG. 4A

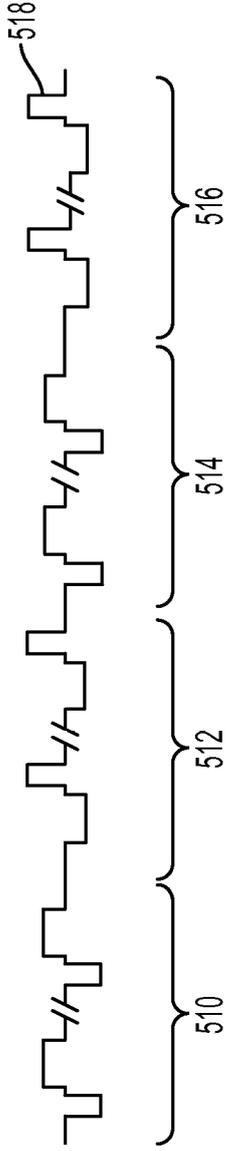


FIG. 5A

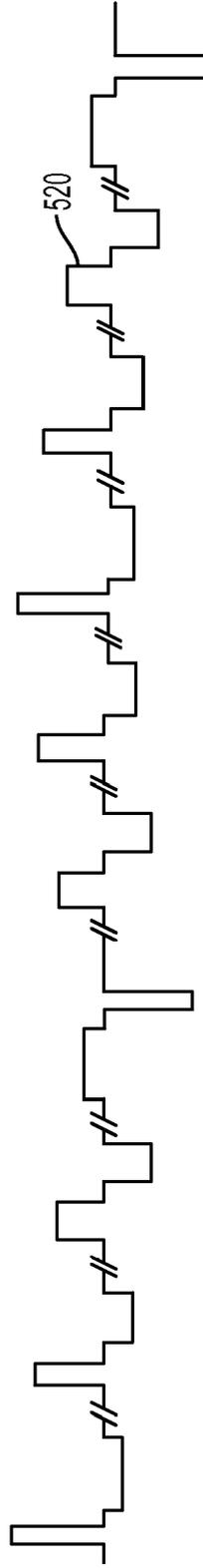


FIG. 5B

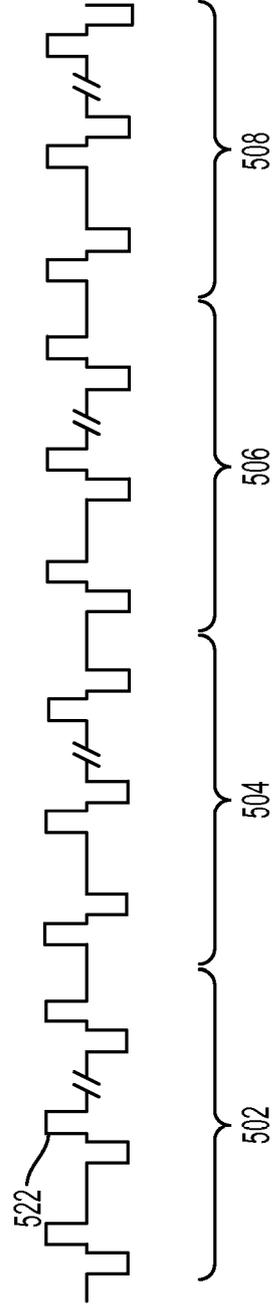


FIG. 5C

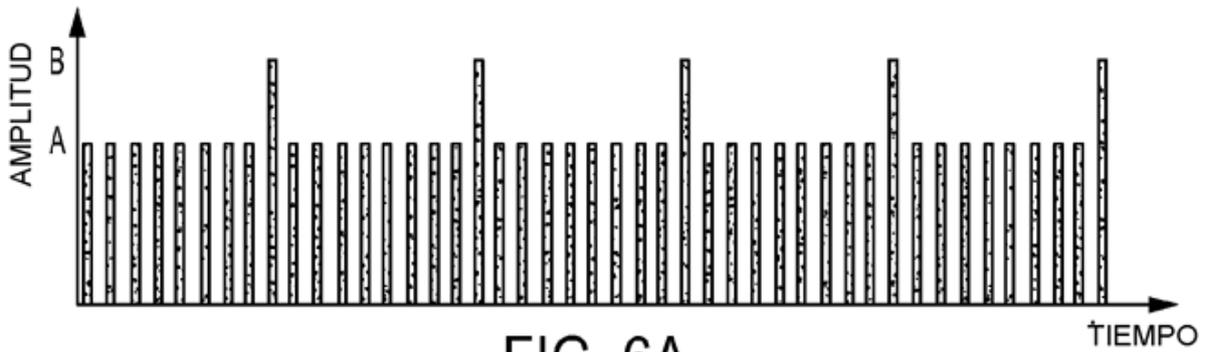


FIG. 6A

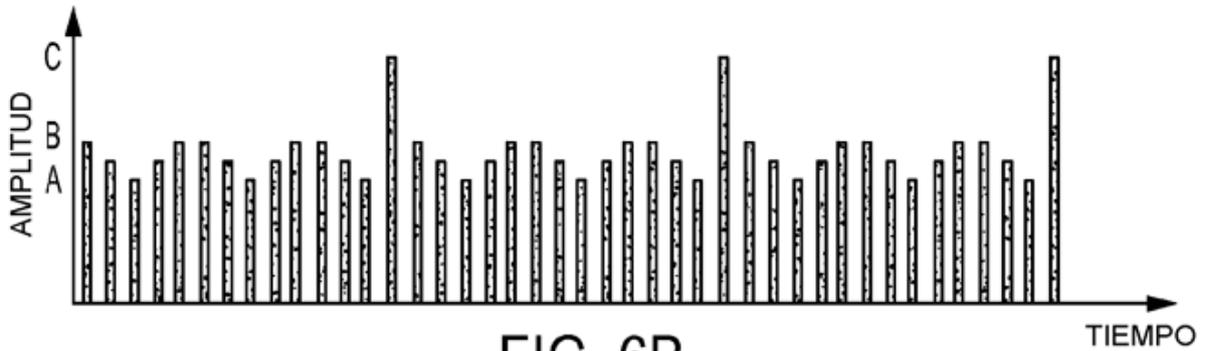


FIG. 6B

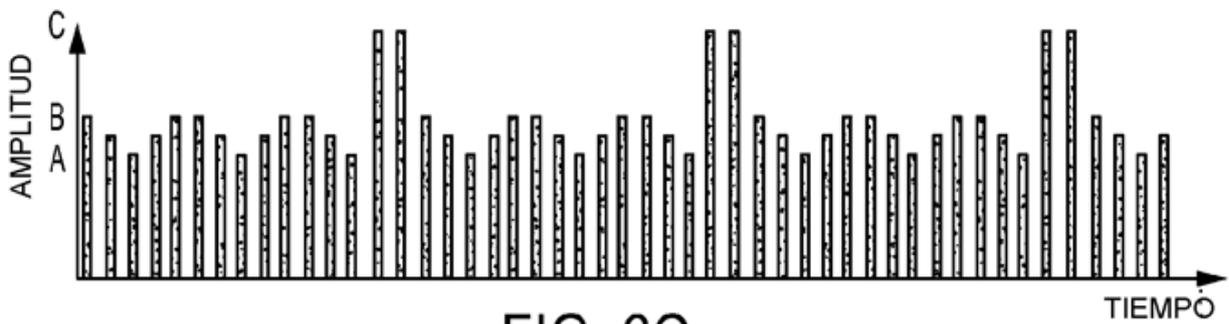


FIG. 6C

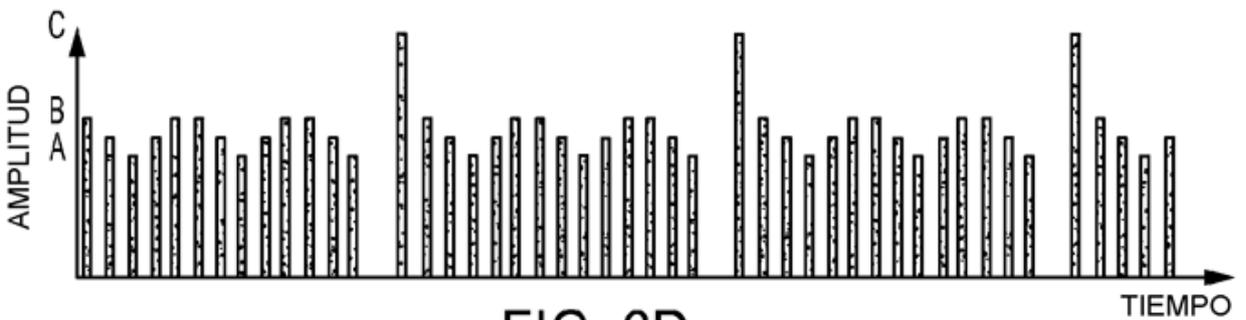
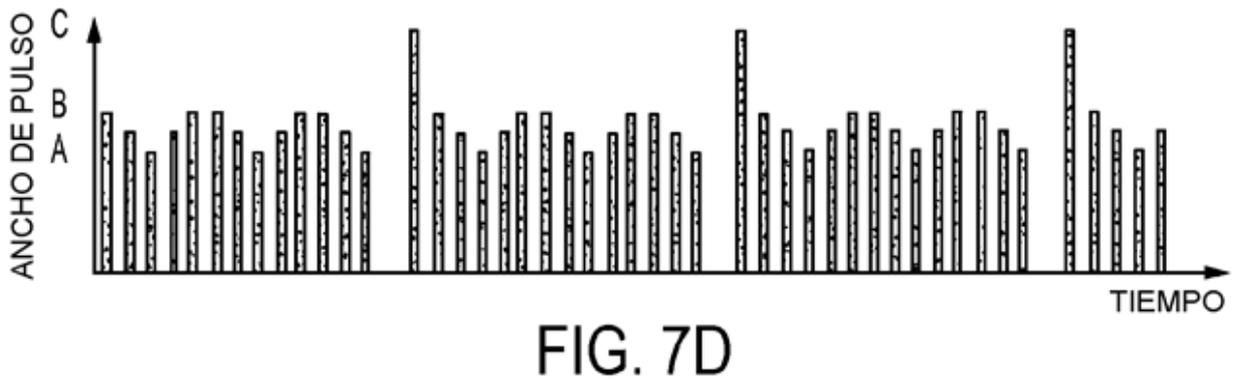
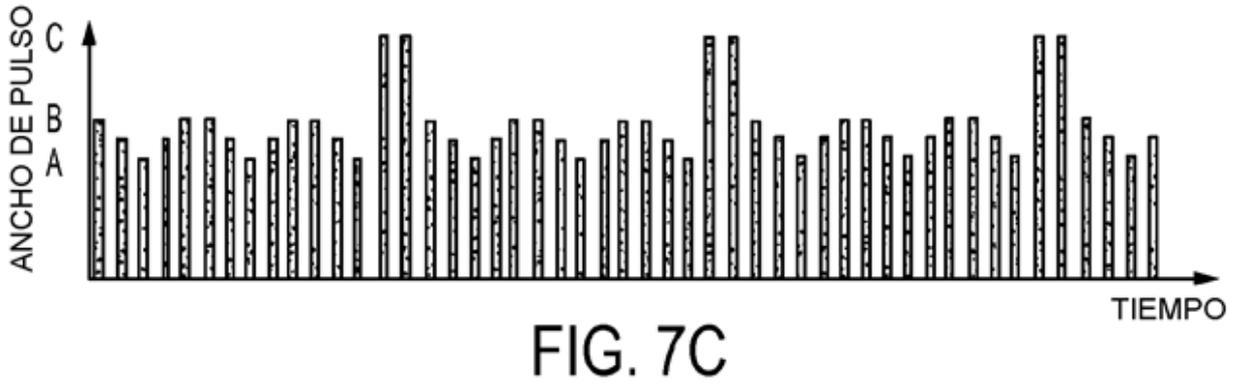
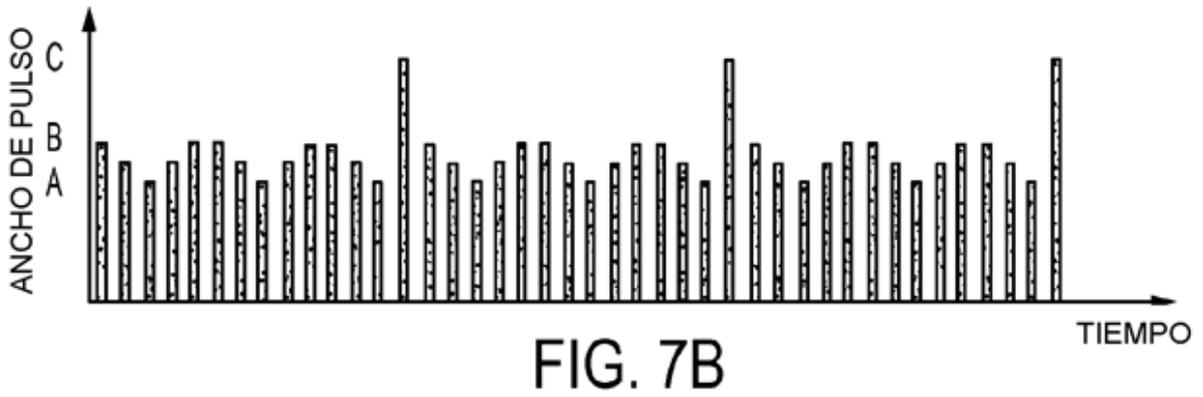
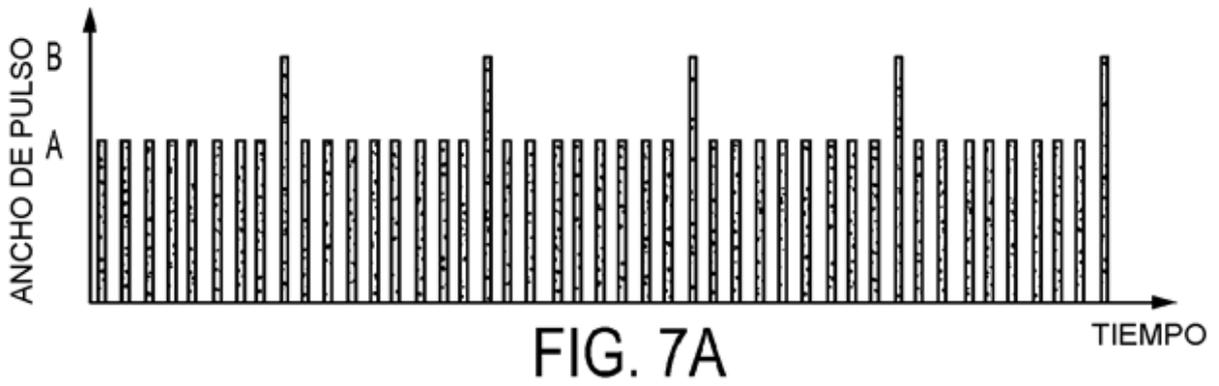


FIG. 6D



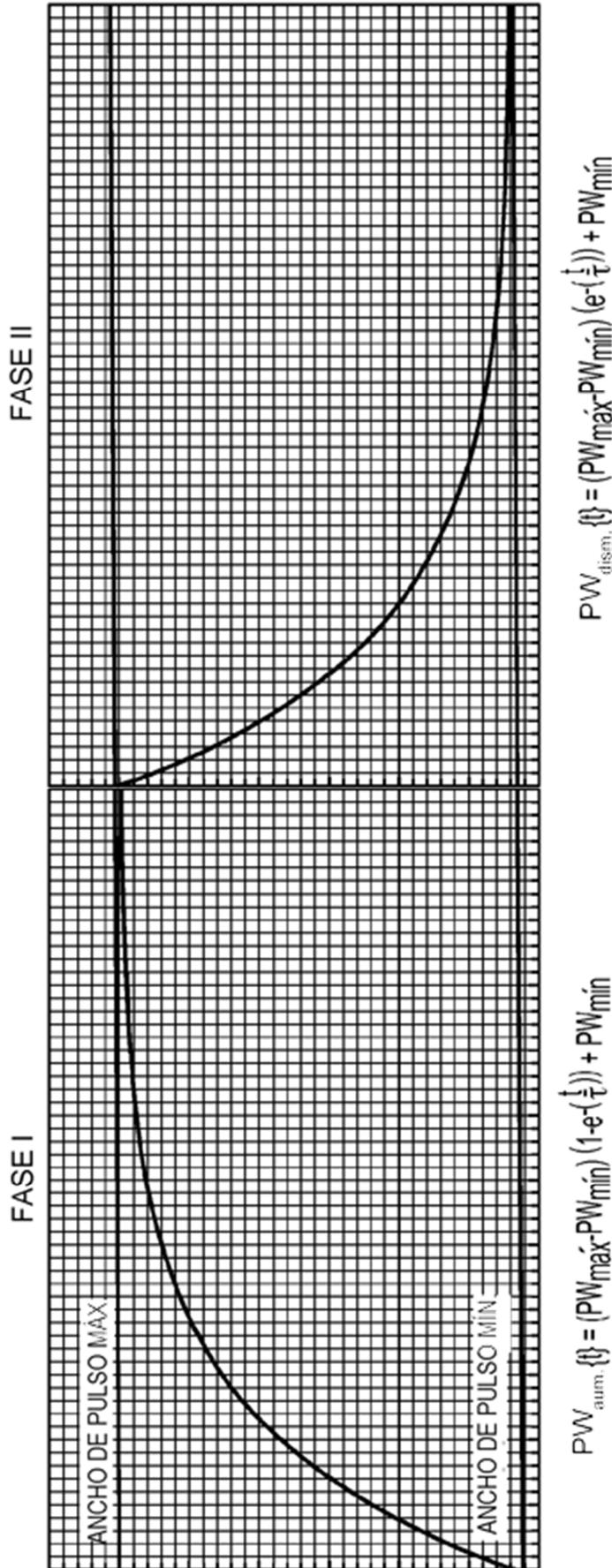


FIG. 8

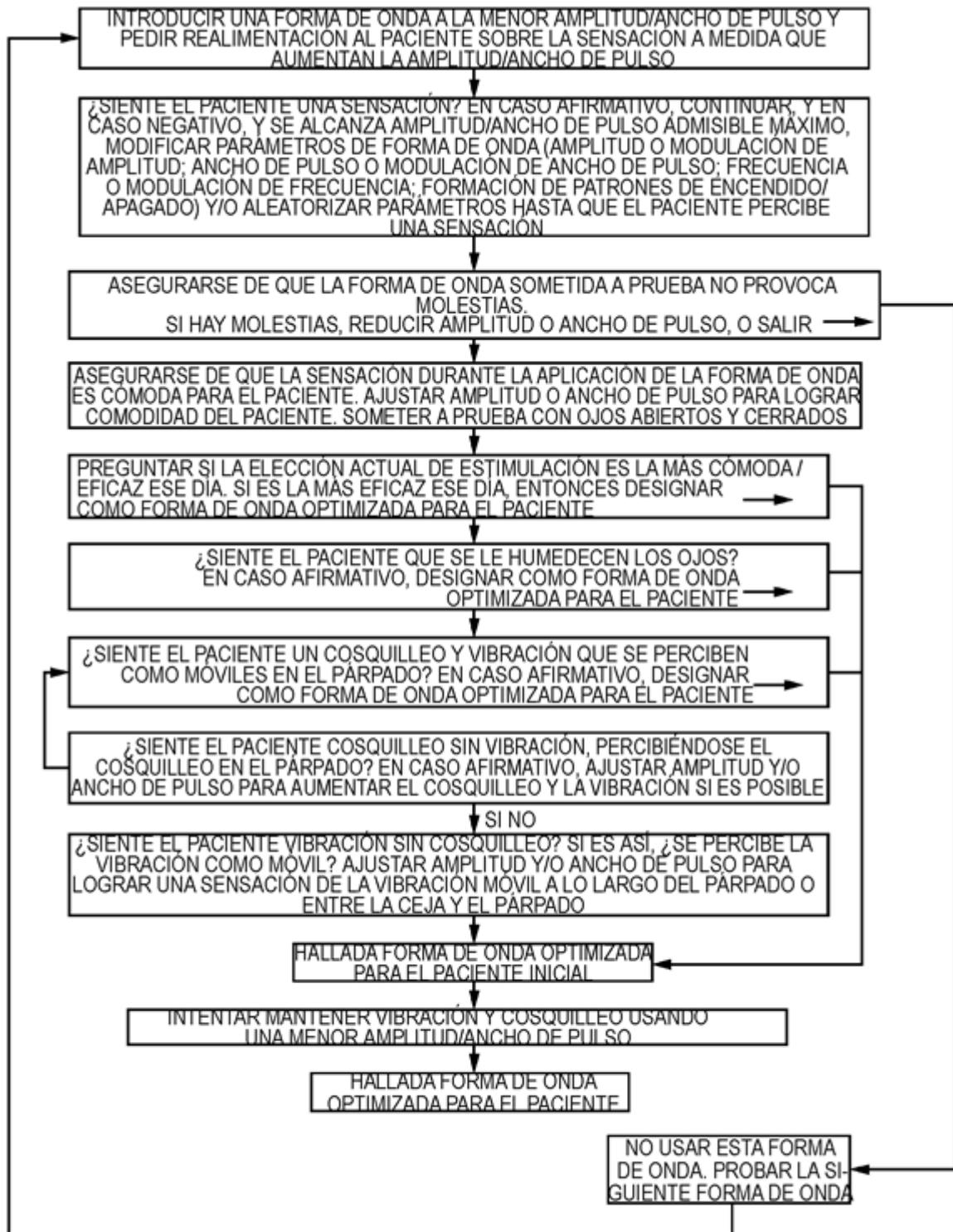


FIG. 9

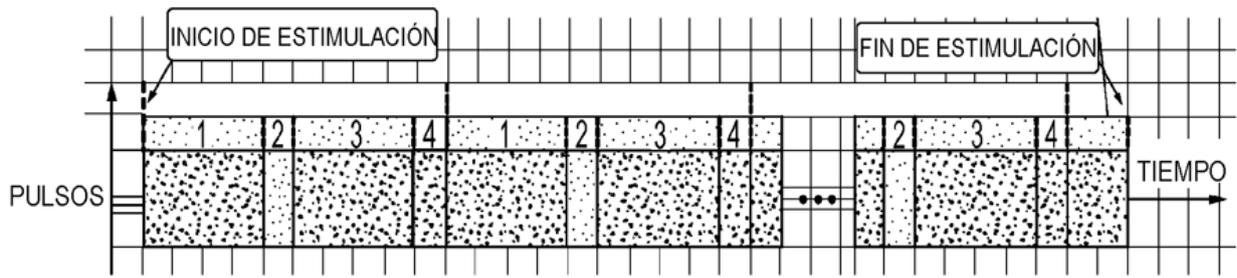


FIG. 10

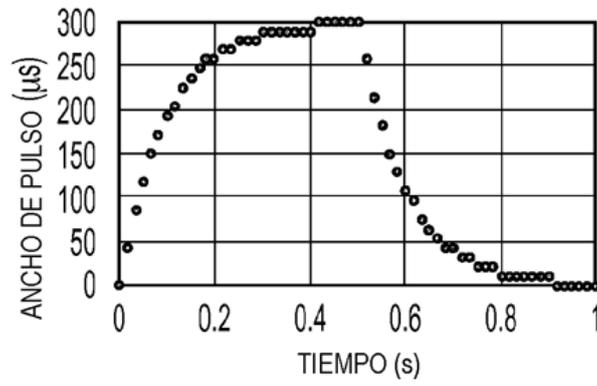


FIG. 11

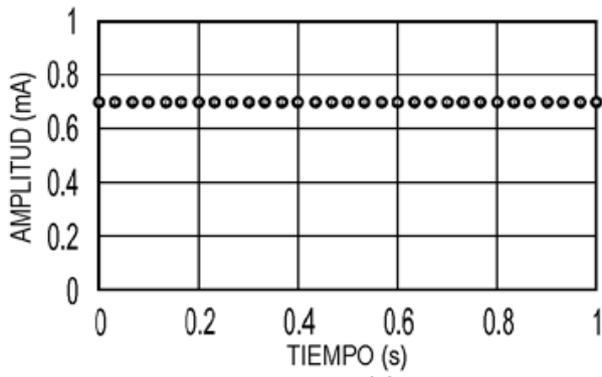


FIG. 12A

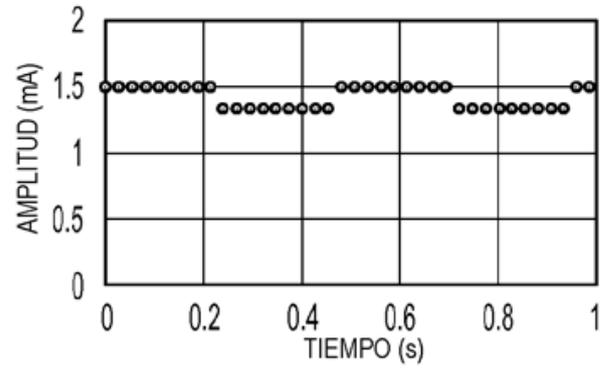


FIG. 12B

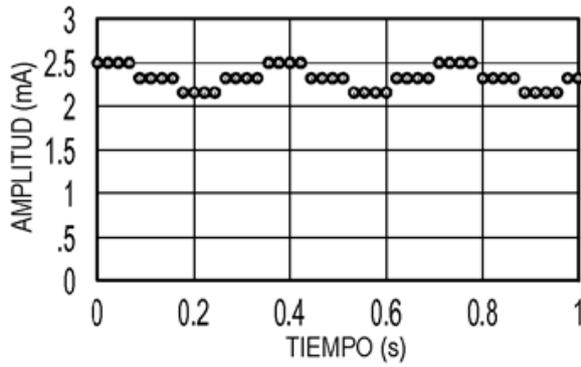


FIG. 12C

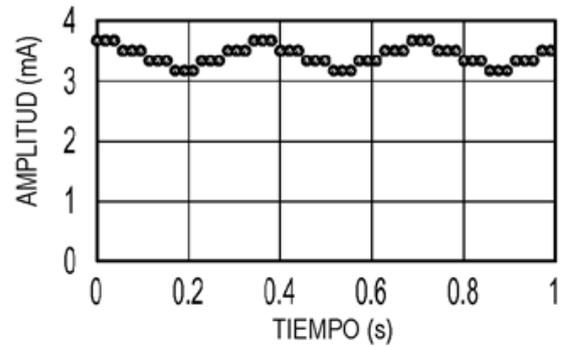


FIG. 12D

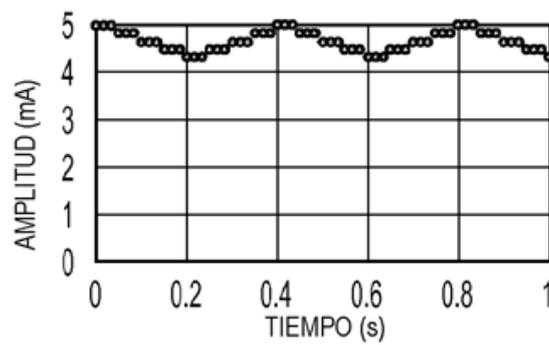


FIG. 12E

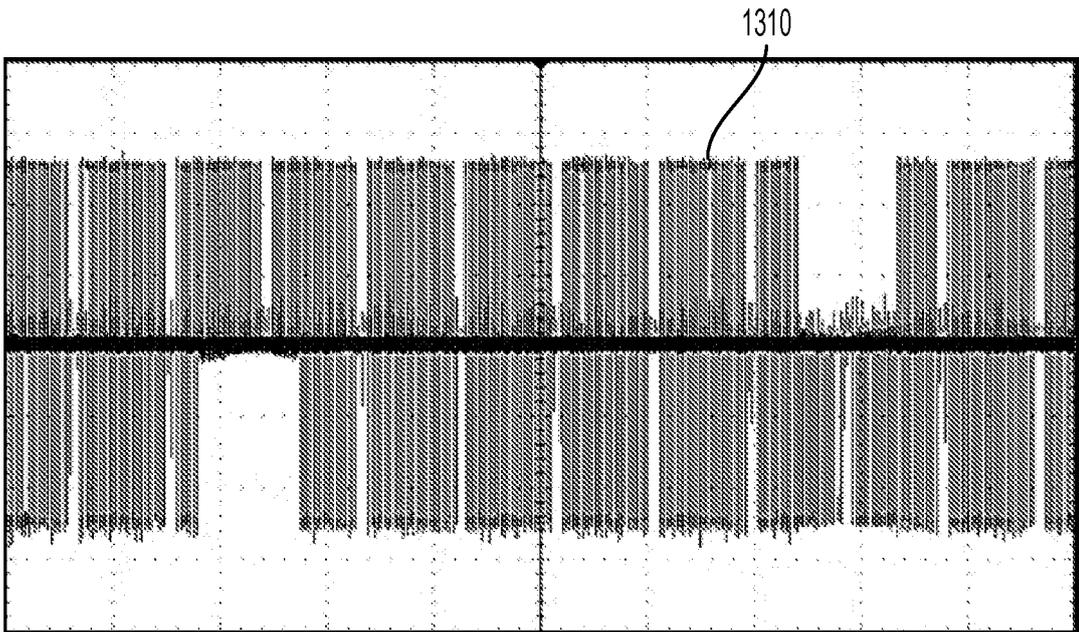


FIG. 13A

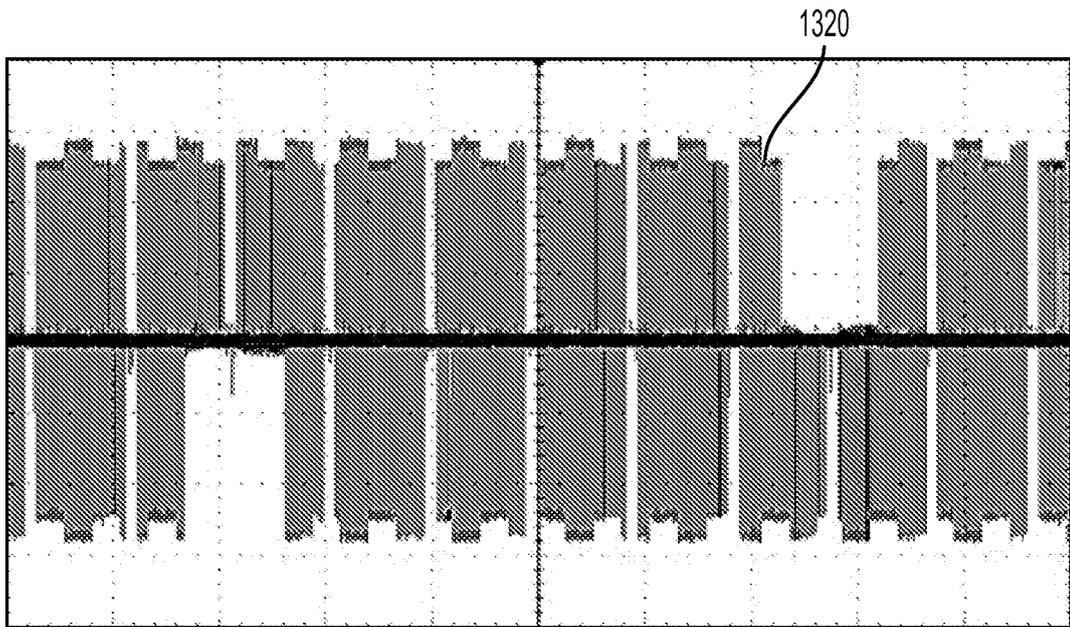


FIG. 13B

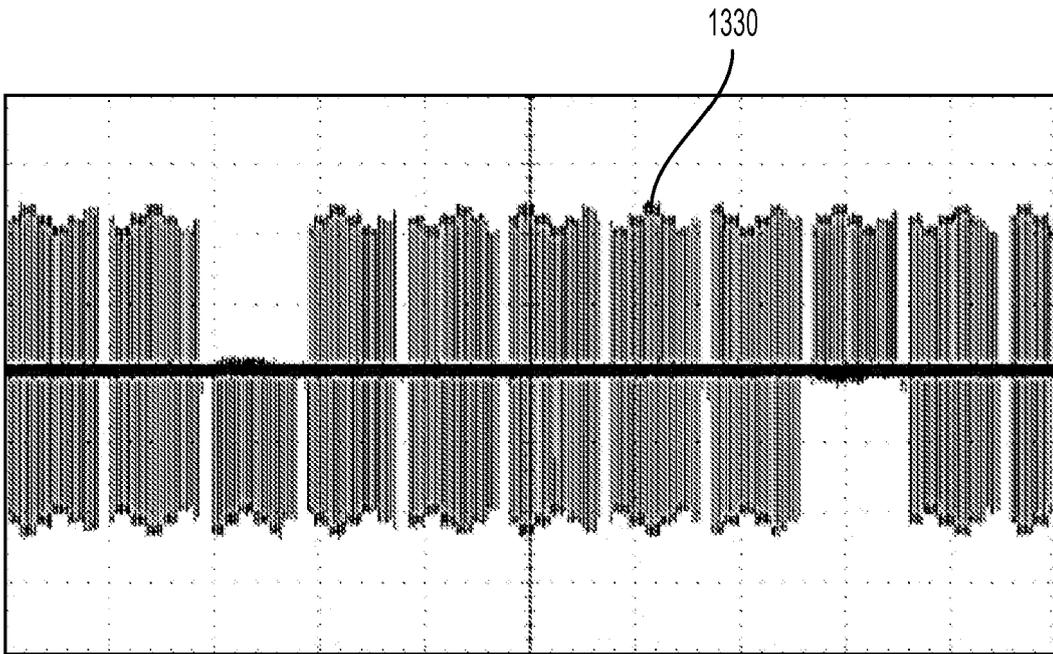


FIG. 13C

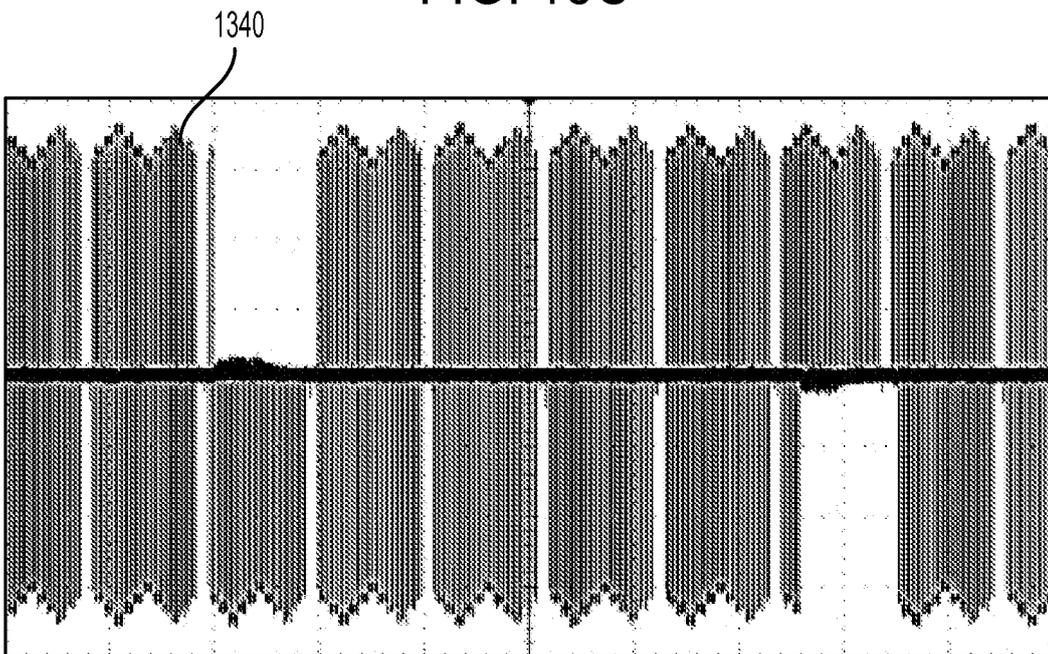


FIG. 13D

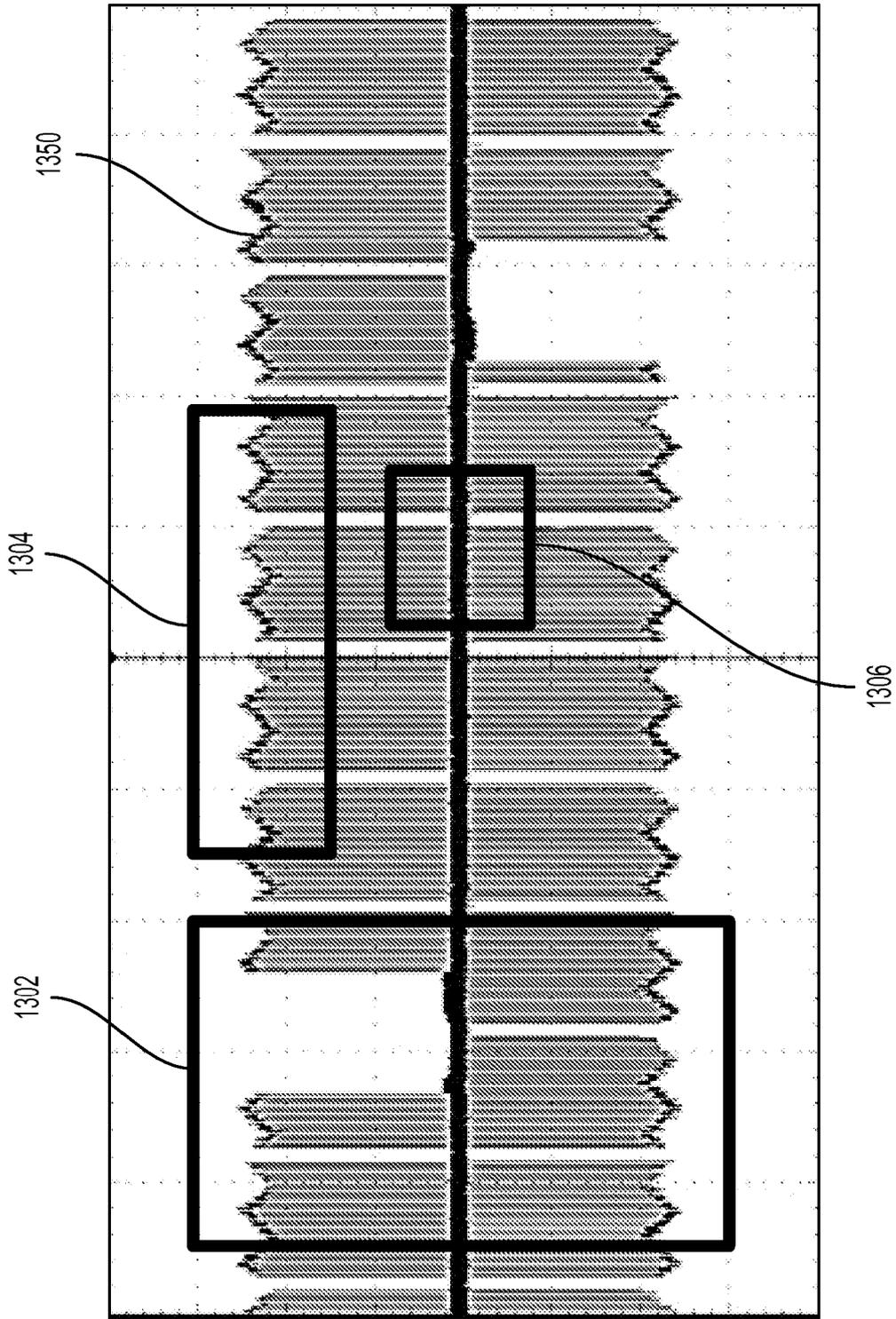


FIG. 13E

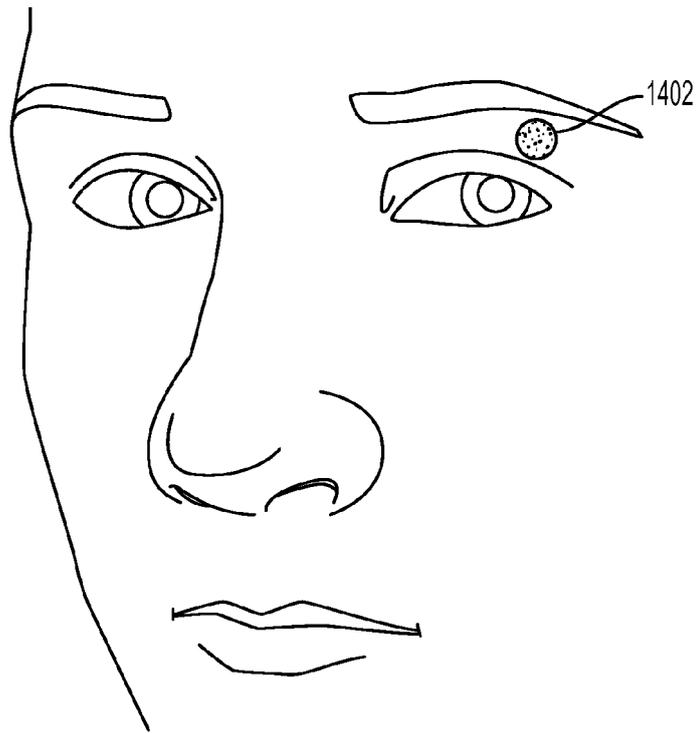


FIG. 14A

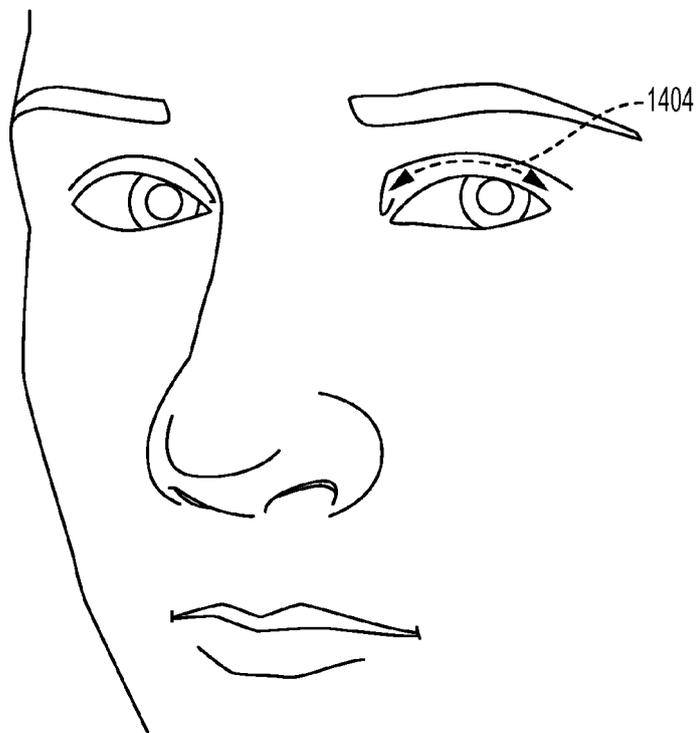


FIG. 14B

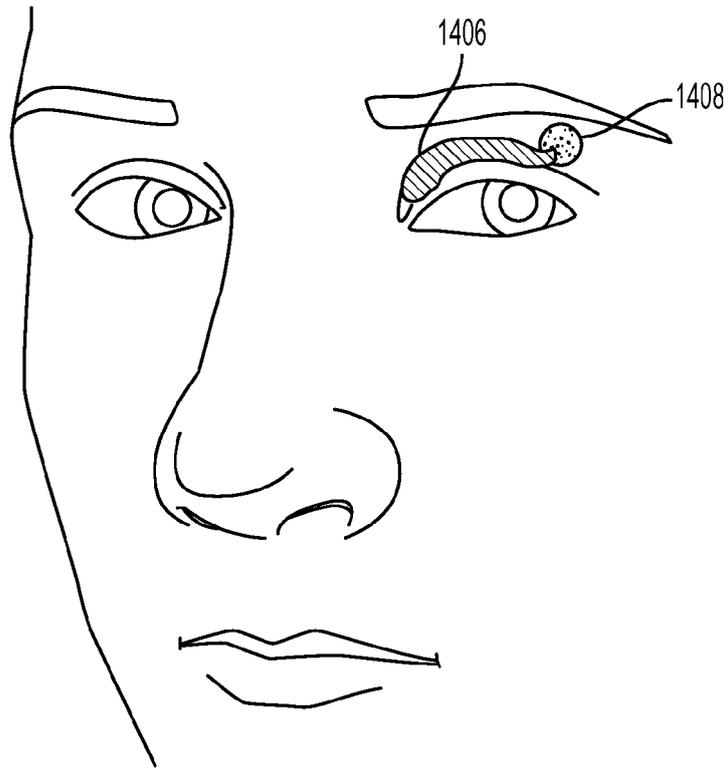


FIG. 14C

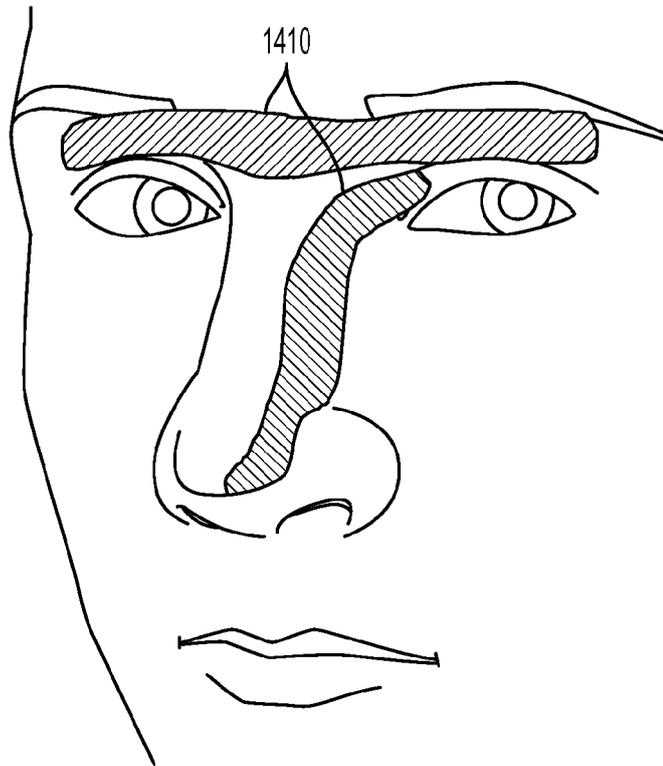


FIG. 14D

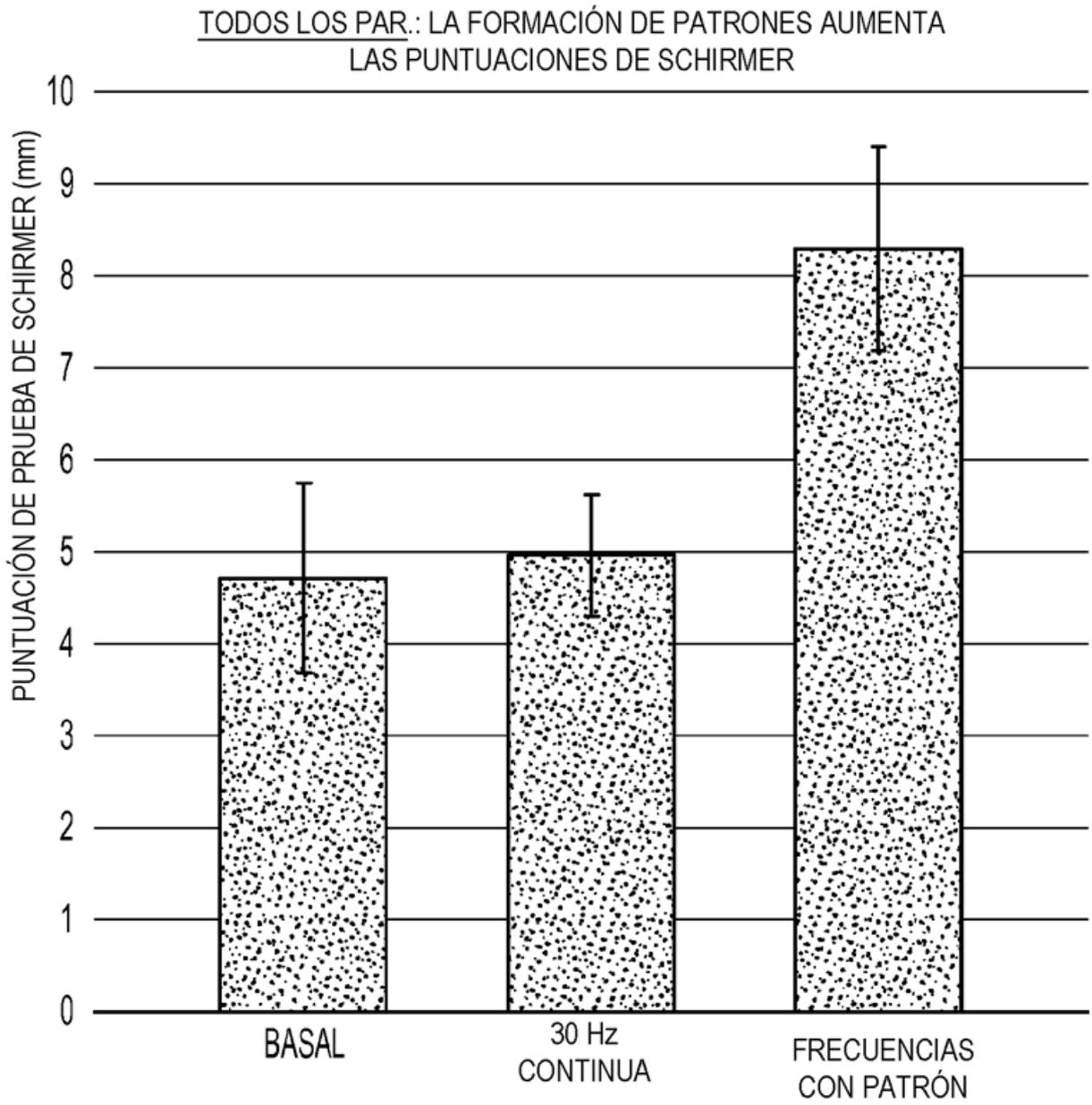


FIG. 15

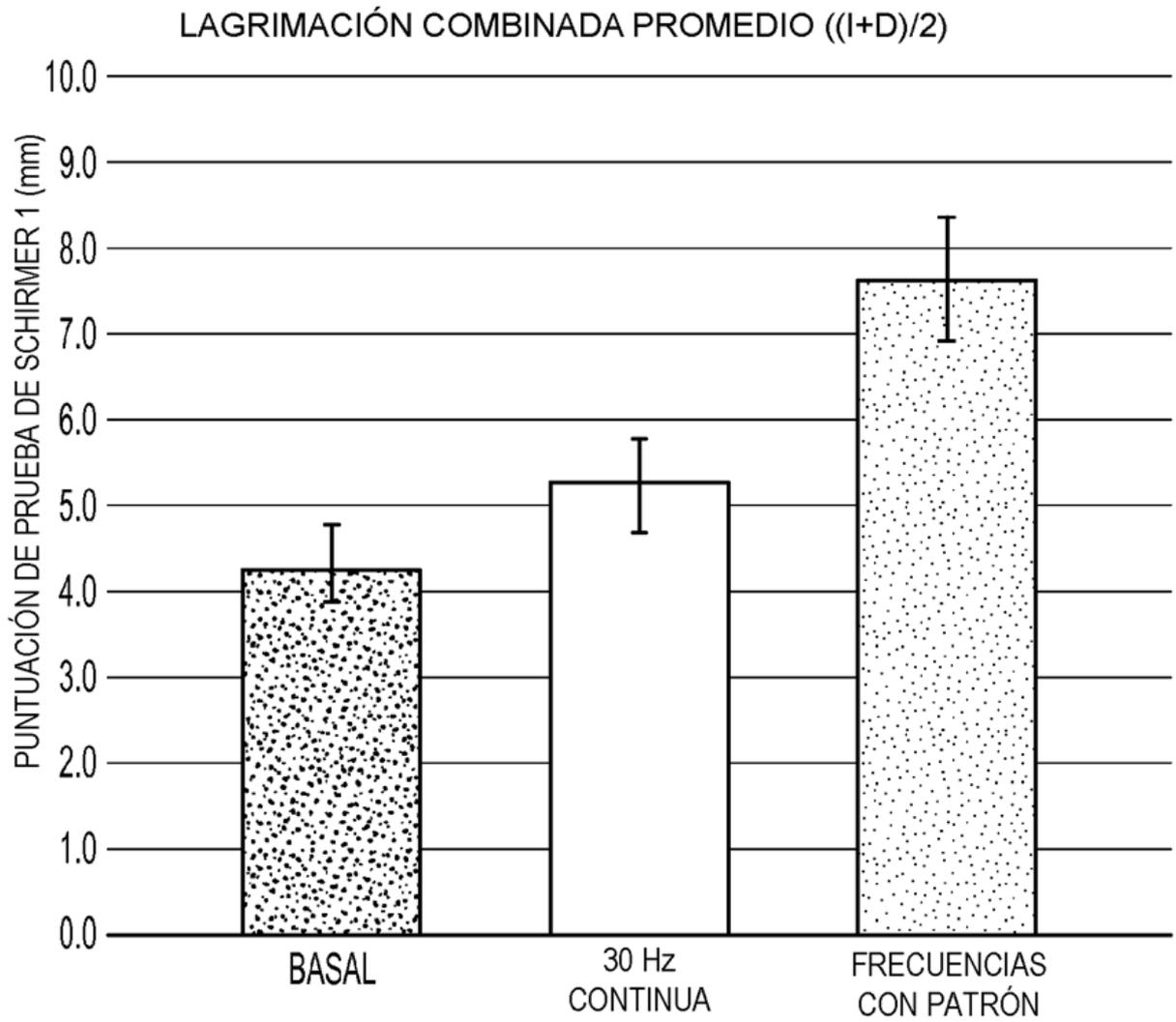


FIG. 16A

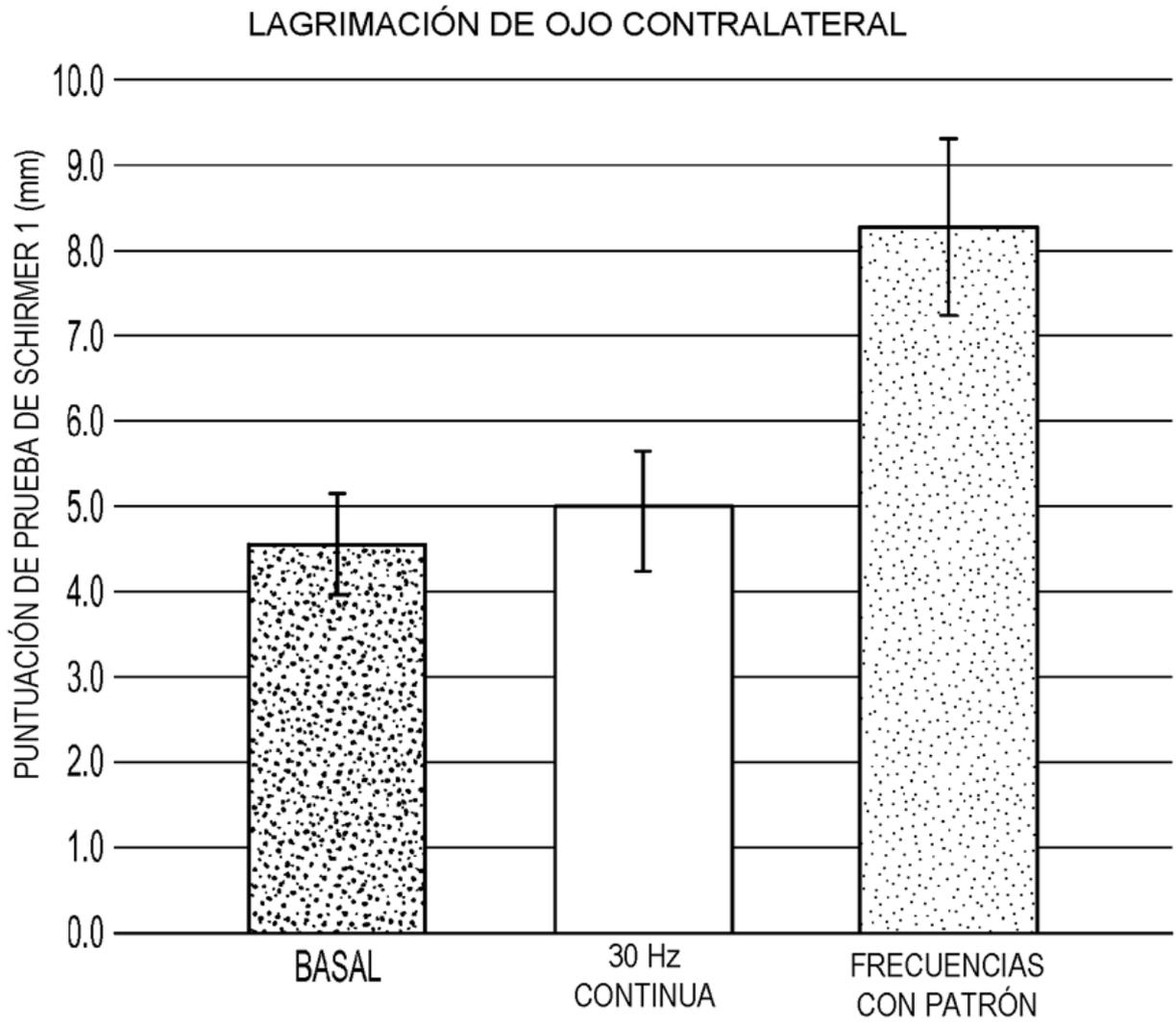


FIG. 16B

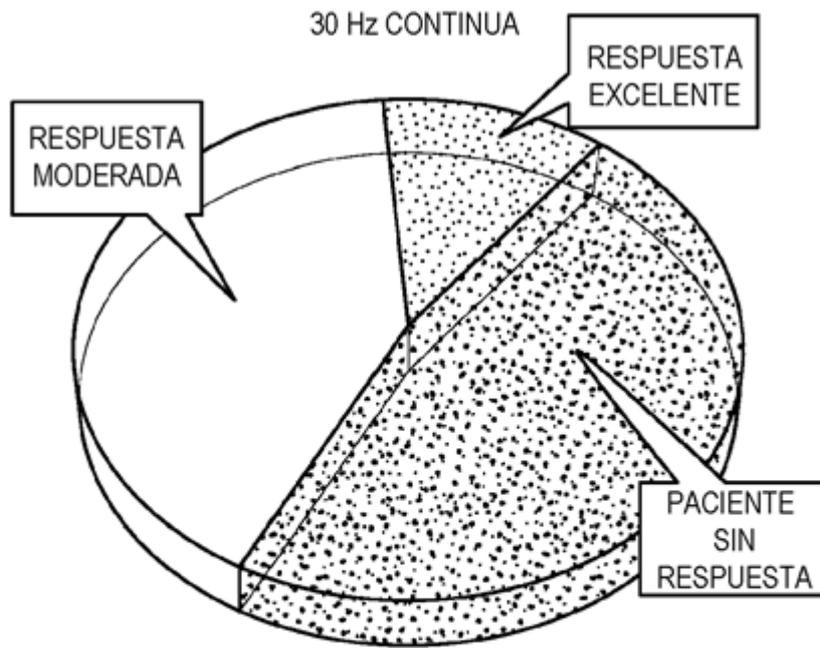


FIG. 17A

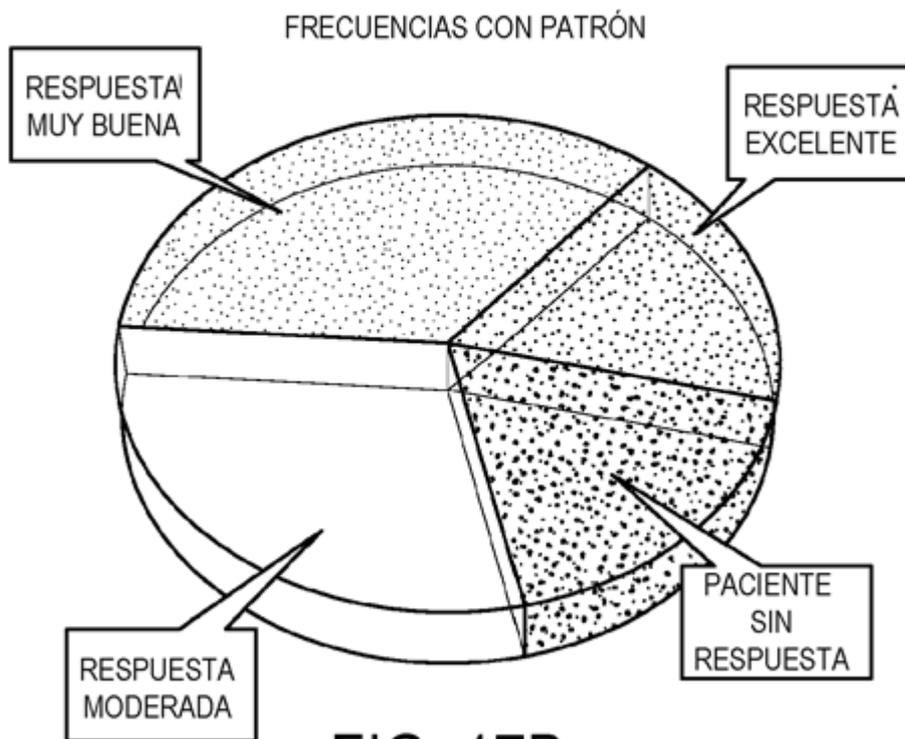


FIG. 17B

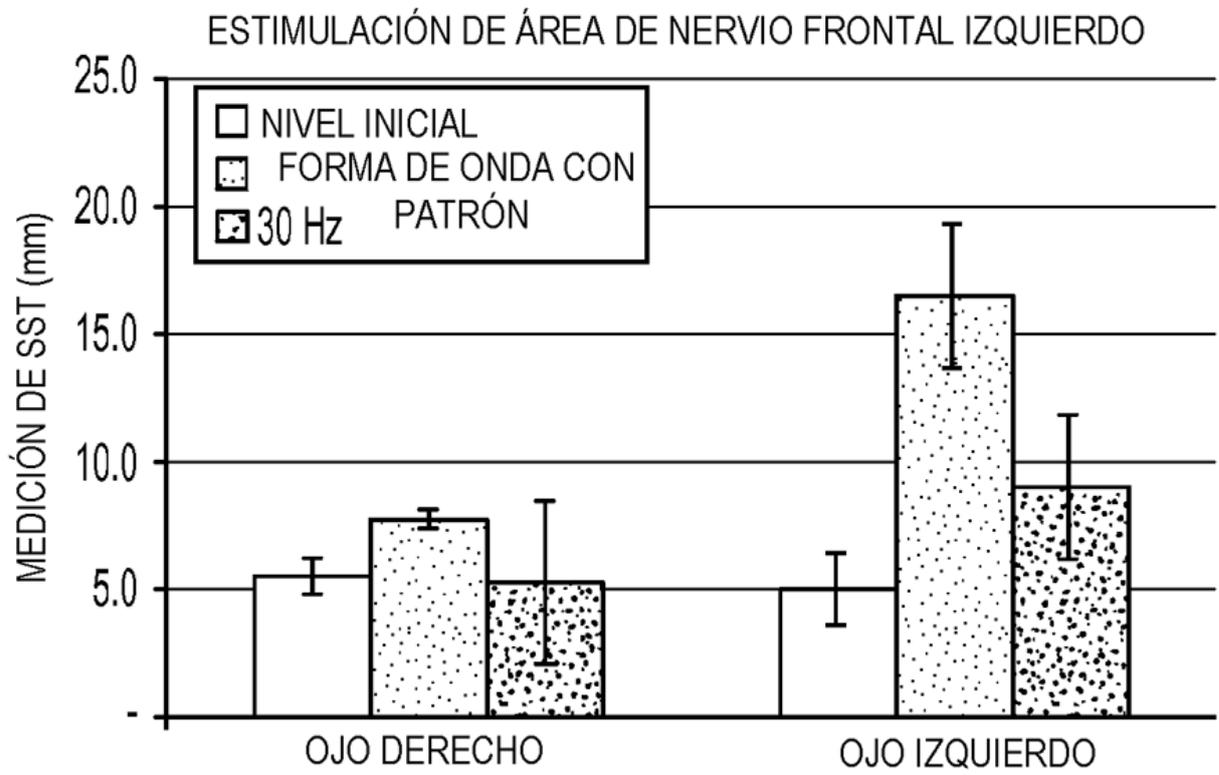


FIG. 18

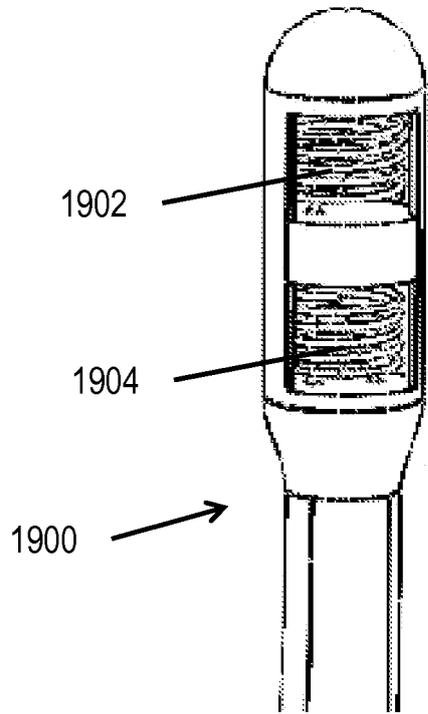


FIG. 19A

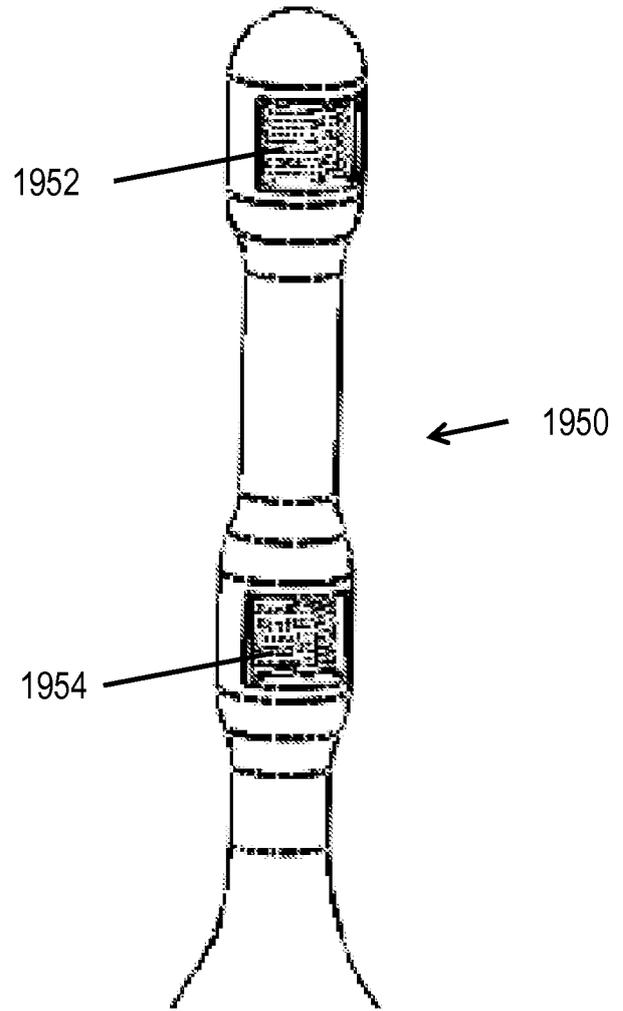


FIG. 19B

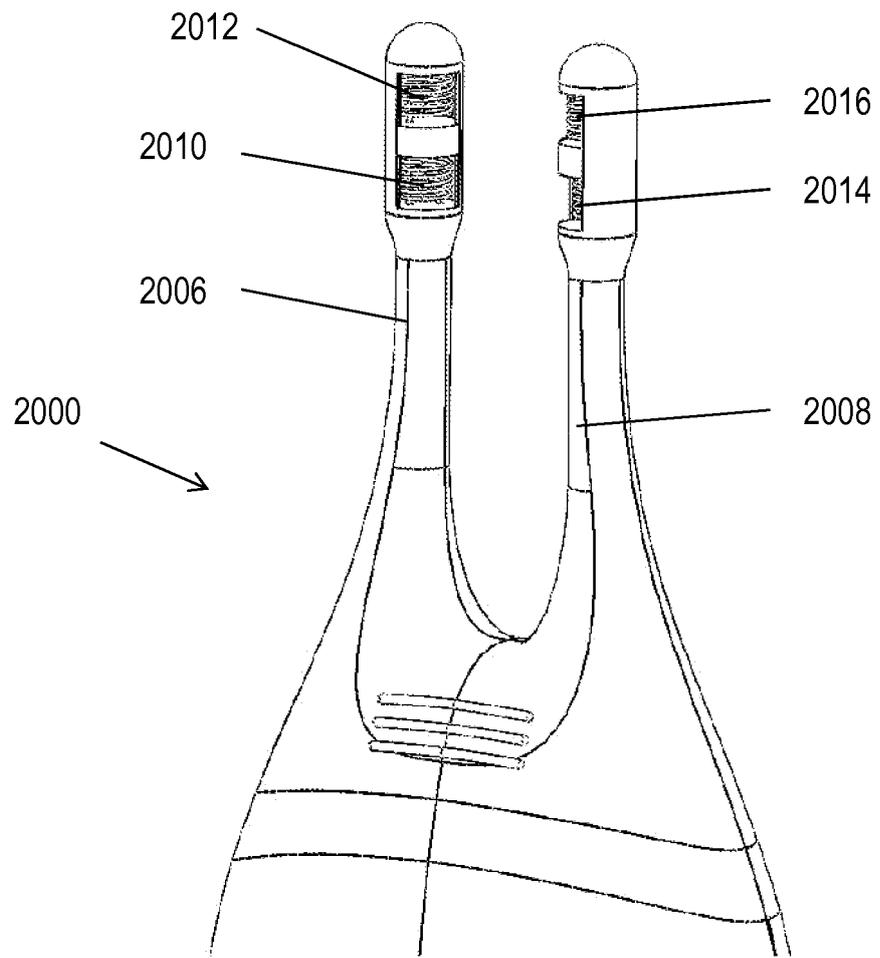


FIG. 20

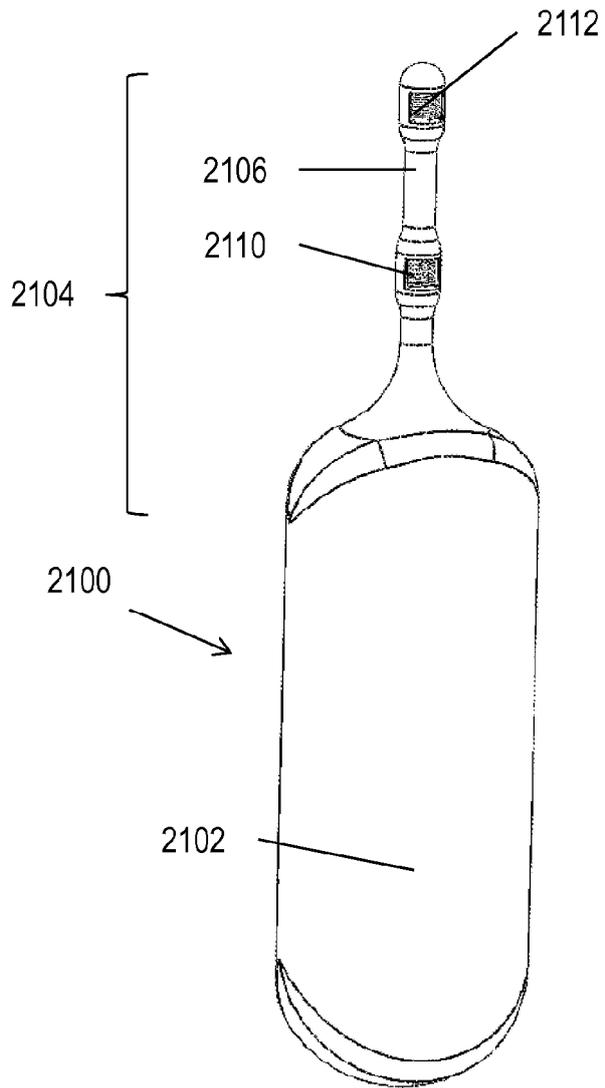


FIG. 21A

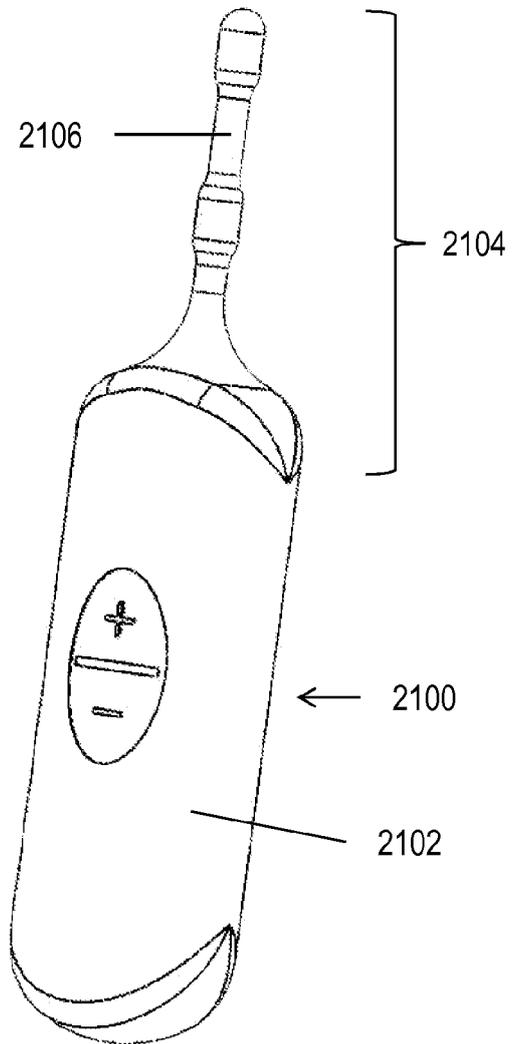


FIG. 21B

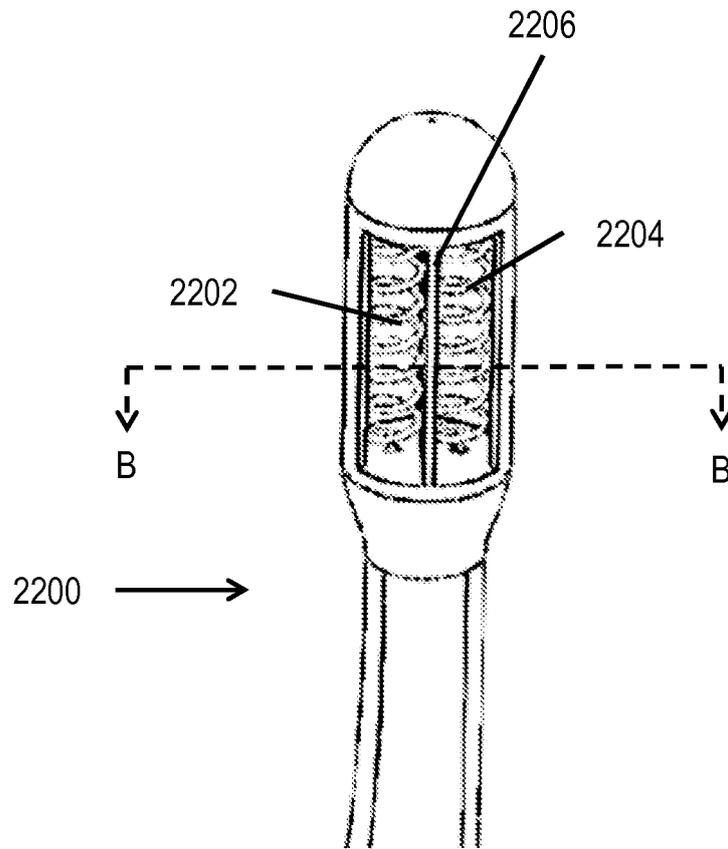


FIG. 22A

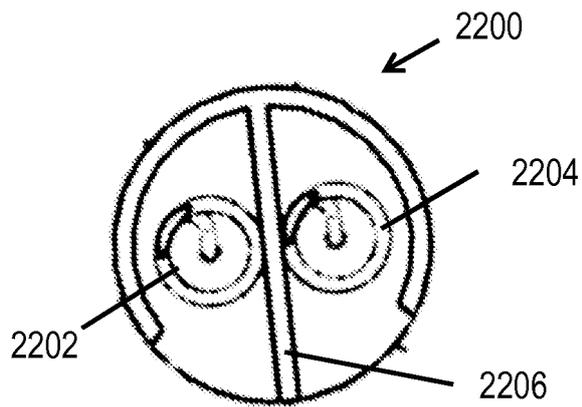


FIG. 22B

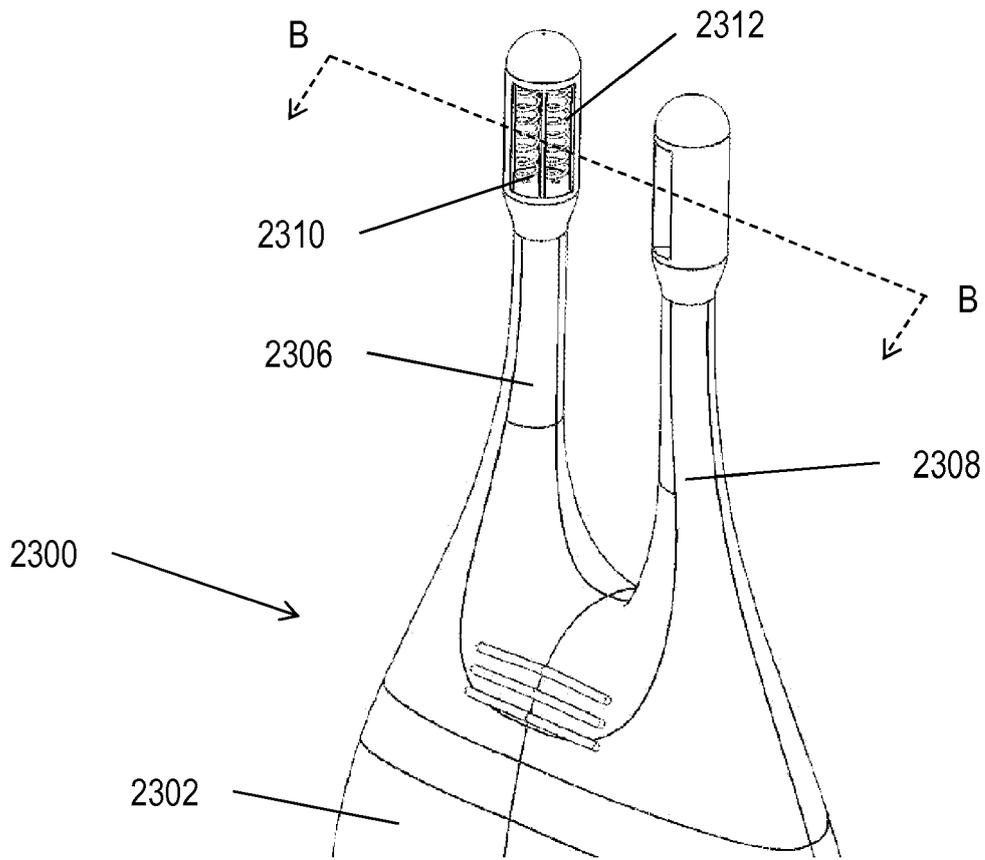


FIG. 23A

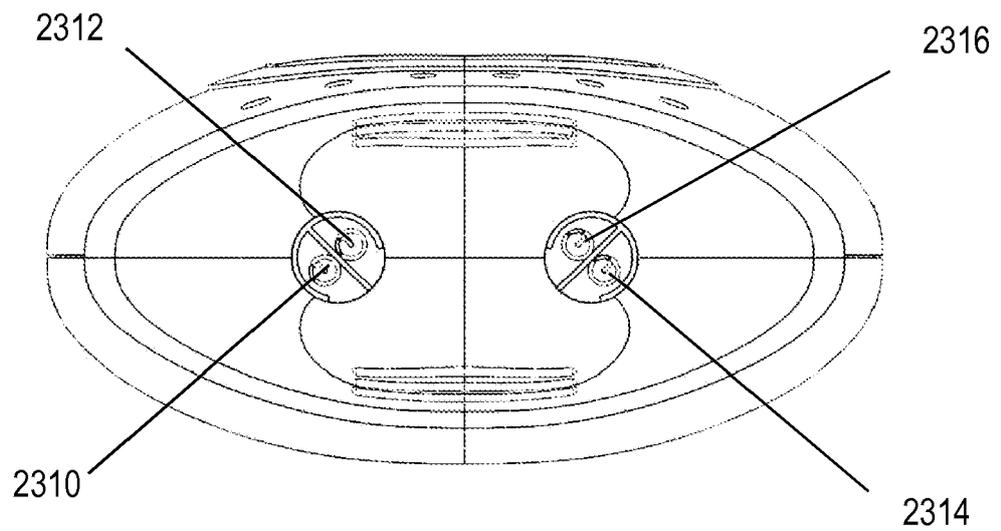


FIG. 23B

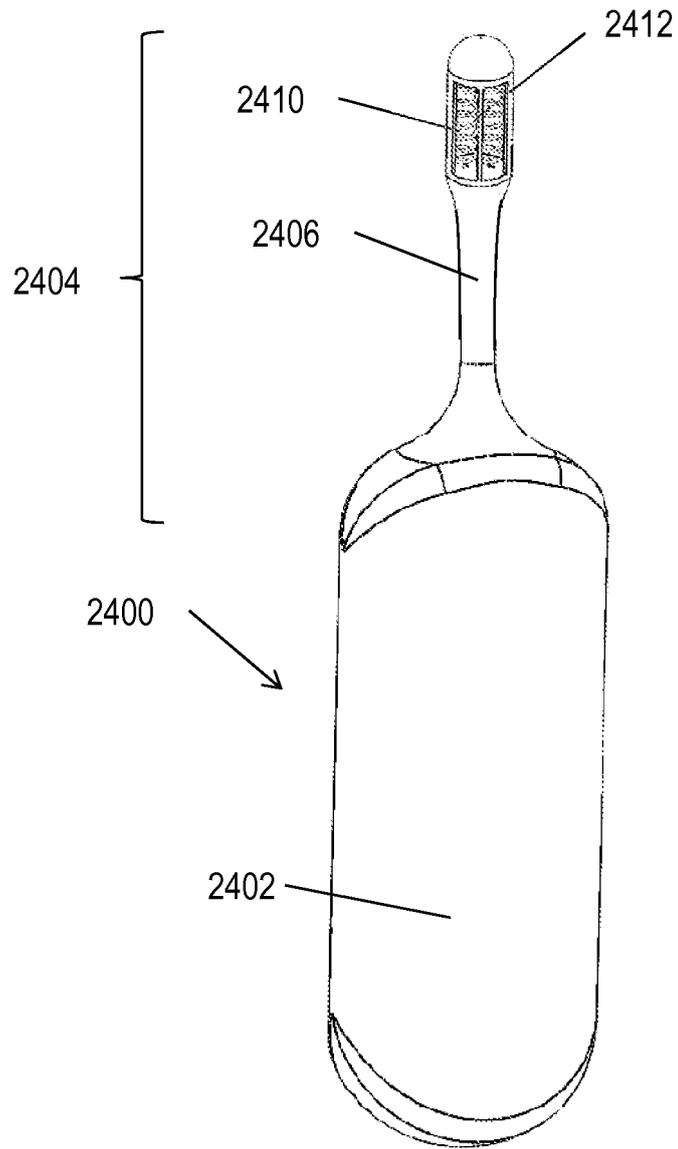


FIG. 24

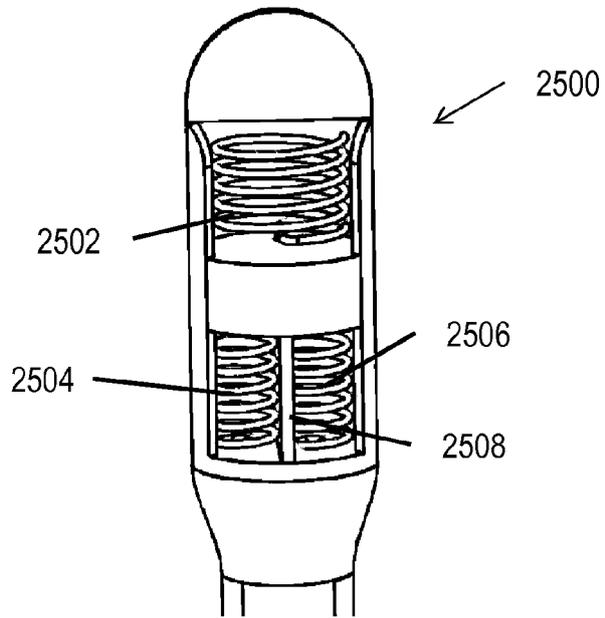


FIG. 25

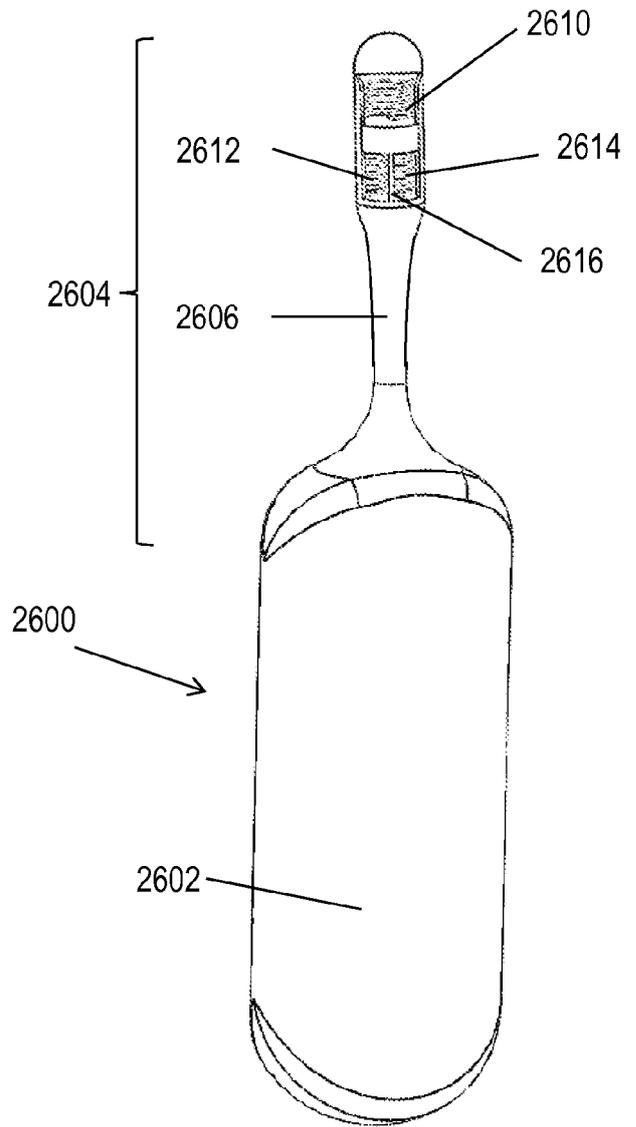


FIG. 26

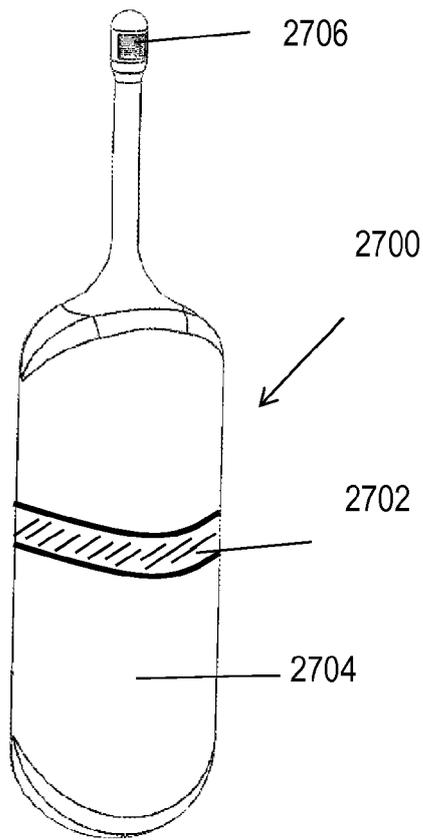


FIG. 27A

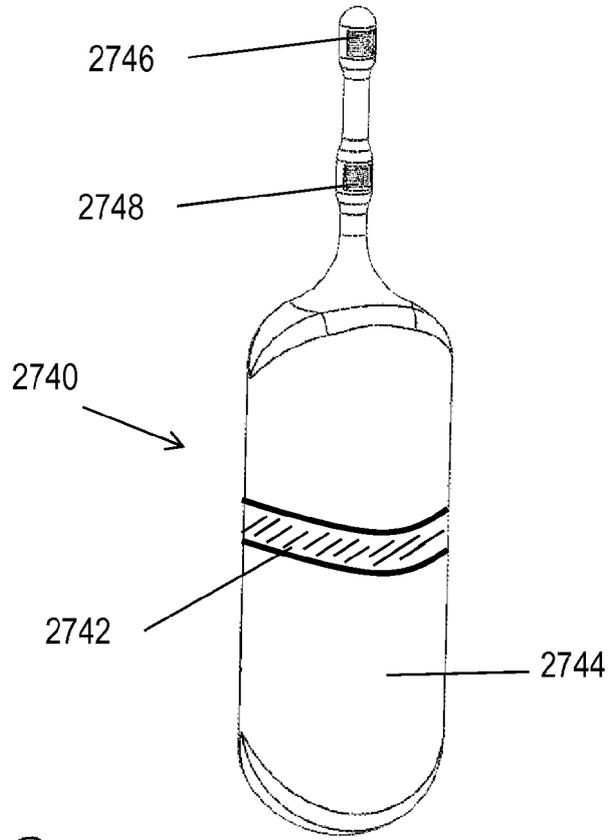


FIG. 27B

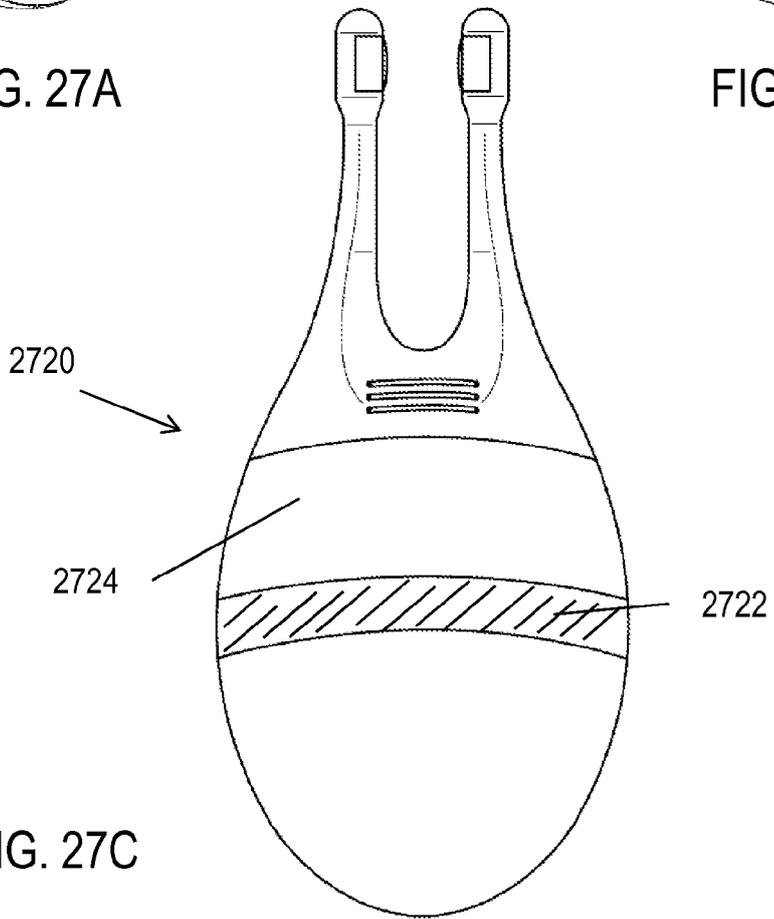


FIG. 27C

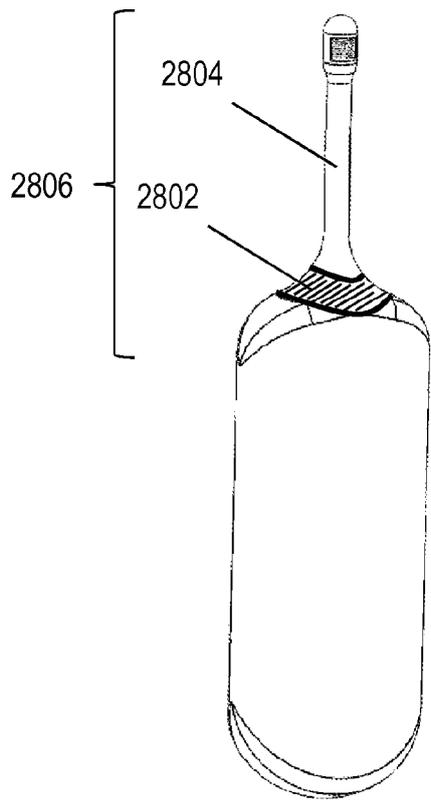


FIG. 28A

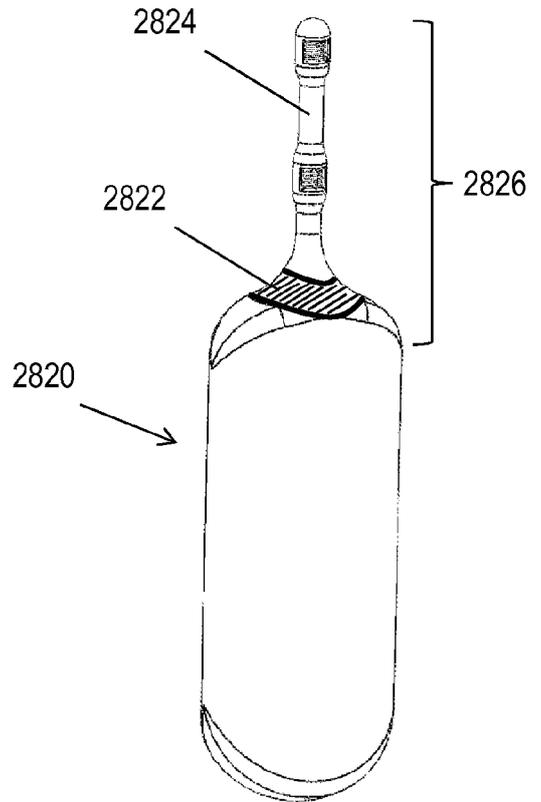
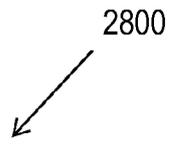


FIG. 28B

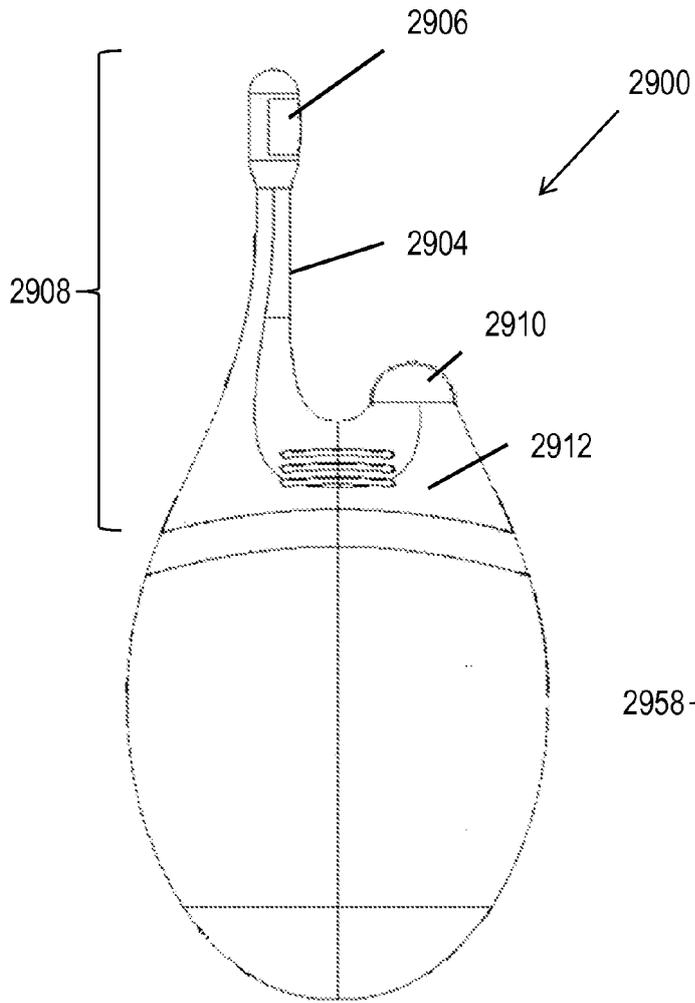


FIG. 29A

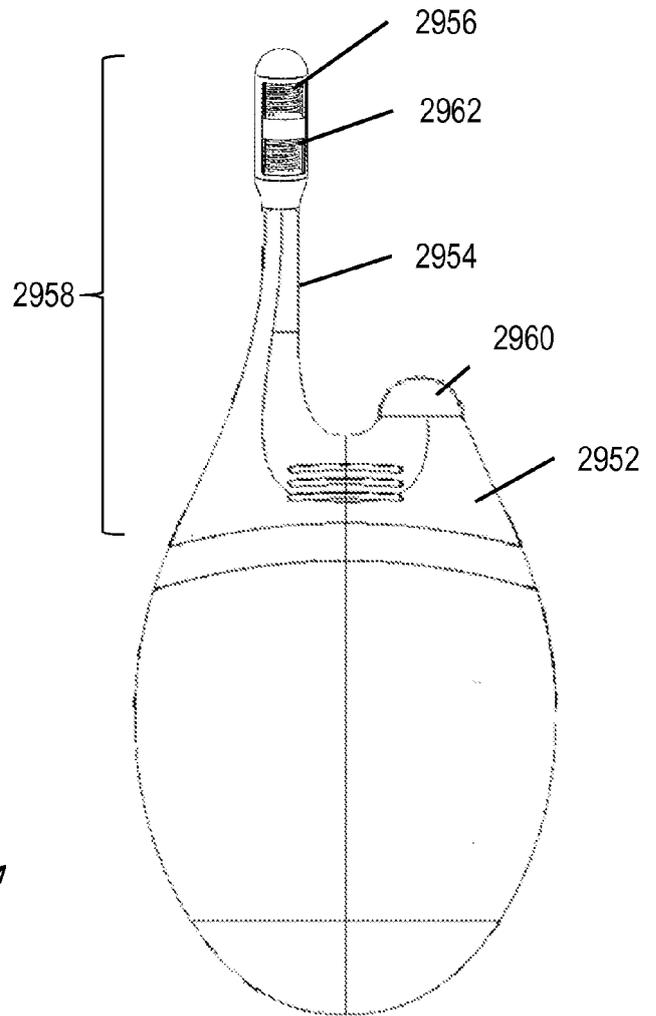


FIG. 29B

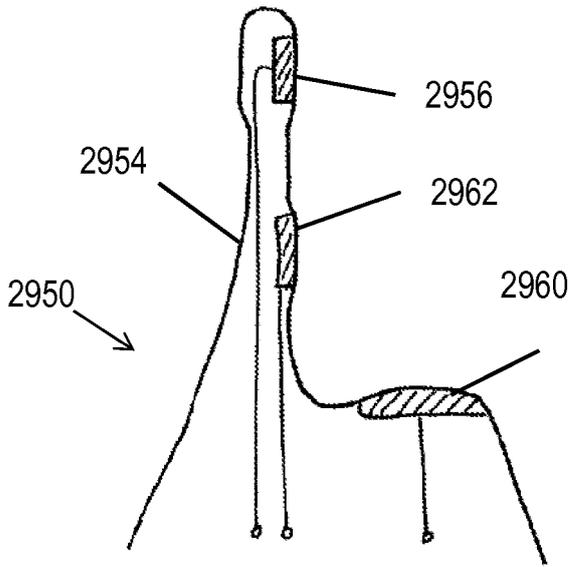


FIG. 29C

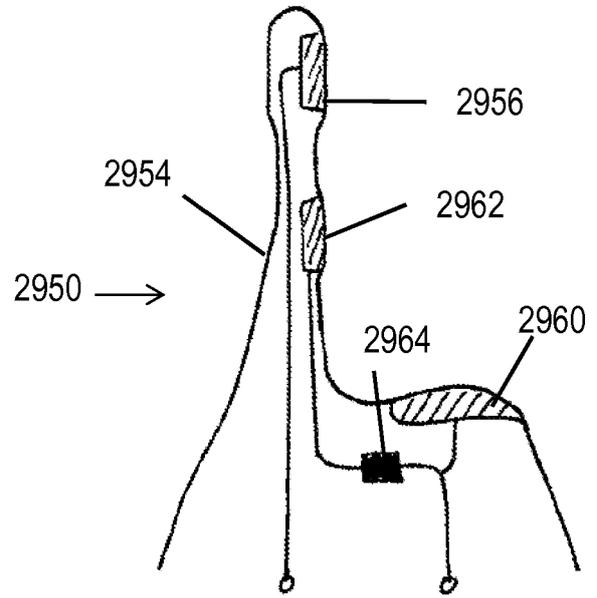


FIG. 29D

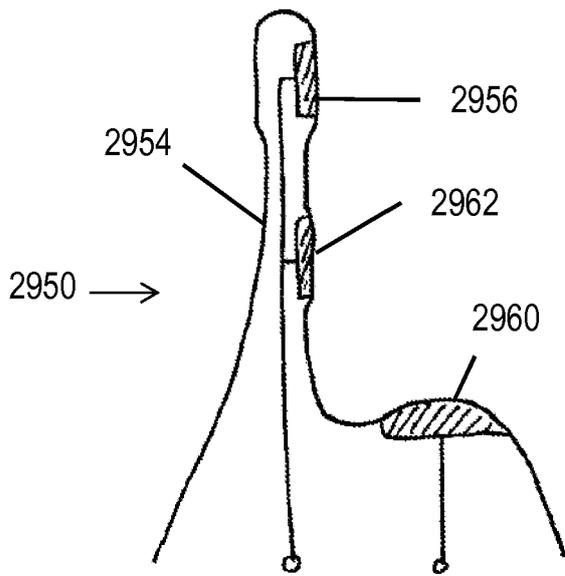


FIG. 29E

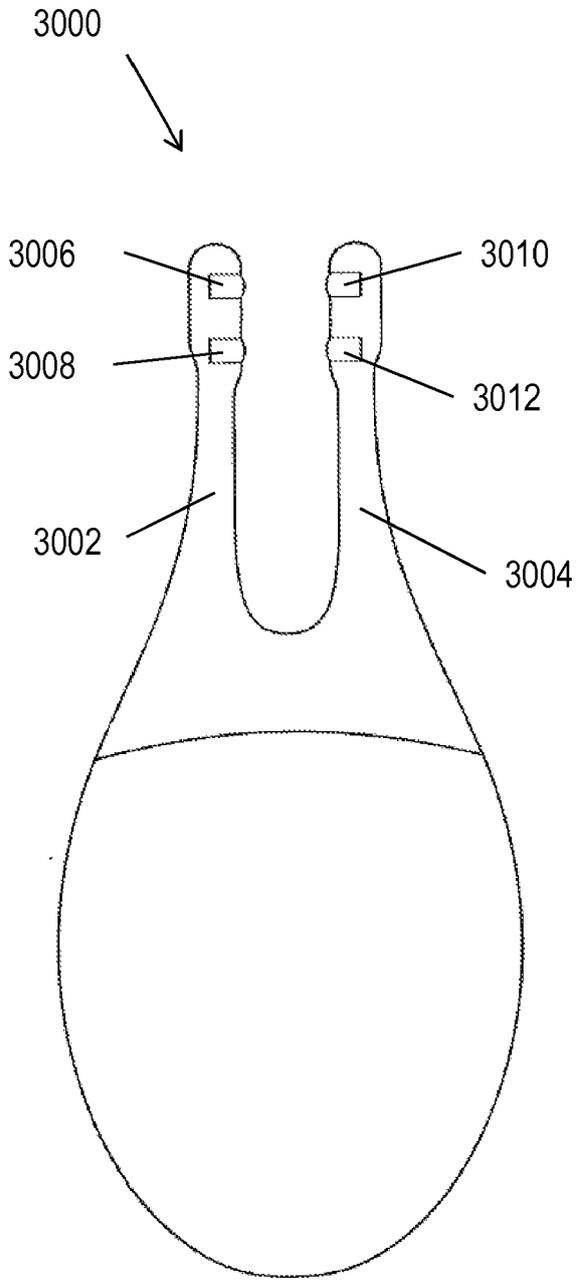


FIG. 30A

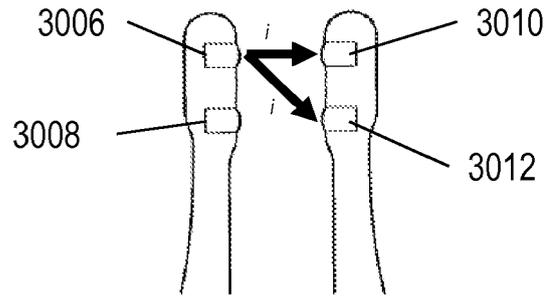


FIG. 30B

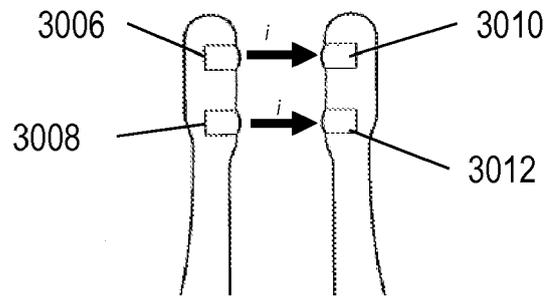


FIG. 30C

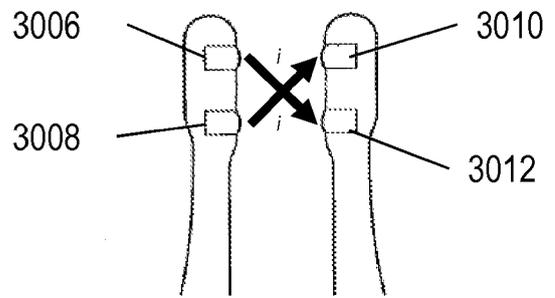


FIG. 30D

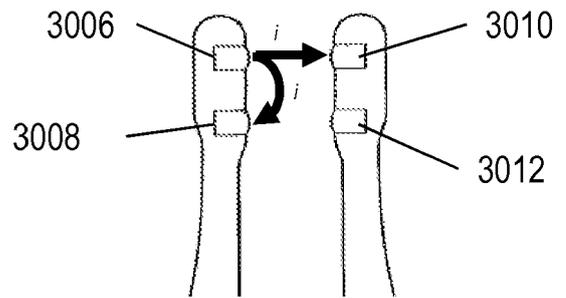


FIG. 30E

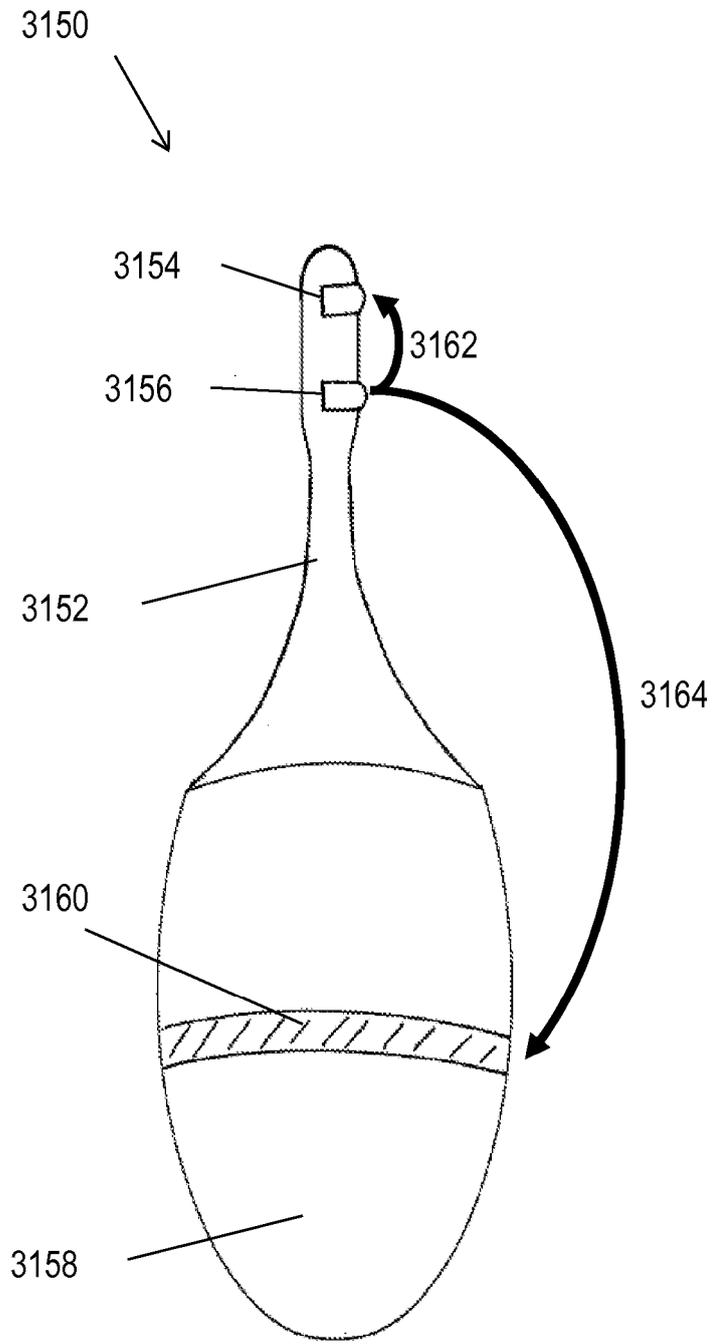
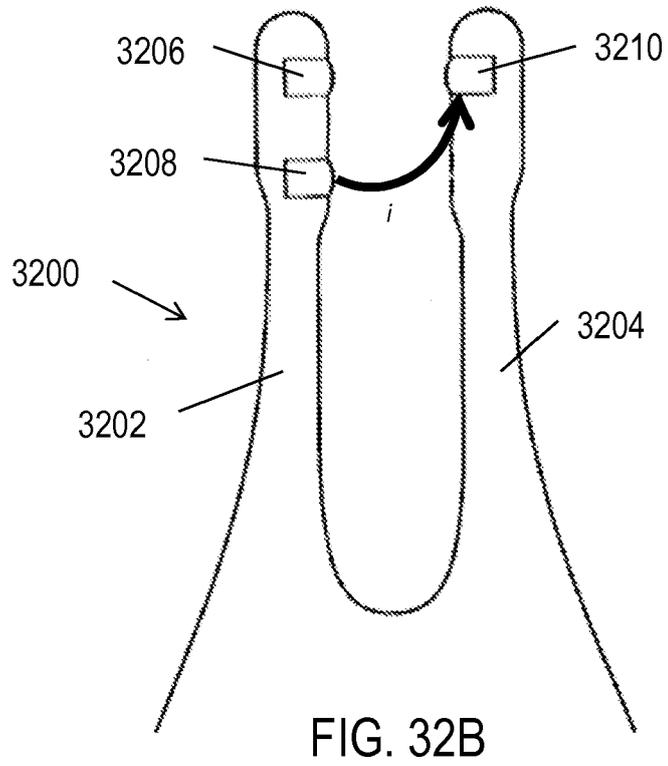
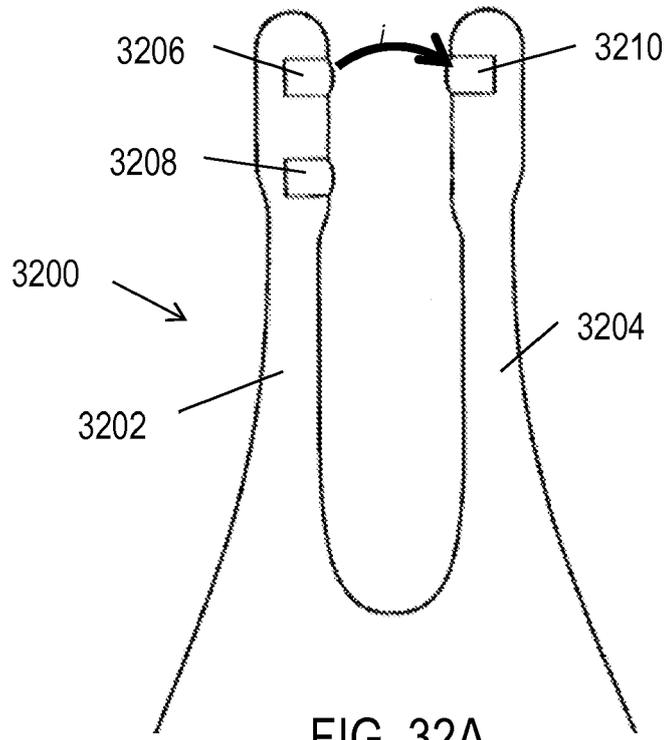


FIG. 31



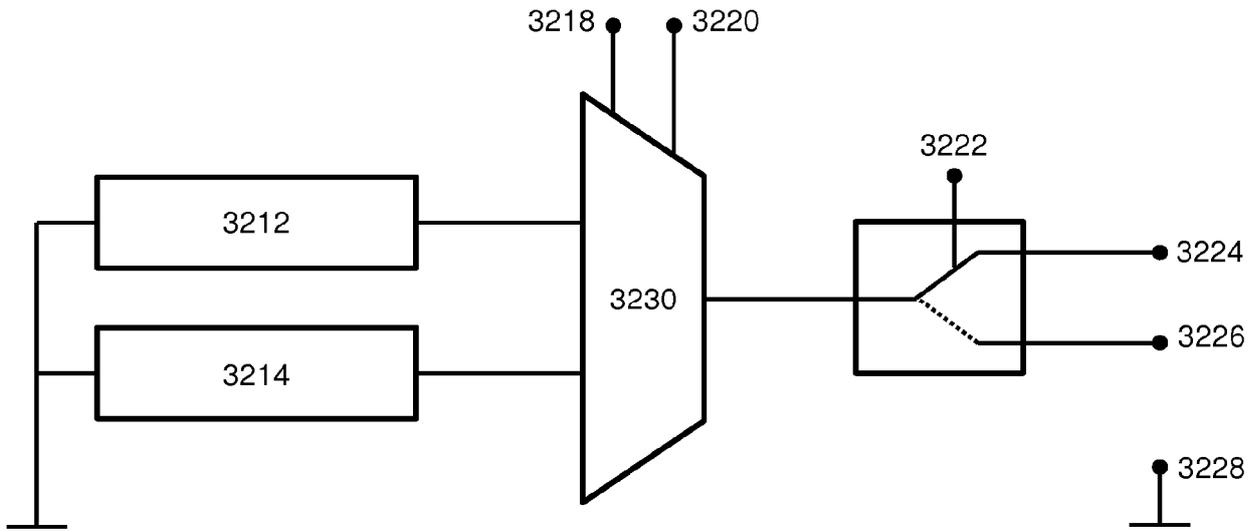


FIG. 32C

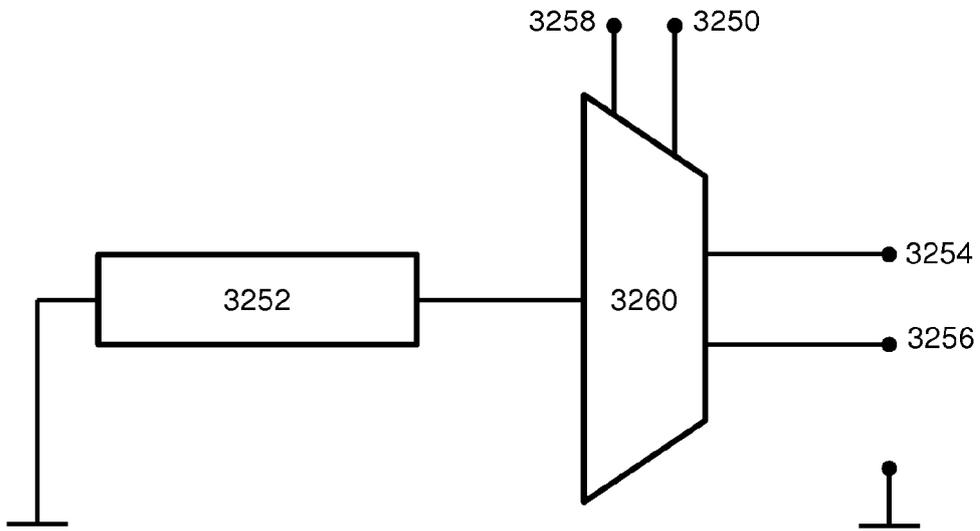


FIG. 32D

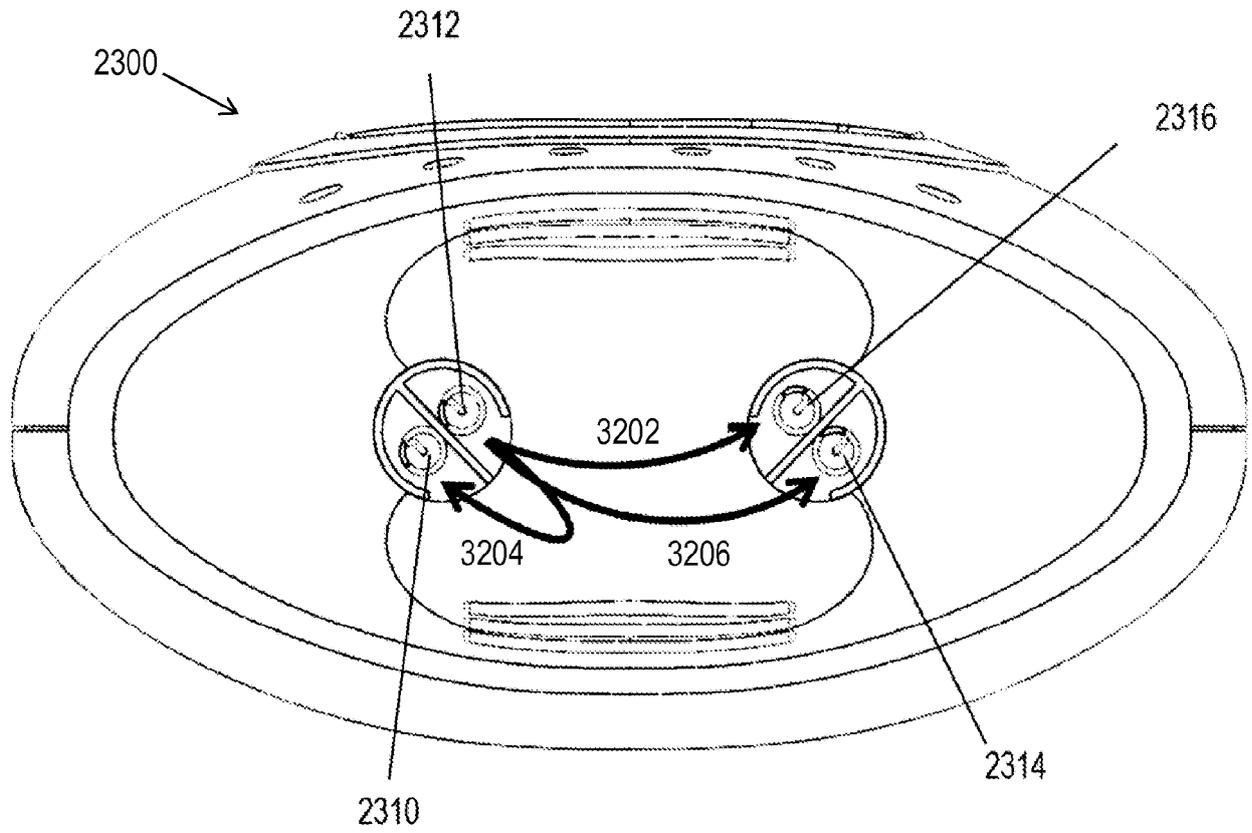


FIG. 33