



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 283 020**

51 Int. Cl.:
A61N 1/362 (2006.01)
A61N 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **97930724 .6**
86 Fecha de presentación : **16.07.1997**
87 Número de publicación de la solicitud: **0996482**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.05.2000**

54 Título: **Controlador del músculo liso.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

73 Titular/es: **Metacure N.V.**
Werfstraat 6, P.O. Box 3914
Willemstad, Curaçao, AN

72 Inventor/es: **Ben-Haim, Shlomo;**
Darvish, Nissim;
Mika, Yuval;
Fenster, Maier;
Felzen, Bella y
Shemer, Isaac

74 Agente: **Álvarez López, Fernando**

ES 2 283 020 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

Controlador del músculo liso.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere al campo de controlar la actividad mecánica y/o eléctrica del músculo liso mediante la aplicación de campos eléctricos al músculo.

10 **Antecedentes de la invención**

En muchos tejidos corporales, la actividad de las células individuales, especialmente la contracción, se inicia mediante cambios en los potenciales transmembranales. Estos tipos de tejido también se denominan tejidos excitables, ya que cuando son excitados por una señal eléctrica, reaccionan con una activación. Algunos ejemplos de tejido excitable incluyen: músculo cardíaco, músculo esquelético, músculo liso y tejido nervioso. En muchos casos, la actividad de un gran número de dichas células tisulares excitables está sincronizada por señales eléctricas de activación en propagación. Una señal de activación es una señal eléctrica que, cuando alcanza una célula excitable, provoca que se despolarice y realice su actividad. Además, la despolarización crea una nueva señal de activación en propagación que continúa entonces propagándose hacia la siguiente célula no activada. En la mayor parte del tejido excitable, la célula es refractaria después de una despolarización, de forma que la señal de activación no puede viajar inmediatamente hacia atrás.

El tracto gastrointestinal (GI) es un ejemplo de un importante sistema fisiológico en el que muchas actividades están coordinadas mediante señales de activación eléctricas en propagación. El tracto GI comprende un estómago, un intestino delgado y un intestino grueso. En un proceso digestivo típico, el alimento es masticado en la boca y entra en el estómago para su digestión. El alimento pasa periódicamente al antro para ser desmenuzado, y después vuelve de nuevo al estómago. Después de un período de tiempo, se abre el esfínter pilórico, y el alimento pasa al intestino delgado. En el intestino delgado, el alimento es agitado, y se mueve hacia delante mediante un movimiento rítmico del intestino, hasta que alcanza el intestino grueso. Un esfínter unidireccional permite el movimiento únicamente desde el intestino delgado hacia el intestino grueso. Una vez en el intestino grueso, el alimento es agitado adicionalmente y compactado mediante movimientos del intestino grueso. Estos movimientos también hacen avanzar al alimento digerido, ahora heces, hacia un par de esfínteres de salida, que marcan el final del tracto GI.

El tracto GI está formado en su mayor parte por músculo liso, que cuando se despolariza, se contrae. Todos los movimientos descritos anteriormente del tracto GI están sincronizados mediante señales de activación en propagación. Como puede apreciarse, en muchos casos estas señales eléctricas no están activadas, ni se responde a ellas adecuadamente, lo que da como resultado una enfermedad. En un ejemplo, una úlcera provoca la inflamación del tejido GI. El tejido inflamado puede generar falsas señales de activación, lo que puede provocar que el estómago se contraiga de forma caótica. El tejido inflamado también puede afectar al perfil de activación del estómago por la no conducción de las señales de activación o por tener una velocidad de conducción diferente a la del tejido sano.

La regulación del tracto GI es conocida en la técnica, por ejemplo, según se muestra en las patentes de EE.UU. 5.292.344 y 5.540.730. La patente 5.540.730 describe tanto el aumento como la disminución de la excitabilidad del tracto GI mediante la estimulación de diferentes porciones del nervio vago. La patente 5.292.344 describe un marcapasos que estimula directamente porciones del tracto GI. También se sabe que la estimulación eléctrica del tracto GI se usa para estimular el tracto GI de pacientes que padecen de un síndrome de amortiguación postoperatoria, según hace constar el documento SU1039506.

El útero también comprende músculo liso, que se contrae en respuesta a señales de activación eléctricas. "Uterine Electromyography: A Critical Review" by D. Devedeux, y col., Am. J. Obstet Gynecol 1993; 169: 1636-53, describe los diferentes tipos de músculo uterino y las señales eléctricas generadas por dichos músculos. Un hallazgo importante que se describe en ese documento es que la actividad eléctrica del útero parece no estar correlacionada antes del parto, pero cuando se establece el parto, las contracciones y la actividad eléctrica asociadas al mismo se vuelven altamente sincronizadas.

En la práctica médica actual, el parto puede retrasarse administrando ciertos fármacos. Sin embargo, el funcionamiento de estos fármacos es algo incierto. Además, el parto puede inducirse usando otros fármacos, tales como la oxitocina. Desafortunadamente, la dosis de oxitocina que se requiere no puede ser conocida con antelación, y una sobredosis del fármaco puede dar como resultado un exceso de contracción que puede dañar mecánicamente al feto y/o a la madre.

El documento SU709078 describe la estimulación del útero después del parto usando una corriente eléctrica aplicada externamente para aumentar las contracciones y ayudar a la expulsión de las secundinas y reducir la hemorragia al contraer rápidamente el útero.

El uso de campos eléctricos aplicados localmente para reducir el dolor es conocido en la técnica. "Electrical Field Stimulation - Meditated Relaxation of a Rabbit Middle Cerebral Artery", D. A. Van Ripper y J. A. Bevan, Circulatory Research 1992; 70: 1104-1112 describe la producción de relajación de una arteria mediante la aplicación de un campo

eléctrico. La patente de EE.UU. 4.537.195, describe el tratamiento del dolor usando TENS (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*), para el tratamiento de dolores de cabeza. En esta patente se plantea la hipótesis de que la estimulación eléctrica evita la constricción de las arterias mediante la estimulación del músculo de las paredes arteriales, evitando así la dilatación de los capilares, dilatación que es una causa de dolores de cabeza.

El documento SU1147408 describe un procedimiento para cambiar la distribución del flujo sanguíneo en y alrededor del hígado, aplicando campos eléctricos a las arterias y variando la frecuencia del campo en sincronía con el ritmo cardíaco.

La patente de EE.UU. 5.447.526 describe un controlador eléctrico transcutáneo del músculo liso para inhibir o disminuir la contracción del músculo liso, especialmente del músculo uterino. El controlador, que se aplica sobre el exterior del abdomen, también puede detectar las contracciones musculares y efectuar pulsos inhibidores o estimuladores hacia el útero como un todo, dependiendo de la aplicación médica, en respuesta a las contracciones detectadas.

El documento WO93/18820 describe un procedimiento para aumentar el tono muscular usando lo que se describe como una “estimulación eléctrica crónica por debajo del umbral”. Se aplica una serie de señales eléctricas a un músculo que causan el espasmo o la contracción del músculo. Los parámetros de los pulsos se determinan experimentalmente ajustándose para producir la máxima reacción del músculo, y con todo, para evitar la fusión de varios espasmos simples producidos en una contracción aparentemente suave y continua del músculo.

El documento WO94/17855 describe un aparato para producir analgesia en un paciente. El aparato usa electrodos de superficie para aplicar señales eléctricas, cuyos parámetros se eligen con objeto de maximizar la estimulación en el sistema nervioso central, minimizando la estimulación de los nervios situados entre los electrodos y el sistema nervioso central.

El documento US4.411.268 describe un sistema que aplica dos tipos de señales al tejido muscular. El tejido muscular sobre el que se aplican las señales es un tejido que ha sido tomado de un músculo del cuerpo e injertado en otro músculo, y como tal tiene unas características diferentes a las del tejido al que sustituye. Los dos tipos de señales son señales reguladoras, que provocan una “contracción funcional” del músculo, y señales que provocan una “estimulación de acondicionamiento”. El propósito de la estimulación de acondicionamiento es “transformar o mantener unas propiedades contráctiles particulares del músculo”. Las señales de estimulación de acondicionamiento no inducen una estimulación funcional. Su efecto sobre el tejido muscular no es inmediato, y sus parámetros se eligen de forma que provoquen cambios a largo plazo en el tipo de respuesta del músculo injertado, es decir, para cambiar el tipo de tejido y provocar así que el tejido muscular injertado se comporte como el tejido del músculo hospedador.

El documento US5.083.564 describe la aplicación de “estímulos por debajo del umbral” a la unión A-V del corazón en las proximidades del haz de HIS con objeto de crear o aliviar los síntomas de un bloqueo AV completo.

Resumen de la invención

Es un objeto de algunos aspectos de la presente invención proporcionar un aparato para controlar directa y localmente la contracción y/o la fuerza de contracción de los músculos lisos. Dicho control se emplea especialmente, en las formas de realización preferidas en particular de la invención, en el tracto gastrointestinal (GI), el útero, la vejiga, las glándulas endocrinas, la vesícula biliar y los vasos sanguíneos.

Los inventores han descubierto que la fuerza de contracción de un músculo liso puede tanto aumentarse como disminuirse mediante una aplicación juiciosa de un campo eléctrico no excitador. Un campo eléctrico no excitador es un campo eléctrico que no induce la propagación de un potencial de acción en el músculo liso. Dicho campo eléctrico no excitador modifica, sin embargo, la reacción del músculo liso ante un campo excitador. Los inventores también han descubierto que es posible desensibilizar el músculo liso ante una señal de activación, para que así el músculo liso desensibilizado no responda a una señal de activación y tampoco propague la señal de activación.

Poco después de retirar el campo, sus efectos desaparecen. Debería apreciarse que muchos músculos lisos se caracterizan por múltiples capas de fibras, teniendo las fibras de cada capa una orientación preferida. En una forma de realización preferida de la invención, las capas individuales se controlan selectivamente aplicando el campo eléctrico para que sea sustancialmente paralelo a la orientación de la fibra (en cuyo caso el campo es altamente eficaz). Cuando se desea un menor grado de interacción entre la capa muscular y el campo, el campo se aplica preferiblemente perpendicular a las fibras musculares.

La presente invención puede usarse para controlar el tracto GI de forma más precisa de lo que es posible usando fármacos y/o una regulación sencilla o multizonal. Preferiblemente, se aumenta la fuerza de contracción de una porción del tracto GI, tal como para compensar una contracción debilitada y/o hacer avanzar un bolo de otro modo atascado. Alternativa o adicionalmente, la fuerza de contracción puede reducirse, tal como para tratar a un paciente con un intestino hipersensible. Alternativa o adicionalmente, una sección del intestino puede desensibilizarse o bloquearse frente a las señales de activación eléctricas con objeto de promover la curación de una lesión en la sección. La reducción o el bloqueo de la contracción también son útiles para tratar la diarrea aguda y para detener una pérdida desde un estoma, cuando no se desea en dicha pérdida. Adicional o alternativamente, el perfil de activación del trac-

to GI, que normalmente incluye una onda de movimiento hacia adelante y una onda de retorno, es modificado, por ejemplo, bloqueando la onda de retorno (el reflujo), de forma que aumente la motilidad del intestino. El bloqueo de la onda de retorno puede realizarse desensibilizando uno o más segmentos del intestino después de que haya pasado la onda hacia adelante, de forma que la onda de retorno se detendrá en el segmento desensibilizado. Alternativamente, se desensibiliza toda la longitud del intestino durante la duración de la onda de retorno. Después de que haya parado la onda de retorno, el campo desensibilizante se detiene preferiblemente de forma que permita que la onda hacia delante se propague adecuadamente. Las ondas hacia delante y de retorno pueden detectarse por su actividad mecánica o, más preferiblemente, por su actividad eléctrica.

En un uso preferido particular de la presente invención, se reduce la tensión en el extremo inferior del colon de forma que el aporte sanguíneo local mejore y ayude a curar las hemorroides y las fisuras anales. Recientemente se ha sugerido que la mayor parte del dolor asociado con las hemorroides está causado por una isquemia del tejido, lo que a su vez está causado por un aumento anormal de la tensión en el colon inferior. Dicha tensión se ha tratado usando fármacos aplicados tópicamente tales como nitroglicerina.

Un endoscopio, según otro uso preferido de la presente invención, controla localmente la actividad del intestino, de forma que provoque que el músculo liso avance y/o se retraiga del endoscopio. Alternativa o adicionalmente, se usa una desensibilización eléctrica local en sustitución, y/o además de, la relajación del intestino usando fármacos.

Aunque algunas de las aplicaciones de la presente invención se han descrito con respecto a un endoscopio o un colonoscopio, debería entenderse que la invención va a usarse con sondas invasivas en general, y con endoscopios, colonoscopios, histeroscopios y rectoscopios, en particular.

La presente invención puede usarse para controlar de forma más precisa el parto, incluyendo retrasar y/o adelantar el establecimiento del parto, aumentar o disminuir la duración del parto y/o detener la continuación del parto una vez que ha empezado o cuando todavía está en las etapas previas. La detención del parto es especialmente importante para tratar los casos de un establecimiento prematuro del parto. Dicho control se ejerce, preferiblemente, reduciendo la contractilidad de los músculos uterinos, aumentando su contractilidad o desensibilizándolos, de forma que no se produzcan contracciones sincronizadas. Se ha planteado la hipótesis de que el parto es un proceso autoalimentado, en el que las fuerzas de contracción en aumento producen fuerzas de contracción aún mayores en el siguiente ciclo de contracciones. Amortiguando las fuerzas de contracción puede romperse dicho bucle de retroalimentación. Además, cuando el útero está desensibilizado, las contracciones no pueden producirse y el parto se detiene temporalmente, sin un peligro significativo para el feto, como podría esperarse con los fármacos. Un parto interrumpido de este modo puede reiniciarse rápidamente, sin los problemas asociados con el parto detenido con fármacos. Preferiblemente, las falsas señales eléctricas de activación que se originan en porciones anómalas del útero, tales como porciones que contienen un fibroma, señales de activación que pueden provocar un parto prematuro, se reducen mediante la desensibilización y/o el bloqueo local del tejido uterino.

Preferiblemente, las contracciones menstruales del útero (calambres) se tratan detectando dichos calambres y aplicando un campo eléctrico desensibilizante al útero para amortiguar dichos calambres. Alternativamente, dicho campo eléctrico desensibilizante puede aplicarse durante el tiempo en el que se espere que se produzcan dichos calambres.

La presente invención puede usarse para controlar la contractilidad de la vejiga. Preferiblemente, la vejiga es desensibilizada de forma que no se contrae espontáneamente cuando dicha contracción es indeseable. Preferiblemente, un aparato para controlar la vejiga incluye un mecanismo de retroalimentación que detiene su actividad cuando la vejiga se llena demasiado. Adicional o alternativamente, la fuerza de contracción de la vejiga aumenta durante la micción. Preferiblemente, la fuerza de contracción de la vejiga está aumentada en los pacientes con hipertrofia de vejiga, de forma que la vejiga encogerá gradualmente. Dicho tratamiento se combina preferiblemente con un tratamiento farmacológico y/o una implantación de una endoprótesis, tratamientos que pueden usarse para reducir la obstrucción de la uretra.

Preferiblemente, se controla la tasa de producción de las glándulas endocrinas o neuroendocrinas, preferiblemente se reduce aplicando un campo eléctrico desensibilizante a las células β de los islotes pancreáticos, de forma que se reduce la producción de insulina en pacientes que padecen niveles de hiperinsulinemia. Preferiblemente, dicho control se aplica sin medir la actividad eléctrica de las células β de los islotes. Alternativa o adicionalmente, dicho control se aplica mientras se controla el nivel de glucosa en sangre. El campo desensibilizante es preferiblemente un campo de CC aplicado localmente, cuya polaridad cambia con una frecuencia muy baja, tal como una vez por hora, de forma que se evite la polarización de los electrodos y/o un daño al tejido.

Otro uso de la presente invención se refiere a tratar el espasmo vascular, la angina de pecho y/o una presión sanguínea anormal, controlando eléctricamente los grandes vasos sanguíneos del cuerpo. Según un uso preferido de la invención, las grandes venas, tales como las venas abdominales, se relajan mediante la aplicación a las mismas de un campo eléctrico inhibitor local. Alternativa o adicionalmente, las grandes arterias, tales como la aorta, se relajan mediante la aplicación a las mismas de un campo eléctrico inhibitor local. Alternativa o adicionalmente, se aplican campos excitadores a las arterias y/o las venas para contraerlas. Como puede apreciarse, la modificación del volumen de las arterias y las venas puede afectar directamente a la presión sanguínea del paciente y/o al rendimiento cardiovascular. Además, la relajación de las venas reduce la precarga cardiaca, lo que puede detener un episodio de isquemia,

por ejemplo, una angina de pecho. Adicionalmente, la relajación de la aorta es útil en los casos de espasmo vascular, que en muchos casos es la causa de la angina de pecho.

5 El campo eléctrico relajante se aplica preferiblemente a los vasos sanguíneos en espasmo, que en algunos casos, pueden ser vasos sanguíneos coronarios. La relajación de los vasos sanguíneos inducida eléctricamente puede usarse en lugar de, o además de, los fármacos. Adicionalmente, la relajación forzada de las arterias y las venas es útil para tratar un evento isquémico agudo. Típicamente, el evento isquémico provoca un aumento de la frecuencia cardíaca, que sobrecarga adicionalmente el tejido cardíaco isquémico. Al reducir la precarga y/o la postcarga cardíacas, la demanda cardíaca se reduce, lo que reduce la demanda de oxígeno de los tejidos isquémicos y/o permite una mejor perfusión de los tejidos isquémicos. Adicional o alternativamente, la diástole puede extenderse para ayudar a la perfusión del músculo cardíaco. La extensión de la diástole puede conseguirse, por ejemplo, desensibilizando al menos una porción del corazón, usando técnicas tales como las descritas en el documento PCT IL97/00012, "Electrical Muscle Controller", presentado el 8 de enero de 1997.

15 Los procedimientos y dispositivos que quedan fuera del alcance de las reivindicaciones se describen en este documento para una mera ilustración de la invención y su uso.

Se proporciona por lo tanto un aparato según se define en la reivindicación 1.

20 Aunque la presente invención puede describirse en este documento principalmente mediante los procedimientos usados, debería apreciarse que el alcance de la invención incluye aparatos adaptados para realizar estos procedimientos. En particular, el alcance de la invención incluye generadores programables de campos eléctricos que están programados para suministrar un campo eléctrico según una forma de realización preferida de la invención. En una forma de realización preferida de la invención, las variables programables incluyen formas de onda, amplitudes, frecuencias, duraciones, retrasos, sincronización y respuesta a parámetros de la actividad muscular medidos localmente. Debería apreciarse que el comportamiento de un músculo en una porción del mismo puede ser modificado aplicando un campo eléctrico a una segunda porción del mismo, por ejemplo, inhibiendo la propagación de una señal de activación a la primera porción o cambiando la distribución de las fuerzas que actúan sobre la primera porción.

30 Breve descripción de los dibujos

La presente invención se comprenderá más claramente a partir de la siguiente descripción detallada de las formas de realización preferidas de la invención, junto con las figuras anexas, en las que:

35 la fig. 1 es una ilustración esquemática de un tracto gastrointestinal (GI);

la fig. 2 es una ilustración esquemática de un tracto GI desplegado, que ilustra varias formas de realización preferidas de la presente invención;

40 la fig. 3 es una ilustración esquemática de un corte parcial de una porción expuesta del tracto GI, que muestra la orientación de las fibras musculares lisas del tracto GI;

la fig. 4 ilustra un procedimiento para hacer avanzar un colonoscopio usando un control local del tracto GI;

45 la fig. 5 es una ilustración esquemática de una cápsula para el tratamiento de hemorroides según una forma de realización preferida de la presente invención;

la fig. 6 es un diagrama esquemático de un útero que ilustra la aplicación local de campos eléctricos inhibidores a pequeñas porciones del útero, según una forma de realización preferida de la presente invención;

50 la fig. 7 ilustra un estimulador/inhibidor multizonal implantable, fijado a un útero, según una forma de realización preferida de la invención;

la fig. 8 ilustra una inserción en globo para un útero, para controlar calambres;

55 la fig. 9 ilustra un controlador que modifica la producción de una glándula, tal como el páncreas;

la fig. 10 ilustra un controlador de la presión sanguínea y/o la carga cardíaca, conectado a los vasos sanguíneos principales, según una forma de realización preferida de la presente invención;

60 la fig. 11 es una ilustración esquemática de una configuración experimental usada para determinar el efecto de un campo no excitador sobre células musculares lisas;

65 la fig. 12 es un gráfico de resultados experimentales que muestra un aumento en la fuerza de contracción de un músculo liso como resultado de la aplicación de un campo eléctrico no excitador, según una forma de realización preferida de la presente invención;

las figs. 13-17 son gráficos de resultados experimentales que muestran, cada uno, una disminución significativa en la fuerza de contracción de un músculo liso como resultado de la aplicación de un campo eléctrico no excitador, según una forma de realización preferida de la invención;

5 la fig. 18 es un gráfico de resultados experimentales que muestra un aumento en la fuerza de contracción de un músculo liso de la vejiga urinaria, como resultado de la aplicación de un campo eléctrico no excitador, según una forma de realización preferida de la invención; y

10 la fig. 19 es un gráfico de resultados experimentales que muestra una disminución en la fuerza de contracción de un músculo liso de un útero no regulado, como resultado de la aplicación de un campo eléctrico no excitador, según una forma de realización preferida de la invención.

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

15 La fig. 1 es una ilustración esquemática de un tracto gastrointestinal (GI) 22 de un paciente 20. Según una forma de realización preferida de la invención, el control local de la fuerza de contracción y/o de la sensibilidad de las porciones del tracto GI ante la excitación se consigue mediante la aplicación local de campos eléctricos no excitadores directamente en la porción que se quiere controlar. Aunque dichos campos eléctricos no excitadores no crean un potencial de acción en propagación en la porción controlada, los campos sí modifican la respuesta de la porción ante una señal de activación artificial o natural, cuando ésta llegue. En particular, los inventores han descubierto que es posible aumentar o disminuir la fuerza de contracción de una porción del tracto GI. Además, es posible desensibilizar un segmento muscular de forma que tenga una reacción reducida, o que no reaccione, ante amplitudes normales de señales de activación. Esta desensibilización, aunque es reversible, puede realizarse para que dure un cierto periodo de tiempo después de la eliminación del campo eléctrico controlador.

25 Se ha descubierto que son beneficiosas dos formas de onda en particular de campos eléctricos no excitadores. Un primer tipo es un campo sustancialmente constante (cuya polaridad puede cambiarse ocasionalmente para reducir los efectos de polarización iónica). Este campo puede aplicarse sin ninguna sincronización sobre el músculo controlado. Sin embargo, los inventores han encontrado útil detener el campo inhibitorio poco antes de que la señal de activación llegue al músculo controlado, de forma que se reduzca la amplitud de la señal de activación requerida para excitar el músculo controlado. Un segundo tipo de campo no excitador es un pulso que se aplica en sincronía con la llegada de una señal de activación. El pulso se aplica antes o durante la llegada de la señal, o con un retraso después de su llegada (un retraso lo suficientemente largo tras la activación es equivalente a aplicar el pulso antes de la activación). Los inventores consideran que un campo eléctrico no excitador aplicado después de la señal de activación tiende a aumentar la fuerza de contracción del músculo controlado aumentando la duración de la meseta de la contracción muscular. Se ha planteado la hipótesis de que un campo no excitador aplicado con gran retraso después de la llegada de la señal de activación extiende el período refractario (posiblemente por la hiperpolarización de las células musculares, de forma que la señal de activación no provoca una despolarización). Como resultado, al menos algunas de las células musculares no responden a la señal de activación, y la fuerza de contracción del músculo se reduce. Por lo tanto, cuanto más fuerte sea la señal no excitadora, más células serán hiperpolarizadas y menor será la fuerza de contracción. En un caso extremo, ninguna de las células musculares responderá a la señal reactivación, y la propagación de la misma será inhibida. También es posible que el campo no excitador reduzca afectando directamente a la fuerza de contracción conseguida por una única fibra muscular.

45 Debería mencionarse que varias formas de realización de la presente invención, según se describe en este documento, pueden usarse junto con terapias farmacológicas, con una interacción sinérgica y/o para emitir una dosis reducida del fármaco para producir un efecto deseado, y/o para permitir dosis aumentadas de los fármacos que se van a usar, mientras se limitan sus efectos secundarios adversos usando un control eléctrico. Además, dicho control eléctrico puede realizarse conjuntamente con la regulación eléctrica del tracto GI, incluyendo una regulación multizonal. Según una forma de realización preferida de la presente invención, puede conseguirse sustancialmente cualquier perfil de activación del tracto GI regulando selectivamente porciones del tracto GI y creando regiones desensibilizadas entre las porciones reguladas, de forma que una señal de activación no se propague desde una porción regulada a la siguiente. Además, dicho control eléctrico también puede realizarse en combinación con la estimulación eléctrica de un nervio vago.

55 El término "campo eléctrico" se ha usado para describir el campo no excitador usado para controlar un músculo. Los términos "campo" y "pulso de corriente" se usan en este documento de forma intercambiable, dado que en el cuerpo ambos se producen cuando se crea un potencial de voltaje entre dos electrodos. En una forma de realización preferida de la invención, el campo se aplica manteniendo la corriente constante entre al menos dos electrodos. Alternativamente, puede controlarse un potencial de voltaje en lugar de controlar la corriente.

65 El tejido muscular se adapta generalmente a frecuentes y/o intensas activaciones mediante un aumento de su masa. En una forma de realización preferida de invención, la ubicación de la regulación se elige para aumentar la fuerza del músculo en esa ubicación. Preferiblemente, la zona alrededor de la ubicación es desensibilizada, de forma que la señal de activación no se propague hacia el resto del tracto GI. Alternativa o adicionalmente, la masa muscular local se aumenta modificando la fuerza de contracción en la ubicación. Generalmente se desea una fuerza de contracción máxima, dado que provocará generalmente el mayor aumento de la masa muscular.

ES 2 283 020 T3

La fig. 2 es un dibujo esquemático del tracto GI 22, desplegado con propósitos ilustrativos, para ilustrar varias formas de realización preferidas de la presente invención. El tracto GI 22 incluye un estómago 24, un duodeno 26, un intestino delgado 27 y un intestino grueso 29.

5 Según un primer uso preferido de la invención, una porción del tracto GI es desensibilizada y/o aislada eléctricamente de las señales de activación. El aislamiento de las señales eléctricas puede conseguirse desensibilizando el tejido que rodea a la porción.

10 Las úlceras provocan una inflamación del tejido del tracto GI, tejido inflamado que puede producir falsas señales de activación. Alternativamente, el tejido inflamado puede mostrar un umbral de excitabilidad muy bajo. Estas dos anomalías pueden provocar arritmias en el estómago 24. En una forma de realización preferida de la invención, se evita que una úlcera 28 produzca una actividad eléctrica anormal en el estómago 24 desensibilizando el tejido que rodea a la úlcera. Dependiendo de la configuración exacta, la propia úlcera 28 puede ser desensibilizada. Alternativa o adicionalmente, se aplicará un campo eléctrico no excitador a las regiones que rodean la úlcera 28 para confinarlo
15 mediante un tejido que propaga un potencial de no acción.

El término confinamiento, según se usa en este documento, se refiere al aislamiento eléctrico de un segmento de músculo de los otros segmentos, inhibiendo su actividad eléctrica en el tejido que rodea al segmento. Por lo tanto, una señal de activación no puede entrar ni salir del segmento. Alternativamente a encerrar completamente un segmento,
20 puede usarse la confinación para canalizar una señal de activación a lo largo de una ruta deseada creando confinamientos en cualquier lado de la ruta deseada. Debería mencionarse que en la canalización puede ser suficiente con reducir significativamente la velocidad de conducción en el tejido en el que se aplica el confinamiento, dado que esto también modificará el vector de propagación del frente de activación.

25 En una forma de realización preferida de la invención, la desensibilización del tejido se consigue mediante un controlador 32 que comprende un electrodo 30, en contacto con el tejido que rodea la úlcera 28. Aunque en esta forma de realización se muestra que el controlador 32 es externo al estómago 24 y está dentro o fuera del cuerpo, en una forma de realización preferida alternativa de la invención, el controlador 32 está implantado dentro del estómago, preferiblemente colocado con la ayuda de un endoscopio y/o una sonda de cartografiado de la actividad eléctrica, y
30 fijado preferiblemente a la pared del estómago 24, tal como mediante el uso de grapas.

Según otro uso preferido de la invención, la porción reguladora del estómago 24, que habitualmente está en la porción superior del estómago 24, se aísla eléctricamente de las otras porciones del estómago. En la fig. 2 esto se consigue aplicando un confinamiento 25 en una banda alrededor del estómago 24. Alternativa o adicionalmente, puede desensibilizarse el resto del estómago 24. Alternativa o adicionalmente, puede desensibilizarse la propia región reguladora para reducir su índice de excitación. La desensibilización del estómago 24 es útil para tratar las náuseas, las náuseas del embarazo, el vómito reflejo y otras dolencias estomacales caracterizadas por una activación indeseable del estómago.
35

40 Un ejemplo particular de una dolencia es en el tratamiento de la obesidad, tratable mediante la desensibilización del estómago, en la que un retraso en el vaciado del estómago 24 da lugar a una sensación de “plenitud” y reduce el consumo de alimentos por parte del paciente. La desensibilización del estómago se aplica preferiblemente junto con una regulación del estómago para conseguir la activación deseada. Alternativa o adicionalmente, el intestino 27 también es controlado de una forma similar, especialmente bloqueando las señales de activación eléctricas desde el estómago 24 para que no lleguen al intestino 27, tal como aplicando un confinamiento en el duodeno 26 y/o en el antro. En dichos ejemplos, el controlador 32 es preferiblemente controlable desde el exterior del cuerpo, tal como mediante el uso de conmutadores de lengüetas magnéticas y telemetría por RF. Por lo tanto, el controlador 32 puede activarse y desactivarse cuando el paciente lo necesite. Alternativa o adicionalmente, el controlador 32 incluye sensores que detectan varios estados del tracto GI 22, incluyendo la ubicación del alimento en una porción del mismo y la actividad eléctrica local. En dicha forma de realización, el controlador 32 puede modificar el perfil de activación del tracto GI
50 22, sensible a la existencia y a la posición de la sustancia alimenticia en el mismo.

Según otro uso preferido de la invención, una porción del tracto GI 22 es desensibilizada y/o confinada para permitir su curación. La fig. 2 muestra una región suturada 38, y un controlador 40 que aplica un par de confinamientos 42 y 44, de forma que la región 38 estará aislada eléctricamente, y de forma que la actividad muscular local no dañe la sutura. La región 38 también podría comprender una zona de la que se ha extraído recientemente una úlcera. En un uso preferido de la invención, dicho controlador está incorporado en un botón de anastomosis que detecta la actividad eléctrica local en un lado del mismo y aplica una señal excitadora en el lado opuesto del mismo, para asegurar una contracción natural del intestino. Alternativamente, para inhibir completamente la actividad eléctrica en la región 38 puede ser deseable permitir intermitentemente una actividad eléctrica y/o mecánica. Alternativa o adicionalmente, la fuerza de contracción local puede reducirse sustancialmente de forma que se reduzca el alargamiento local de las suturas. En un uso preferido de la invención, se implantan electrodos en la región tratada durante un procedimiento laparoscópico (o un procedimiento de abdomen abierto). Se aplica un campo eléctrico inhibitorio hasta que la opinión médica ya no lo estime necesario.
65

En una forma de realización preferida de la invención, los electrodos están conectados a un controlador muscular externo. Cuando el campo ya no es necesario, los electrodos pueden retirarse, por ejemplo, usando unos electrodos

extraíbles, como se conoce en la técnica, por ejemplo, girando los electrodos o liberando una sutura que sujeta el electrodo al músculo.

5 En un uso preferido de la invención, se inhibe el vaciado de un estoma desensibilizando las últimas pocas pulgadas del estoma, hasta el momento en el que se desea el vaciado del estoma. Un controlador para un estoma incluye preferiblemente electrodos implantados a lo largo de las últimas pocas pulgadas del estoma para aplicar pulsos inhibidores o excitadores. Un controlador de estoma también incluye preferiblemente un botón de control externo que permite que el paciente elija entre inhibir el estoma, detener la salida de desechos sólidos y detener la inhibición y/o estimulación del estoma, para permitir el desplazamiento de los desechos sólidos a lo largo del estoma.

10 En un uso preferido de la invención, se usa un controlador eléctrico en lugar de un producto farmacéutico para relajar el intestino. Un ejemplo en el que dicho uso es deseable es un estreñimiento espástico, en el que puede romperse un ciclo vicioso de tensión-dolor-estreñimiento relajando la tensión en el intestino grueso. Puede aplicarse un campo eléctrico relajante por vía transcutánea, mediante electrodos implantados, o puede aplicarse usando una sonda insertada.

20 En otro uso preferido de la invención, se reduce el dolor causado por una isquemia en el intestino reduciendo la contractilidad del músculo en la zona deseada, reduciendo así el consumo de oxígeno y/o permitiendo una mejor perfusión. Preferiblemente, dicho controlador incluye un sensor de presión, y el controlador está ajustado para reducir la fuerza de contracción una vez que se alcanza una fuerza de contracción local preestablecida.

25 En otro uso preferido de la invención, se trata la diarrea aguda relajando el intestino delgado 27 y/o el intestino grueso 29, de forma que no expulsen líquidos. Dicho tratamiento puede aplicarse ventajosamente usando una sonda con electrodos montados en la misma. Los electrodos son preferiblemente electrodos de resorte que se extienden (radialmente) desde la sonda para asegurar un buen contacto con la pared intestinal. Este tratamiento también es útil para los pacientes con un intestino irritado crónico, tales como los pacientes que usan una medicación fuerte, y pacientes con SIDA. En los pacientes con un problema crónico, los electrodos se implantan preferiblemente en el exterior de las porciones del tracto GI.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a aumentar la contractilidad de al menos una porción del tracto GI 22, típicamente para compensar dolencias médicas en las que la contractilidad de al menos una porción del tracto GI 22 está reducida por debajo de niveles normales. Dichas dolencias son típicas en pacientes ancianos. También se observan fuerzas de contracción inferiores a las normales en pacientes en los que una porción del intestino está desnervada, en particular, en pacientes con aclasia (adquirida o crónica) y en otras alteraciones tales como la esclerosis sistémica difusa, enteropatía diabética y miopatías viscerales primarias. En dichas dolencias, el campo eléctrico no excitador se aplica preferiblemente usando electrodos con cable que son fijados en el interior del tracto GI 22, implantados en el propio músculo del tracto GI 22 y/o usando unos electrodos que son implantados en la superficie exterior del tracto GI 22. Preferiblemente, dichos electrodos se implantan haciendo avanzar una sonda quirúrgica a lo largo del exterior del tracto GI 22 y fijando los electrodos en ubicaciones a lo largo del exterior del tracto. Alternativamente, puede implantarse una pluralidad de controladores encapsulados en una pluralidad de puntos a lo largo del tracto GI 22. Cada controlador encapsulado incluye una fuente de alimentación, electrodos y un controlador que puede ser activado mediante una orden externa para que aplique un campo no excitador. Alternativamente, cada uno de esos controladores encapsulados comprende una bobina de inducción que convierte la radiación de RF, que es transmitida a la bobina desde una fuente externa a un campo eléctrico no excitador.

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a aplicar simultáneamente varios tipos diferentes de control, de forma que se consiga un control más preciso del perfil de activación del tracto GI 22. En una forma de realización preferida de la invención, se aumenta la motilidad del intestino delgado 27 y/o del intestino grueso 29 inhibiendo una onda de retorno. En un intestino activado de forma normal, hay una onda de avance que hace avanzar la sustancia alimenticia del intestino, y también una onda de retorno, que hace que el alimento retroceda a lo largo del intestino y ayude a agitar el alimento. En esta forma de realización preferida de la invención, la onda de avance no está inhibida, y la onda de retorno está inhibida de forma que permite una mayor motilidad. Preferiblemente, la onda de retorno está inhibida en su origen, el final del intestino, aplicando un confinamiento en la ubicación. La fig. 2 muestra un controlador 46 que aplica un confinamiento 48 al final del intestino delgado 27. Preferiblemente, el controlador 46 usa un sensor 52 y/o un sensor 50 para detectar la onda de avance y/o la onda de retorno, bien mediante su actividad eléctrica o bien mediante su acción mecánica. En una forma de realización preferida de la invención, el confinamiento 48 está sincronizado con la onda de avance y se aplica sólo el tiempo suficiente para bloquear la onda de retorno. El controlador 46 se inserta preferiblemente usando un endoscopio, preferiblemente desde el interior del intestino delgado.

60 Según otro uso preferido de la invención, el control eléctrico se usa para hacer avanzar un bolo atascado 56. Para hacer avanzar el bolo 56 se aplica un control eléctrico a una zona 60, por delante del bolo 56, para relajarla. Una zona 58, por detrás y alrededor del bolo 56, se controla preferiblemente para aumentar su contractilidad. Un controlador 54 puede estar permanentemente implantado en la ubicación 58 si, debido a un daño en el nervio y/o en el músculo, se espera que los bolos se atasquen en esta ubicación. En un uso preferido de la invención, se cablea una porción significativa del tracto GI 22. Se coloca una pluralidad de sensores a lo largo de la porción para detectar un bolo en la porción. A continuación, se aplica el procedimiento descrito anteriormente para hacer avanzar el bolo en la ubicación detectada. La pluralidad de sensores puede ser de sensores de impedancia, que usan preferiblemente los mismos electrodos que los electrodos que aplican el campo.

ES 2 283 020 T3

La fig. 3 es una ilustración esquemática de un corte parcial de una porción expuesta 72 del tracto GI 22, que muestra la orientación de las fibras musculares lisas del tracto GI. El tracto GI 22 está formado típicamente por tres capas musculares, una delgada capa conductora eléctrica (no mostrada), una capa interior 72 de fibras alineadas generalmente a lo largo de la longitud del tracto GI 22 y una capa exterior 74 de fibras alineadas generalmente perpendicularmente a las fibras de la capa 72. La capa 72 controla cambios locales en la longitud del tracto GI 22, mientras que la capa 74 controla cambios locales en el diámetro del tracto GI 22.

En un uso preferido de la invención, se aplica selectivamente un campo eléctrico no excitador a la capa 72 o a la capa 74, para aumentar o disminuir la fuerza de contracción local. Esta selectividad puede conseguirse alineando la dirección del campo eléctrico paralela a las fibras de la capa local 72, o paralela a las fibras de la capa 74. Debería mencionarse que este tipo de selectividad no es posible cuando se usa un campo eléctrico excitador, ya que tal campo excita ambas capas 72 y 74.

En un uso preferido de la invención, se usa una red de electrodos 76, con una pluralidad de electrodos individuales 78, para efectuar esta selectividad. Si la red se coloca de forma que sus ejes principales sean paralelos a la dirección de las fibras, puede generarse un campo eléctrico con una dirección paralela a una de las capas eligiendo los electrodos seleccionados 78. También pueden elegirse algunos de los electrodos 78 para aplicar un campo eléctrico que sea diagonal con respecto a las fibras de ambas capas. Alternativa o adicionalmente, los electrodos 78 están electrificados de forma alternativa, de forma que los campos eléctricos se aplican alternativamente en ambas direcciones. En particular, puede aplicarse un campo inhibidor en una dirección, mientras que puede aplicarse un campo que aumente la contractilidad en la dirección perpendicular. Como puede apreciarse, los electrodos 78 también pueden usarse para suministrar una señal reguladora. En una forma de realización preferida de la invención, los electrodos 78 también se usan para detectar la actividad eléctrica local, de forma que se cronometre mejor el campo no excitador.

Otro tipo de electrodo que es preferido para su uso en el control del músculo liso es un electrodo alargado que es útil para aplicar un campo eléctrico inhibidor, para crear un confinamiento. La propagación de una señal de activación se controla más ventajosamente (se aumenta o se disminuye) aplicando un campo eléctrico que es paralelo a las fibras de la capa más interna del músculo, dado que la capa muscular conduce la señal de activación. La propagación de la señal de activación puede aumentarse aplicando en la capa interna un campo eléctrico que mejore la contractilidad. Otro procedimiento para aplicar selectivamente un campo eléctrico sólo a una capa es insertar los electrodos en el músculo, entre las capas, de forma que sustancialmente sólo haya una capa dentro del campo.

Varios aparatos y metodologías para la aplicación de un campo eléctrico no excitador al músculo cardiaco se describen en seis solicitudes PCT, presentadas por el solicitante New Technologies (SA-YSY) Ltd. Y col., en la oficina receptora de Israel: solicitud PCT PCT/IL97/00012, "Electrical Muscle Controller", presentada el 8 de enero de 1997, y cinco solicitudes PCT presentadas el 9 de julio de 1997: PCT/IL97/00231, "Apparatus and Methods for Controlling the Contractility of Muscles", PCT/IL97/00232, "Drug-Device Combination for Controlling the Contractility of Muscles", PCT/IL97/00233, "Fencing of Cardiac Muscle", PCT/IL97/00235 "Cardiac Output Controller" y PCT/IL97/00236, "Cardiac Output Enhanced Pacemaker". En particular, estas solicitudes PCT describen varias formas de onda que pueden usarse para aplicar campos eléctricos no excitadores, incluyendo campos de CC, campos de CA, campos unipolares y bipolares, y combinaciones de dichos campos. Adicionalmente, el documento PCT/IL97/00012 también describe la posibilidad de usar radiación lumínica y radiación de RF para afectar a la transferencia de calcio de las células musculares cardíacas, y afectar así a su fuerza de contracción. Este aparato puede adaptarse, según las formas de realización preferidas de la presente invención, para que suministre campos eléctricos no excitadores a los músculos lisos.

Cuando se adapta el aparato descrito en este documento a una fisiología en particular, se espera que las amplitudes, retrasos y frecuencias del no excitador puedan requerir una adaptación. En una forma de realización preferida de la invención, el aparato es programable mediante radiación de RF. Por lo tanto, puede ser implantado y pueden probarse diferentes conjuntos de parámetros de pulso para determinar un conjunto óptimo. Adicionalmente, los parámetros pueden requerir un ajuste después de un tiempo, debido a la adaptación al músculo controlado, a cambios en la impedancia de los electrodos o para cambiar la función de controlador.

Como podrá apreciarse, algunos pacientes requerirán sólo un tratamiento de corta duración, mientras que otros pacientes requerirán una duración mayor, en algunos casos se requerirá un tratamiento permanente. En una forma de realización preferida de la invención, el aparato, según se describe en este documento, está adaptado para ser implantado en el cuerpo. Alternativamente, dicho aparato está adaptado para ser insertado en el cuerpo, durante un período de tiempo más corto, tal como menos de un mes. Esta adaptación puede permitir usar diferentes materiales para los electrodos y una permuta diferente entre la vida de la batería y el grado de control. Alternativamente, dicho aparato puede adaptarse para que sea externo al cuerpo, bien portado por el paciente o por sí solo. Preferiblemente, al menos los electrodos están implantados en el cuerpo o insertados en una cavidad corporal.

Debería mencionarse que la actividad de los músculos lisos también está modificada por su tensión. En una forma de realización preferida de la invención, un controlador para el músculo liso incluye sensores que miden la tensión en el músculo y modifican el campo aplicado en respuesta a la tensión medida. Preferiblemente, la tensión se mide en el exterior de la cavidad del músculo. Alternativa o adicionalmente, la tensión se mide dentro de la cavidad formada por el músculo liso. Alternativa o adicionalmente, la tensión se mide dentro del músculo liso.

ES 2 283 020 T3

En una forma de realización preferida de la invención, la orientación y la polaridad del campo eléctrico con respecto a las fibras musculares también varían para determinar una orientación y/o una polaridad óptimas que efectúen el control deseado sobre el músculo. Debería mencionarse que dos capas musculares perpendiculares tienen características diferentes, tales como la tensión en reposo, y probablemente, una respuesta diferente ante el campo no excitador.

5 En una forma de realización preferida de la invención, se prueban varias orientaciones del campo eléctrico con respecto a las fibras musculares, tales como 0°, 5°, 10°, 30° y 45°, sin mover los electrodos. Esto se consigue preferiblemente usando una red de electrodos, en la que cada unión de la red puede electrificarse individualmente. Por lo tanto, sustancialmente puede probarse cualquier dirección de campo y polaridad eficaces sin mover los electrodos. Dicha red de electrodos también puede usarse como una red de sensores para determinar más precisamente la dirección de propa-

10 gación de un frente de activación, ya que ésta dirección de propagación será generalmente perpendicular a las líneas isócronas que marcan iguales tiempos de activación. Además, los cambios en el perfil de activación, tales como el efecto de los campos controladores y/o las arritmias, pueden detectarse a partir de los cambios en las señales eléctricas detectadas en la pluralidad de uniones de la red. Además, la actividad mecánica puede localizarse mediante una medida de la impedancia entre algunas de las uniones individuales, bien uniones vecinas, en cuyo caso se miden las

15 características del músculo, o bien en lados opuestos del músculo liso, en cuyo caso puede determinarse la ocupación del tracto GI.

Debería mencionarse que la frecuencia de contracción del músculo liso es habitualmente mucho menor que la del músculo cardíaco, lo que permite el uso de una electrónica más simple y fuentes de alimentación con una respuesta más lenta, para controlar el músculo liso. Adicionalmente, el tiempo de propagación a lo largo del músculo liso es habitualmente mucho menor que en el músculo cardíaco. Como resultado, pasan varios segundos entre el tiempo de activación en una ubicación y el tiempo de activación en una segunda ubicación. Por lo tanto, para asegurar un adecuado retraso entre la activación local y la aplicación local de un campo no excitador, la determinación local del tiempo de activación es especialmente preferida para el control del músculo liso. Dicha determinación local se realiza

20 preferiblemente mediante una detección local, sin embargo, en otra forma de realización preferida de la invención, el tiempo de activación local se calcula usando una velocidad de propagación estimada.

La fig. 4 ilustra un procedimiento para hacer avanzar un colonoscopio 90 usando el control local de una porción 92 del tracto GI 22. Como los procedimientos mínimamente invasivos ganan aceptación, el examen periódico del intestino grueso usando un colonoscopio, y del intestino delgado usando un endoscopio, están siendo cada vez más comunes. En el examen del colon, se inserta el colonoscopio por el ano y se hace avanzar a lo largo del colon. Periódicamente se detiene el avance y el colon, que rodea a la punta del colonoscopio, se infla usando aire para que ayude a avanzar al colonoscopio y para que ayude al examen de la pared del colon. Generalmente antes del examen se administran al

30 paciente fármacos que relajan el colon.

Según un uso preferido de la invención, un colonoscopio 90 tiene una pluralidad de electrodos 94 al menos en su punta. En un uso preferido de la invención, estos electrodos se usan para aplicar un campo eléctrico relajante al colon, y reducir por tanto la presión de aire requerida para inflarlo. Además, dicha relajación reduce la fuerza requerida para hacer avanzar al colonoscopio, reduciendo así el peligro de perforación. En una forma de realización preferida de la invención, los electrodos son extensibles desde la punta del colonoscopio 90 de forma que puedan ocupar la porción del colon 92 incluso cuando está inflada. Preferiblemente, los electrodos pueden engancharse temporalmente sobre la porción de colon 92.

35

Según otro uso preferido de la invención, los electrodos 94 están electrificados de forma que provoquen que la propia porción del colon 92 avance o ayude a avanzar al colonoscopio 90. Este avance puede conseguirse de una de estas dos formas, bien bloqueando la onda de avance y permitiendo que la onda de retorno haga avanzar al colonoscopio 90, o bien excitando selectivamente las fibras musculares de las capas 72 y 74 (fig. 3) de forma que hagan avanzar al colonoscopio. Un régimen de excitación selectiva incluye: controlar la capa 74 para que sujete más firmemente al colonoscopio 90 por su punta, y la capa excitante 72 para que haga avanzar al colonoscopio 92. El orden de la excitación y el punto en el que el colon es excitado determinarán, en gran medida, la dirección de transporte del colonoscopio 92. Preferiblemente, se usan electrodos adicionales junto con el colonoscopio 90 (no mostrados) para ejecutar la misma acción de avance o para relajar la capa 74 a lo largo de la longitud del colonoscopio 92, para ayudar a su avance. La excitación selectiva de una orientación en particular de las fibras musculares puede conseguirse inhibiendo en primer lugar la otra orientación de las fibras musculares, y aplicando después un estímulo excitador. La retracción del colonoscopio puede facilitarse regulando la porción del colon 92 en la punta del colonoscopio 90, de forma que se use el ritmo natural de la porción del colon 92 para retraer el colonoscopio 90.

40

45

50

55

Como puede apreciarse, lo que se ha descrito para un colonoscopio se aplica igualmente a un endoscopio, especialmente para retraerlo. En un uso preferido de la invención, el colonoscopio 90 incluye electrodos que aplican un campo de confinamiento que bloquea la propagación de cualquier excitación local al resto del tracto GI 22.

60

Según otro uso preferido de la invención, un endoscopio, que se usa para entrar en el conducto biliar, incluye electrodos en su punta para aplicar un campo eléctrico relajante, de forma que se dilate el esfínter del conducto biliar hacia el intestino. Preferiblemente, dicha dilatación, cuando es aplicada por un dispositivo que no obstruye el conducto biliar, se usa junto con tratamientos para destruir cálculos biliares, para ayudar a la salida de los fragmentos rotos de los cálculos hacia el intestino. Alternativamente, dicho dispositivo se usa para excitar y/o aumentar la contractilidad del conducto biliar para ayudar al transporte de dichos cálculos y/o para ayudar a su normal funcionamiento. Puede implantarse externamente un dispositivo que no obstruya el conducto de la vesícula biliar, tal como dentro del intestino

65

delgado 27, y sólo es necesario que las guías de los electrodos estén en el conducto. Alternativamente, también se implantan las guías externamente al conducto.

La fig. 5 es una ilustración esquemática de una cápsula 102 para el tratamiento de una hemorroide 100 según un uso preferido de la presente invención. Recientemente se ha determinado que una causa importante de hemorroides y un factor importante en la no curación de las hemorroides y las fisuras anales es un aumento de la tensión en el colon inferior. El aumento de la tensión reduce el flujo sanguíneo, retrasa la curación y, al mismo tiempo, provoca dolor. Debería mencionarse que la tensión en la parte inferior del colon bloquea la sangre de la zona rectal, es decir, a cierta distancia de la misma. Se ha sugerido la nitroglicerina aplicada tópicamente (tanto en las hemorroides como dentro del colon) para reducir la tensión en el colon inferior. Sin embargo, este fármaco tiene varios efectos secundarios, tales como mareos. Según un uso preferido de la invención, la cápsula 102 se inserta en el colon inferior, donde aplica campos eléctricos relajantes que inhiben completamente la contracción local, o al menos, la reducen. La cápsula 102 incluye preferiblemente una pluralidad de electrodos 104, una fuente de alimentación 106 para electrificar los electrodos, y preferiblemente, una fijación 110 para una fácil retirada de la cápsula 102. Preferiblemente, la cápsula 102 detecta, usando un transductor de presión (no mostrado), presiones anormales en el colon y aplica un campo eléctrico relajante sólo en esos momentos o después de que dicha presión anormal haya continuado durante un periodo significativo de tiempo. Alternativa o adicionalmente, se usa un sensor de tensión y/o un sensor de actividad eléctrica para detectar la actividad local del colon.

En un uso preferido de la invención, adecuado para pacientes femeninas, la cápsula 102 está adaptada para ser insertada en una vagina y aplicar un campo eléctrico que afecte al colon inferior. Preferiblemente, los electrodos 104 están dispuestos de forma que el campo se aplica asimétricamente y fundamentalmente en la dirección del colon, dado que generalmente es indeseable efectuar un campo relajante en los músculos de la vejiga o del esfínter rectal. Por lo tanto, los electrodos 104 se disponen preferiblemente sólo en un lado de la cápsula 102. La cápsula 102 incluye preferiblemente una marca, de forma que la paciente la inserte con la orientación adecuada. Alternativamente al uso de una cápsula, puede implantarse un controlador 108 fuera del colon.

La fig. 6 es un diagrama esquemático de un útero 120 que ilustra la aplicación local de campos eléctricos inhibidores a pequeñas porciones del mismo. Una actividad eléctrica indeseable en el útero puede inducir un parto prematuro en la mujer. Se plantea la hipótesis de que dicha actividad eléctrica indeseable puede estar causada en muchos casos por pequeñas regiones del tejido, por ejemplo, junto a fibromas o miomas, en las que la dilatación del útero puede ser máxima, o en ubicaciones inflamadas. Al contrario que el corazón, puede no ser deseable extirpar porciones del útero, ya que esto puede reducir la fertilidad y/o puede dañar irreversiblemente el útero. En un uso preferido de la invención, se bloquea la propagación de la excitación eléctrica desde un fibroma 122 confinando el fibroma o desensibilizando el fibroma 122 y el tejido que lo rodea. La fig. 6 muestra un controlador 124 que administra dichos campos eléctricos no excitadores usando una pluralidad de electrodos 126. Preferiblemente, el controlador 124 es externo al útero 120, pero preferiblemente está implantado dentro del cuerpo. Sin embargo, en otros usos de la invención, sólo los electrodos 126 del controlador 124 están insertados en el cuerpo, por ejemplo, usando un procedimiento laparoscópico. Los electrodos, que deben insertarse en la parte trasera del útero, pueden insertarse a través del intestino.

Las zonas del útero que pueden provocar dicha actividad eléctrica prematura pueden incluir tejido inflamado, tejido cicatrizal, fibromas y porciones malformadas del útero. Estos tipos de tejido pueden ser detectados mediante una inspección visual (usando un histeroscopia) o preferiblemente, usando una sonda de cartografiado eléctrico, como se sabe en la técnica de electrofisiología. Dicho cartografiado también puede realizarse durante el embarazo, en cuyo caso los electrodos pueden ser implantados desde dentro del útero, durante o poco después del procedimiento de cartografiado. El controlador será entonces preferiblemente externo al cuerpo, o posiblemente, en la vagina.

Se ha sugerido que hay una pequeña región del útero, mostrada en la fig. 6 como una región 128, que genera una señal reguladora para el resto del útero, al menos durante el parto. En un uso preferido de la invención, el parto se retrasa inhibiendo selectivamente esta zona o confinándola, usando campos eléctricos no excitadores.

Un aspecto de la presente invención se refiere a proporcionar un control más exacto sobre el proceso del parto de lo que es posible usando fármacos. Muchas situaciones en las que el tiempo de respuesta a los fármacos no es suficiente, los efectos secundarios son demasiado importantes o es difícil establecer una dosis adecuada, incluyen:

- (a) la detención de un parto prematuro;
- (b) la detención de un parto en el que está indicada una cesárea;
- (c) situaciones en las que se requiere un control fino de la fuerza de contracción del útero;
- (d) ayudar en un parto que no está avanzando adecuadamente; y
- (e) la detención de un parto antes de que empiece, cuando está contraindicado;
- (f) dictar un perfil de contracción preferido durante el parto.

ES 2 283 020 T3

La fig. 7 ilustra un estimulador/inhibidor multizonal implantable 130, fijado a un útero 120, según una forma de realización preferida de la invención. El controlador 130 incluye una pluralidad de electrodos 132, dispuestos preferiblemente para cubrir sustancialmente todo el útero 120. Estos electrodos pueden estar fijados en el exterior del útero 120, por ejemplo, durante un procedimiento laparoscópico. Alternativamente, los electrodos 132 están fijados en el interior del útero 120, tal como mediante un procedimiento histeroscópico. Alternativamente, estos electrodos pueden ser externos al cuerpo, tal como sobre la piel, y en lo posible, estar insertados en el intestino adyacente al útero. En un uso preferido de la invención, los electrodos 132 están implantados antes del embarazo, tal como durante una cesárea previa y/o usando un procedimiento laparoscópico. Alternativa o adicionalmente, los electrodos que controlan el músculo liso están implantados en los vasos sanguíneos adyacentes al músculo liso, tales como los vasos que llegan al músculo liso. Preferiblemente, la electrificación de los electrodos individuales 132 está sincronizada con la actividad eléctrica local. Los electrodos 132 también pueden usarse para proporcionar una señal estimulante, que inducirá y ayudará al parto.

Según otro uso preferido de la invención, se usa la regulación multizonal para dictar una activación preferida (contracción) al útero. Preferiblemente, la regulación multizonal se complementa con el control local de la fuerza de contracción (habitualmente un aumento). Alternativa o adicionalmente, se aplican confinamientos al útero, para canalizar las señales de activación de una forma más deseada. Debería mencionarse que el confinamiento puede aplicarse por sí mismo, en combinación con una ubicación de regulación local o en combinación con múltiples ubicaciones de activación, en varias formas de realización preferidas de la invención.

Según un uso preferido de la invención, el parto se adelanta y/o es asistido mediante un aumento de la fuerza de contracción. El aumento en la fuerza de contracción provoca un efecto de retroalimentación positiva que aumenta adicionalmente la fuerza de contracción. Un aumento en la fuerza de contracción también es útil para ayudar en los abortos artificiales. En otras situaciones, puede ser necesario reducir la fuerza de contracción o detener completamente el parto, tal como en el caso de sufrimiento fetal o cuando existe riesgo de ruptura del útero, en cuyos casos debe realizarse una cesárea. En los casos de úteros malformados o con muchas cicatrices, y en pacientes con un historial previo de parto prematuro, el controlador 130 se usa preferiblemente para impedir que se produzca el parto. Preferiblemente, los electrodos 132 están electrificados para producir un campo eléctrico inhibitorio. Preferiblemente, sólo están electrificados cuando el controlador 130 detecta una actividad eléctrica local. Alternativa o adicionalmente, los electrodos 132 se electrifican en respuesta a la frecuencia de contracción del útero 120.

Según otro uso preferido de la invención, se relaja un canal de parto 134 y/o un cuello de útero 120 usando un campo eléctrico aplicado localmente, para ayudar a la salida del bebé a través del mismo. Alternativamente, la fuerza de contracción del canal de parto se aumenta antes del parto para evitar un aborto espontáneo. Alternativa o adicionalmente, los músculos del canal de parto también se estimulan usando señales excitadoras para provocar su contracción y evitar un aborto espontáneo.

Debería apreciarse que el útero 120 experimenta unos cambios muy significativos de tamaño durante el curso de un embarazo. Por lo tanto, las cabezas de los electrodos 132 son preferiblemente muy flexibles y elásticas. En un uso preferido de la presente invención, las cabezas están formadas por un cable enrollado, de forma que si la cabeza se estira, el alambre se tensa en lugar de romper el cable. Preferiblemente, el alambre está enrollado alrededor de un núcleo flexible. Preferiblemente, las cabezas de los electrodos 132 incluyen puntos debilitados, de forma que si se aplica una tensión por encima de un valor predeterminado a la cabeza, ésta se romperá por uno de los puntos preseleccionados, en lugar de dañar las estructuras tisulares adyacentes a la cabeza.

En un uso preferido de la invención, cada uno de los electrodos 132 comprende una fuente de alimentación encapsulada y un controlador 130 que coordina los electrodos individuales usando una comunicación sin cables. Por lo tanto, los electrodos 132 no necesitan estar interconectados mediante cables. Alternativamente, los electrodos 132 están coordinados en su electrificación usando técnicas conocidas en la técnica de computación distribuida y sin un controlador central. Alternativamente a sincronizar su actividad, cada uno de los electrodos 132 opera en respuesta a la actividad local.

La fig. 8 ilustra una inserción en globo 140 para un útero 120, para controlar los calambres. La inserción 140 comprende una pluralidad de electrodos 142, dispuestos en el exterior del dispositivo, electrodos que están electrificados mediante una fuente de alimentación 144. La inserción 140 es preferiblemente hinchable para asegurar un mejor contacto con la pared interna del útero 120. En un modo de operación preferido, varios de los electrodos 142 funcionan como sensores de la actividad eléctrica. Una vez detectada dicha actividad eléctrica, se aplica un campo inhibitorio en esas ubicaciones para evitar la futura presencia de una activación eléctrica y/o para evitar su propagación. Alternativamente, dicho dispositivo aplica de forma continua un campo eléctrico inhibitorio. En un uso preferido de la invención, el campo eléctrico inhibitorio se aplica entre los electrodos 142 y un electrodo externo que se coloca sobre el abdomen y/o la espalda. Aunque en la figura se muestran electrodos de punto, debería apreciarse que también pueden usarse otras formas de electrodos, tales como electrodos alargados. Preferiblemente, el dispositivo se extrae del cuerpo cuando no se esperan calambres.

La fig. 9 muestra un controlador 150 que modifica la producción de una glándula, tal como un páncreas 152. En algunas glándulas, tal como el páncreas 152, la secreción de hormonas a un vaso sanguíneo 154 está mediada por la excitación eléctrica de las células que producen la hormona (células β de los islotes pancreáticos). La excitación eléctrica, como en muchos músculos lisos, está iniciada por señales químicas. Según un uso preferido de la invención,

las células que secretan la hormona están desensibilizadas, de forma que no responden a estas señales químicas, o si alguna de las células responde, estas células no pueden generar una señal de activación en propagación, dado que las células que las rodean están eléctricamente desactivadas. Por lo tanto, la cantidad de hormonas secretada se reduce. Este procedimiento es especialmente útil en enfermedades, tales como tumores, en las que una glándula hiperproduce su hormona.

El controlador 150 incluye preferiblemente un electrodo 158, y preferiblemente, un segundo electrodo 156 de forma que se cree un campo eléctrico que inhiba o reduzca la actividad eléctrica de las células productoras de hormona. La funda del controlador 150 puede usarse como el segundo electrodo, en este y en otros de los usos preferidos descritos anteriormente. Como puede apreciarse, los niveles de hormona en la sangre y la actividad eléctrica de las células que producen la hormona son más bien difíciles de detectar usando la tecnología actual. Por lo tanto, en un uso preferido de la invención, se aplica un campo eléctrico inhibitorio sustancialmente constante. Preferiblemente, la polaridad del campo se cambia periódicamente, de forma que se evite un daño iónico y la ionización de los electrodos 156 y 158. Alternativamente, el controlador 150 puede medir la actividad eléctrica local, los niveles de hormona, o pueden medir un indicador corporal, tal como el nivel de glucosa, que esté correlacionado con el nivel de hormona, y aplicar un voltaje a los electrodos 156 y 158, según se indicó.

Otro aspecto de la presente descripción se refiere a controlar la presión sanguínea y/u otros parámetros circulatorios, tales como la carga de un corazón. Preferiblemente, el control se ejerce junto con el uso de un controlador cardiaco, tal como se describe en las anteriores solicitudes PCT mencionadas. La fig. 10 ilustra un controlador de la presión sanguínea y/o la carga cardiaca, conectado a los vasos sanguíneos principales. Un corazón 162 recibe sangre de una vena cava abdominal 168 y la bombea a una aorta 164, y desde allí a una aorta abdominal 166. En el caso de un espasmo en la aorta 164, se contrae en gran medida, aumentando la postcarga del corazón. En muchos casos, estos tipos de espasmo provocarán mareos. En los pacientes con las arterias coronarias contraídas, el aumento en la demanda cardiaca también puede provocar un doloroso episodio de angina de pecho.

Preferiblemente, la postcarga del corazón 162 se reduce momentáneamente relajando las grandes arterias. Alternativa o adicionalmente, la precarga del corazón 162 se reduce momentáneamente relajando las grandes venas. Al reducir la precarga y/o la postcarga, se reduce el trabajo demandado al corazón 162, y en muchos casos se detendrá el dolor de la angina de pecho. Alternativa o adicionalmente, las paredes de los grandes vasos sanguíneos se relajan con objeto de disminuir la presión arterial durante un episodio agudo de hipertensión. Alternativamente, los vasos sanguíneos pueden contraerse, tal como durante un episodio agudo de hipotensión. La reducción de la carga del corazón 162 es especialmente beneficiosa si se practica extendiendo la diástole del ventrículo izquierdo del corazón 162, tal como extendiendo los períodos refractarios de las células musculares del mismo, por ejemplo, según se describe en las anteriores solicitudes PCT mencionadas.

La elección del vaso sanguíneo en particular que se va a relajar depende, entre otros, del tipo de carga que es deseable reducir, de si la hipertensión es pulmonar o sistémica, y en el caso de un espasmo, de si el vaso que tiene el espasmo tiene electrodos implantados.

Preferiblemente, el vaso con espasmo se detecta midiendo los cambios en la impedancia entre los electrodos que rodean al vaso sanguíneo. Alternativamente, en lugar de determinar qué vaso sanguíneo tiene un espasmo, se relajan todos los vasos sanguíneos cableados.

Preferiblemente, el controlador 160 incluye un par de electrodos 170 y 172 para controlar la vena cava abdominal 168. Alternativa o adicionalmente, el controlador 160 incluye un par de electrodos 174 y 176 para controlar la aorta abdominal. Alternativa o adicionalmente, el controlador 160 incluye un par de electrodos 178 y 180 para controlar la aorta, preferiblemente, en el cayado aórtico o cerca. Preferiblemente, los electrodos son electrodos en red, dado que las fibras musculares de los vasos sanguíneos están orientadas en su mayor parte perpendiculares a la dirección del flujo sanguíneo, y es deseable un campo perpendicular a la dirección del flujo sanguíneo. Alternativamente, los electrodos son electrodos alargados, dispuestos en paralelo al flujo sanguíneo, para aplicar un campo perpendicular al flujo sanguíneo, entre los pares de electrodos. Preferiblemente, el controlador 160 es controlable exteriormente, de forma que un paciente pueda activarlo cuando sienta dolor y/o mareos. Alternativa o adicionalmente, el controlador 160 incluye un sensor de la presión arterial (no mostrado), para un control automatizado de la presión sanguínea en bucle cerrado. Alternativa o adicionalmente, el controlador 160 incluye un sensor de ECG o un sensor del flujo sanguíneo, de forma que la aplicación de los campos al sistema vascular pueda sincronizarse con la frecuencia cardiaca. Preferiblemente, el controlador 160 incluye un límite de seguridad que evita que el paciente reduzca o aumente la presión sanguínea más allá de los límites aceptables.

Las figs. 11-16 describen experimentos que muestran que la fuerza de contracción de un músculo liso puede aumentarse o disminuirse mediante la aplicación de campos eléctricos no excitadores directamente en el músculo.

Se diseccionaron conejos blancos macho de Nueva Zelanda (1-2 kg de peso corporal) y se extrajeron varias porciones de sus tractos GI y se usaron para los siguientes experimentos. Los animales se anestesiaron usando pentobarbital (Ceva, Francia), 60 mg/kg de peso corporal, por vía IV. La pared abdominal se abrió para exponer las vísceras abdominales. Se extrajeron las porciones requeridas del tracto GI y se colocaron en una disolución fría (4°C) y oxigenada (95/5 de O₂/CO₂) de Krebs-Heseleit, que contenía (en mM): 4,5 de KCl, 118 de NaCl, 24 de NaHCO₃, 1,19 de MgSO₄, 1,18 de KH₂PO₄, 11 de glucosa y 2,52 de CaCl₂). Entonces las porciones extraídas se diseccionaron adicionalmente

ES 2 283 020 T3

en una cámara de disección (Hugo Sachs Electronik (HSE), Alemania) para producir una única tira de músculo GI, que se introdujo entonces en un baño para órganos. El baño para órganos es de un tipo 813 (I-18E) de HSE, e incluye un controlador de la temperatura de tipo 319 y un transductor de fuerza de tipo F30 con un amplificador de tipo 660. El tiempo transcurrido durante el procedimiento de extracción es de aproximadamente 3-5 minutos.

La fig. 11 es una ilustración esquemática de una configuración experimental usada para determinar el efecto de un campo no excitador sobre células musculares lisas. Se fija una porción de músculo GI 200 en una cámara para baño de órganos, un extremo se fija a la cámara usando una grapa de plástico, mientras que el otro extremo se engancha a un transductor de presión 202. La longitud del músculo GI se ajusta para permitir una fuerza isométrica máxima. La temperatura del baño de órganos está controlada, y el músculo GI está continuamente perfundido (7-12 ml/min) con la anteriormente descrita disolución oxigenada mantenida aproximadamente a 36,1°C. El músculo se dejó permanecer en el baño de órganos durante un periodo de equilibrio de 30 minutos antes del experimento.

El baño de órganos incluye dos electrodos de Ag-AgCl 206 que se usaron para aplicar un pulso regulador, cuando era requerido por el protocolo experimental. Estos electrodos se cloran antes de cada experimento. El estímulo regulador se proporcionó mediante una fuente de corriente constante. La forma de la onda reguladora era un pulso de onda cuadrado. Se aplicó un campo eléctrico no excitador usando los electrodos de carbono 208 (conformados a partir de varillas de carbono proporcionadas por Good-fellow, Reino Unido) que se colocaron con una separación de aproximadamente 2-3 milímetros. Los electrodos se electrificaron con una fuente de corriente constante 210. Las dos fuentes de corriente constante eran fuentes de corriente caseras cuyos niveles de corriente se modificaron mediante un control computerizado. La salida de estas fuentes de corriente se monitorizó continuamente para verificar que se producía una corriente constante. Todo el experimento se controló con un ordenador 212 y los datos se adquirieron cursando unos circuitos de adquisición de datos dedicados, tales como un PCI-MIO-16XE50 o un AT-MIO-16E-2 (National Instrument, EE.UU.). El baño de órganos se colocó en una mesa antivibraciones (TMC, EE.UU.). Tanto la corriente reguladora como la corriente no excitadora eran pulsos de corriente constante. La amplitud de la reguladora es diferente en cada uno de los siguientes experimentos, en su mayor parte para contrarrestar la polarización de los electrodos. El retraso del campo no excitador (corriente NT) es desde el inicio de la señal reguladora.

Las figs. 12-17 muestran los resultados experimentales usando una sección del tracto GI procedente de yeyuno. Se aplicaron los campos y la fuerza medida por el transductor estará aproximadamente a lo largo de la dirección del tracto GI. Según se describió anteriormente, las variaciones en la orientación pueden cambiar el efecto del pulso no excitador. La polaridad del campo se eligió a veces para provocar un efecto de aumento de la fuerza y a veces para producir un efecto de disminución de la fuerza.

La fig. 12 es un gráfico de resultados experimentales que muestra un aumento en la fuerza de contracción de un músculo liso, como resultado de la aplicación de un campo eléctrico no excitador según una forma de realización preferida de la invención. El campo no excitador se muestra como una barra oscura marcada como "NT."

En este experimento la regulación era de 0,15 Hz, 30 ms de duración y una corriente de 3 mA. El campo eléctrico no excitador era un pulso de corriente de 200 ms a 10 mA aplicado con un retraso de 50 ms después de la regulación. Según se observa en la fig. 12, se consiguió un aumento de aproximadamente el 300% en la fuerza de contracción.

Las figs. 13-16 son gráficos de resultados experimentales que muestran una disminución significativa en la fuerza de contracción de un músculo liso, como resultado de la aplicación de un campo eléctrico no excitador, según una forma de realización preferida de la invención.

En la fig. 13, se consiguió una reducción del 70% en la fuerza de contracción. La regulación era la misma que en la fig. 12, mientras que el pulso no excitador se aplicó durante 100 ms, con 100 ms de retraso después de la regulación y a 10 mA. Debería mencionarse que el efecto del campo no excitador permaneció durante un rato después de la eliminación del mismo. Además, el campo no excitador también redujo el tono basal del músculo, es decir, lo relajó.

En la fig. 14, se consiguió una reducción sustancial en la fuerza de contracción. La regulación fue más rápida que en las figs. 12 y 13: 0,25 Hz, 30 ms de duración y 10 mA de amplitud. El pulso no excitador se aplicó durante 50 ms, con 50 ms de retraso después de la regulación y a 10 mA de amplitud. En este experimento también se observa una reducción en el tono muscular.

En la fig. 15, se consiguió una reducción sustancial en la fuerza de contracción. La regulación fue diferente de la de la fig. 14: 0,25 Hz, 30 ms de duración y 3 mA de amplitud. El pulso no excitador se aplicó durante 60 ms, con 200 ms de retraso después de la regulación y a 10 mA. En este experimento también se observa una reducción en el tono muscular.

En la fig. 16, se consiguió una reducción sustancial en la fuerza de contracción. La regulación fue similar a la de las figs. 12 y 13: 0,15 Hz, 30 ms de duración y 3 mA de amplitud. El pulso no excitador se aplicó durante 100 ms, con 50 ms de retraso después de la regulación y a 10 mA. En este experimento también se observa una reducción en el tono muscular.

En la fig. 17, se consiguió una reducción sustancial en la fuerza de contracción usando un campo no excitador sustancialmente constante. La regulación era de 0,25 Hz, 2 ms de duración y 5 mA de amplitud. El pulso no excitador

ES 2 283 020 T3

se aplicó durante 3990 ms, con 5 ms de retraso después de la regulación y a una amplitud de 15 mA. Se observa un bloqueo prácticamente completo de la contracción. En este experimento también se observa una reducción en el tono muscular.

5 La fig. 18 es un gráfico de resultados experimentales que muestra un aumento en la fuerza de contracción de un músculo liso de la vejiga urinaria, como resultado de la aplicación de un campo eléctrico no excitador, según una forma de realización preferida de la invención. El segmento de vejiga se preparó según se describió anteriormente. Se reguló a 0,2 Hz, 30 ms de duración y 6 mA de amplitud. El campo no excitador era un pulso de 60 ms de duración aplicado con 30 ms de retraso después de la regulación y con una amplitud de 10 mA. Debería mencionarse que la tensión en reposo del segmento de vejiga también aumentó como resultado de la aplicación del campo no excitador.
10

La fig. 19 es un gráfico de resultados experimentales que muestra un aumento en la fuerza de contracción de un músculo liso de un útero de conejo, como resultado de la aplicación de un campo eléctrico no excitador, según una forma de realización preferida de la invención. El segmento de útero se preparó según se describió anteriormente.
15 El segmento muscular no se reguló artificialmente, se autorreguló. El campo no excitador era un pulso de 20 ms de duración, 10 mA de amplitud y se aplicó a 0,2 Hz. Debería mencionarse que no sólo se redujo significativamente la fuerza de contracción, después de aproximadamente 30 segundos de aplicación del campo no excitador, la contracción del tejido estaba aparentemente completamente inhibido. Los efectos del campo también permanecieron durante un corto periodo de tiempo después de la eliminación del mismo.
20

El experto en la materia apreciará que, aunque la presente invención se ha descrito con referencia a las formas de realización preferidas, el alcance de la invención no está limitado por lo que se ha descrito hasta ahora. En particular, se considera que la adaptación de las anteriormente mencionadas duraciones, amplitudes y retrasos de señales no excitadoras a pacientes en particular está en la capacidad del hombre de la materia, y también en el alcance de la presente invención. Por lo tanto, el alcance de la presente invención se limita únicamente a las reivindicaciones que siguen.
25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 283 020 T3

REIVINDICACIONES

1. Aparato para controlar al menos la actividad local de una porción de un músculo liso *in vivo*, que comprende:

5 una pluralidad de electrodos (30, 76, 78, 94, 104, 126, 132, 142, 156, 158, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 206, 208), adaptados para estar en contacto con una porción del músculo liso que se va a controlar; y

10 un controlador (32, 40, 46, 54, 124, 130, 150, 160) que electrifica al menos algunos de dichos electrodos con un campo eléctrico en respuesta a una activación de dicha porción de dicho músculo liso; **caracterizado** porque dicho campo eléctrico comprende al menos un campo eléctrico no excitador, que no genera un potencial de acción en propagación en dicho músculo liso y que modifica la reacción del músculo liso ante una señal de activación inmediatamente o poco después de que dicho controlador electrifique dichos electrodos.

15 2. Aparato según la reivindicación 1, en el que la activación se genera proporcionando una señal reguladora.

3. Aparato según la reivindicación 1, en el que la activación es una actividad espontánea de la porción del músculo liso detectada por un sensor.

20 4. Aparato según la reivindicación 1, que comprende un sensor de actividad eléctrica (50, 52) que detecta actividad eléctrica en la porción y en el que dicho controlador (32, 40, 46, 54, 124, 130, 150, 160) electrifica dichos electrodos (30, 76, 78, 94, 104, 126, 132, 142, 156, 158, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 206, 208) en respuesta a las señales de dicho sensor.

25 5. Aparato según la reivindicación 4, en el que la electrificación en cada uno de dichos electrodos (30, 76, 78, 94, 104, 126, 132, 142, 156, 158, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 206, 208) es en respuesta a su actividad eléctrica local.

30 6. Aparato según la reivindicación 4, en el que dicho sensor de actividad eléctrica (50, 52) detecta actividad eléctrica a través de algunos de dicha pluralidad de electrodos (30, 76, 78, 94, 104, 126, 132, 142, 156, 158, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 206, 208).

35 7. Aparato según la reivindicación 1, que comprende un sensor de impedancia, que detecta al menos una impedancia entre algunos elegidos de dicha pluralidad de electrodos (30, 76, 78, 94, 104, 126, 132, 142, 156, 158, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 206, 208).

40 8. Aparato según la reivindicación 1, que comprende un transductor de fuerza que detecta actividad mecánica en la porción y en el que dicho controlador (32, 40, 46, 54, 124, 130, 150, 160) electrifica dichos electrodos (30, 76, 78, 94, 104, 126, 132, 142, 156, 158, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 206, 208) en respuesta a señales de dicho sensor (50, 52).

9. Aparato según la reivindicación 8, en el que dicho controlador (32, 40, 46, 54, 124, 130, 150, 160) aplica un campo eléctrico inhibitorio al músculo, cuando dicha actividad mecánica está por encima de un cierto umbral.

45 10. Aparato según la reivindicación 8, en el que la electrificación en cada uno de dichos electrodos (30, 76, 78, 94, 104, 126, 132, 142, 156, 158, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 206, 208) es en respuesta a su actividad mecánica local.

11. Aparato según la reivindicación 1, en el que dicho campo no excitador inhibe la actividad mecánica en la porción.

50 12. Aparato según la reivindicación 1, en el que dicho campo no excitador reduce la fuerza de contracción en la porción.

13. Aparato según la reivindicación 1, en el que dicho campo no excitador aumenta la fuerza de contracción en la porción.

55 14. Aparato según la reivindicación 1, en el que dicho controlador (32, 40, 46, 54, 124, 130, 150, 160) electrifica al menos uno de dichos electrodos (30, 76, 78, 94, 104, 126, 132, 142, 156, 158, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 206, 208) con un campo eléctrico excitador.

60 15. Aparato según la reivindicación 1, en el que dicha pluralidad de electrodos (76) está dispuesta en una matriz bidimensional.

16. Aparato según la reivindicación 1, en el que dicho controlador (32, 40, 46, 54) electrifica selectivamente algunos de dicha pluralidad de electrodos (76) para generar selectivamente uno de dos campos eléctricos perpendiculares.

65 17. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que dicho controlador (32) está adaptado para implantarse dentro de un estómago y fijarse a la pared estomacal.

ES 2 283 020 T3

18. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que dicho controlador (124, 130) está adaptado para implantarse dentro de un útero y fijarse a la pared uterina.

5 19. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que dicho controlador (32, 40, 46, 54) está adaptado para implantarse dentro del cuerpo y en el exterior de una porción del tracto GI.

20. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que dicho controlador (124, 130) está adaptado para implantarse dentro del cuerpo y en el exterior de un útero.

10 21. Aparato según la reivindicación 20, en el que dicho controlador (124, 130) determina una frecuencia de contracciones en el útero y en el que dicho controlador electrifica dichos electrodos (126, 132, 142) en respuesta a dicha frecuencia determinada.

15 22. Aparato según la reivindicación 20, en el que dichos electrodos (126, 132) comprenden cabezas elásticas.

23. Aparato según la reivindicación 20, en el que dichos electrodos (126, 132) están fijados a una pluralidad de regiones remotas de dicho útero.

20 24. Aparato según la reivindicación 23, en el que dicho controlador (124, 130) detecta e inhibe la actividad mecánica sustancialmente en todo el útero

25 25. Aparato según la reivindicación 23, en el que dicho controlador (124, 130) aumenta la fuerza de contracción en sustancialmente todo el útero.

26. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1-16 en el que dicho controlador está en una cápsula (102) adaptada para insertarse en un recto.

30 27. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que dichos electrodos (30, 76, 78, 94, 104, 126, 132, 142, 156, 158, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 206, 208) están adaptados para implantarse dentro del cuerpo, mientras que dicho controlador (32, 40, 46, 54, 124, 130, 150, 160) está adaptado para situarse en el exterior del cuerpo.

35 28. Aparato según la reivindicación 27, en el que dichos electrodos (30, 76, 78, 94, 104, 126, 132, 142, 156, 158, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 206, 208) están adaptados para desconectarse de dicho músculo liso desde el exterior del cuerpo.

40

45

50

55

60

65

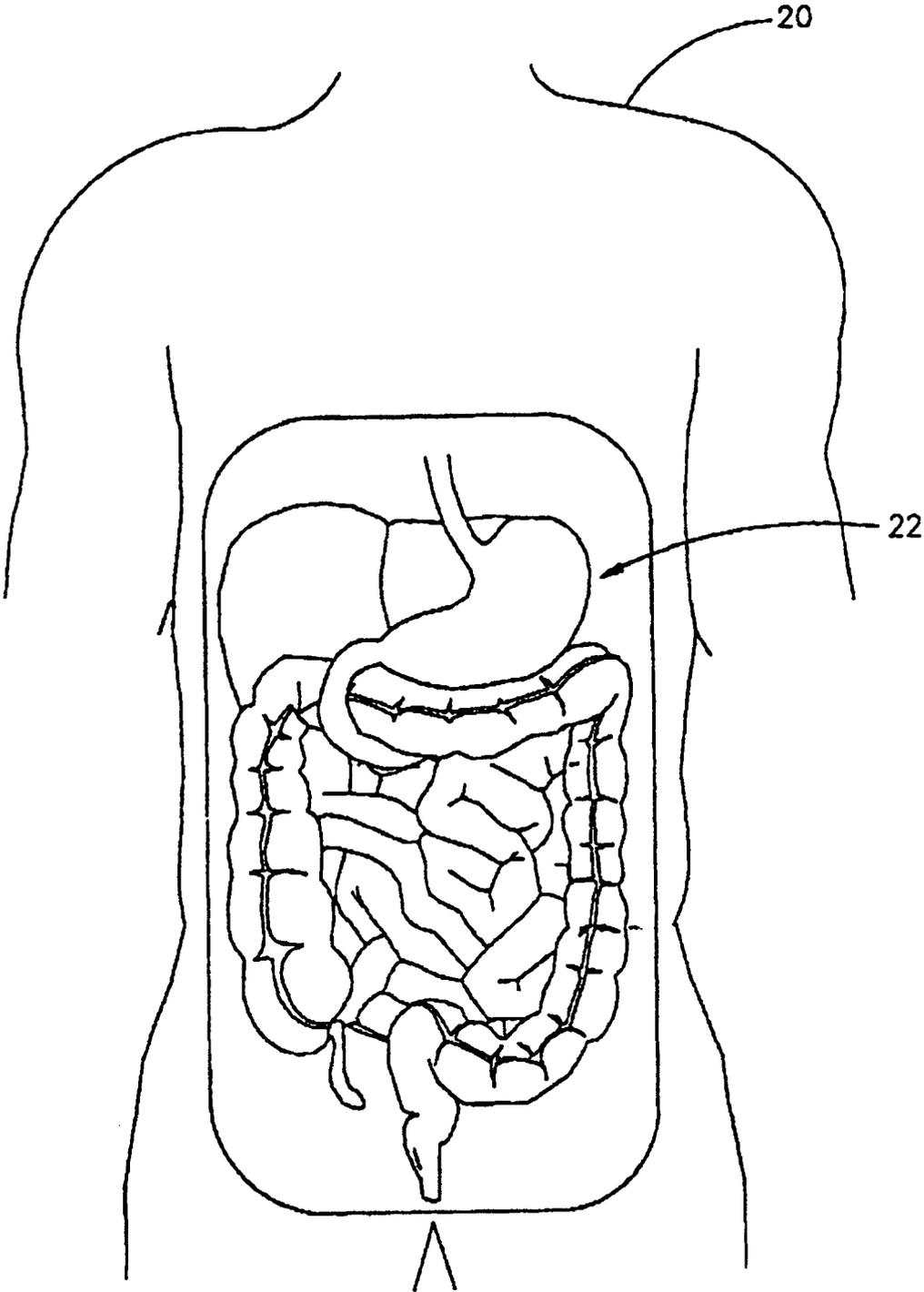


FIG. 1

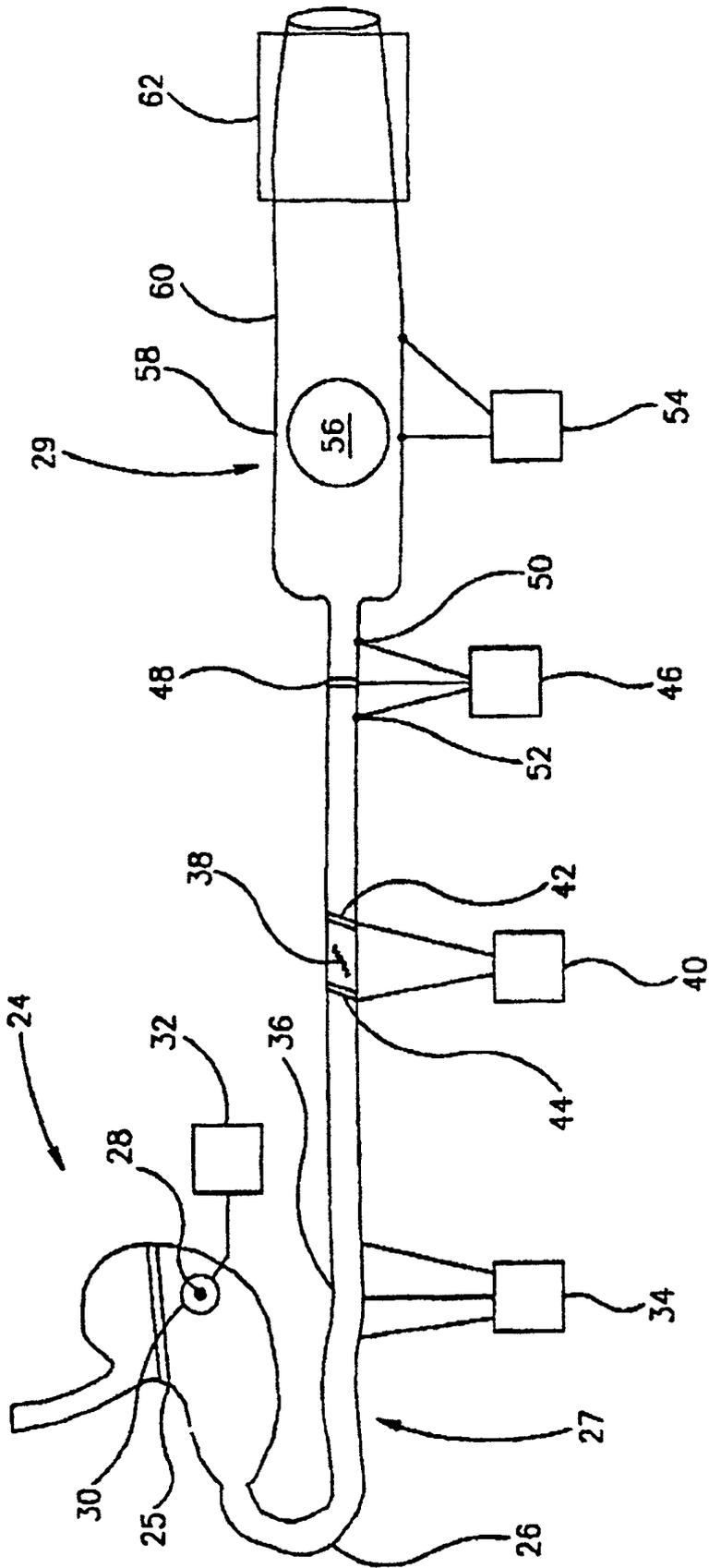


FIG.2

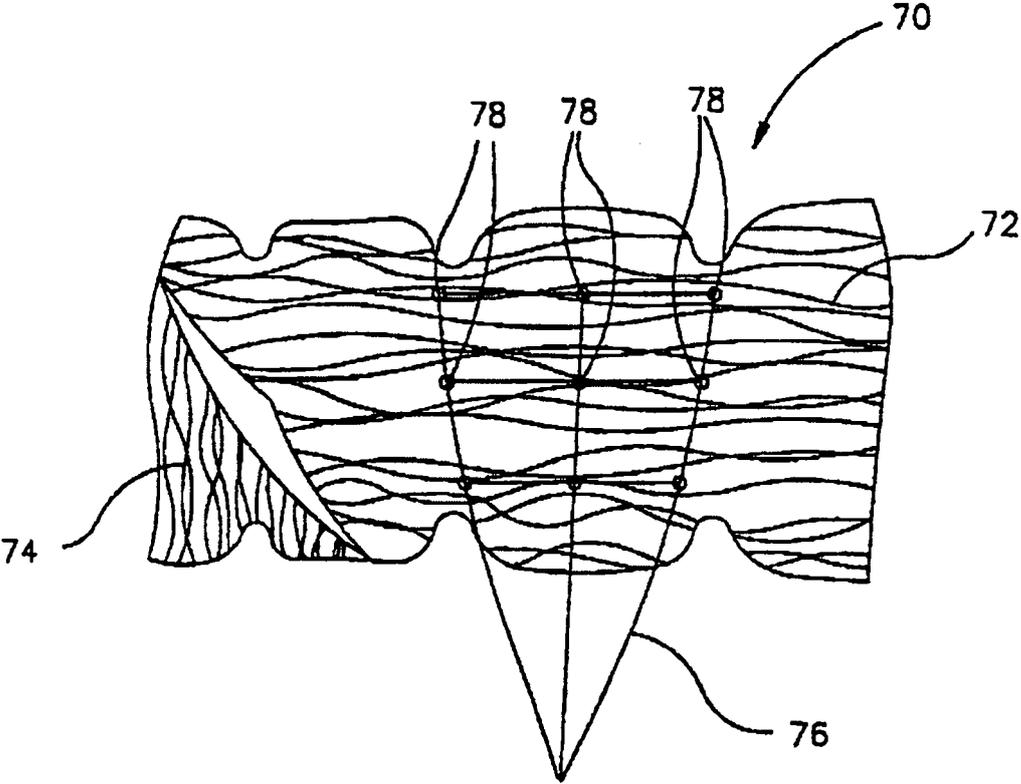


FIG. 3

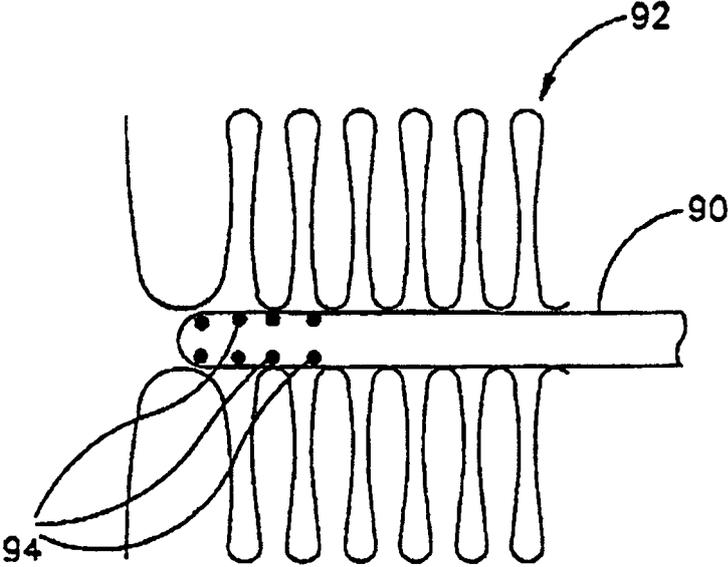


FIG. 4

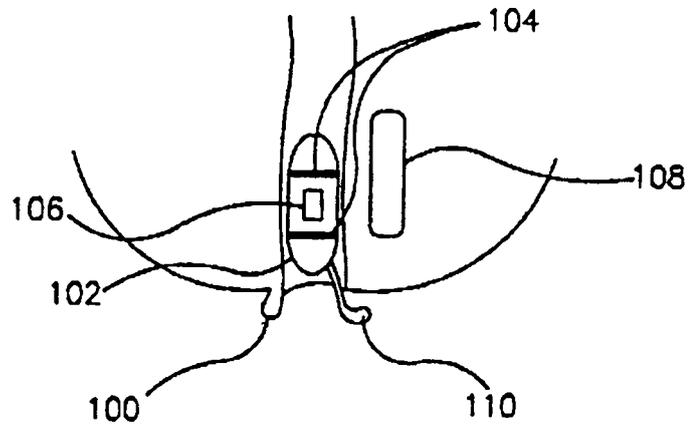


FIG. 5

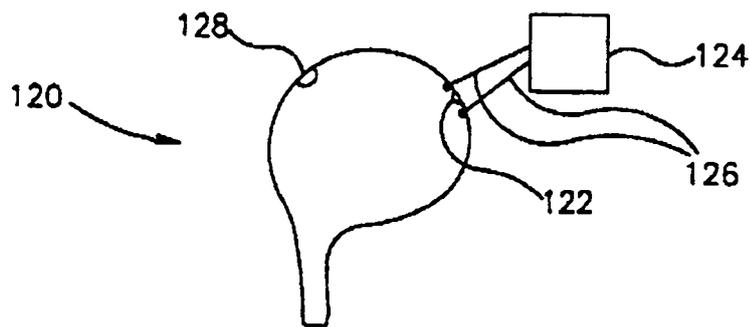


FIG. 6

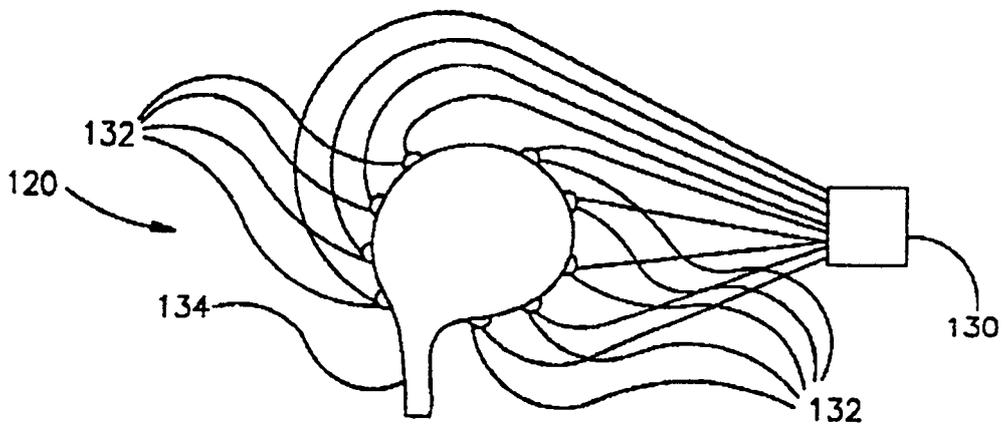
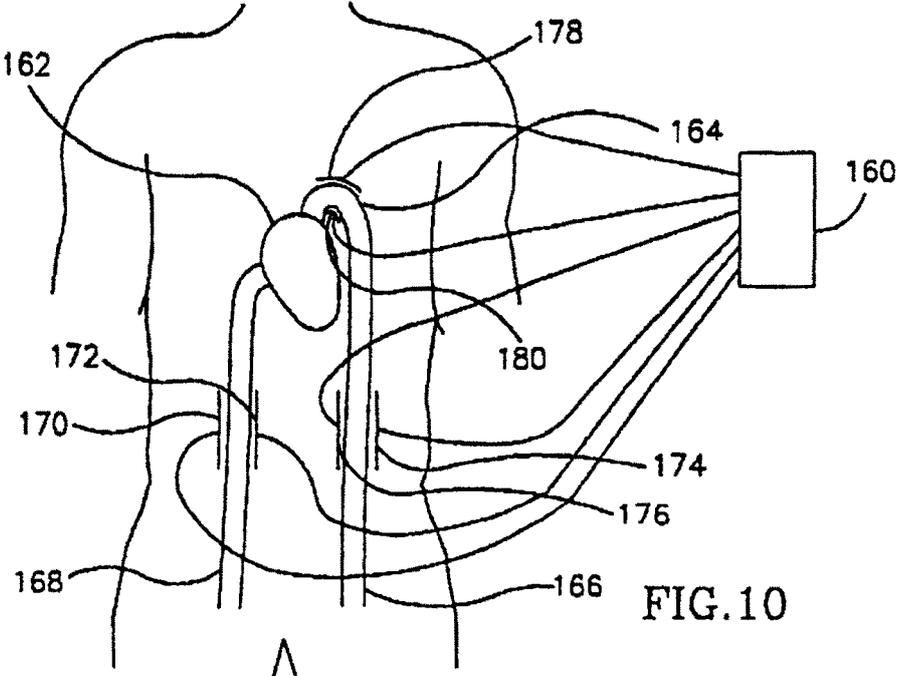
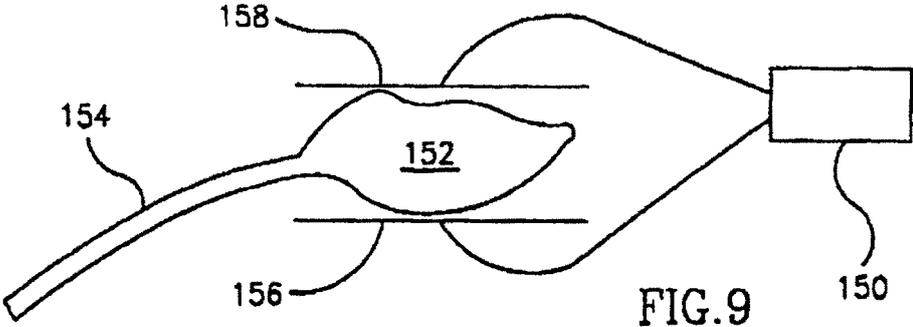
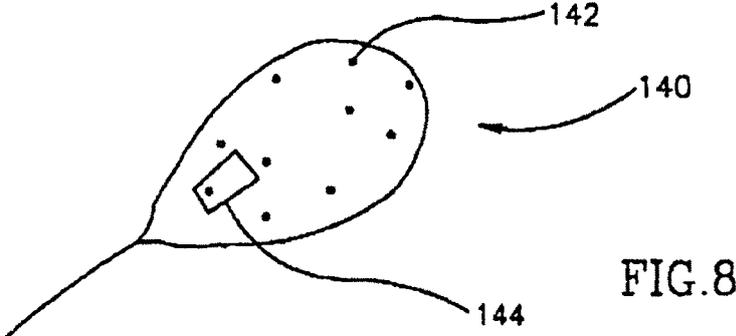


FIG. 7



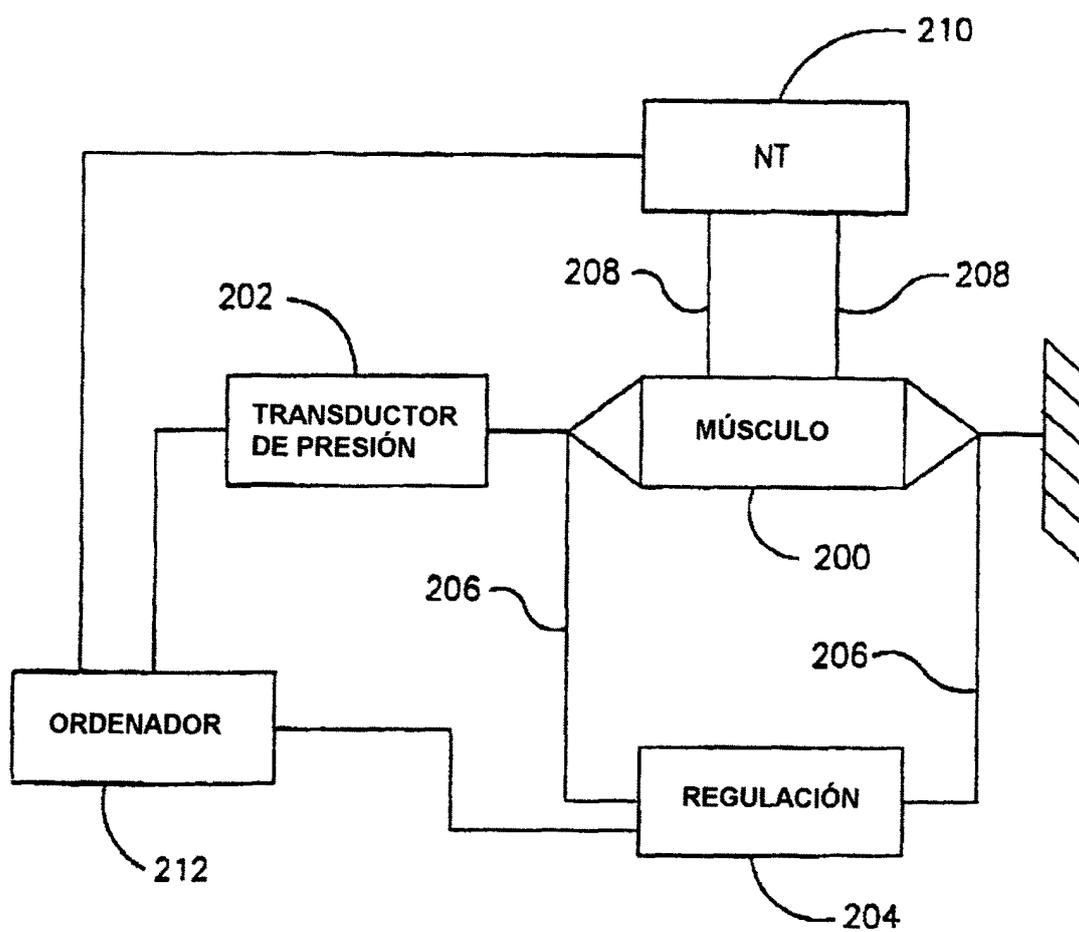


FIG. 11

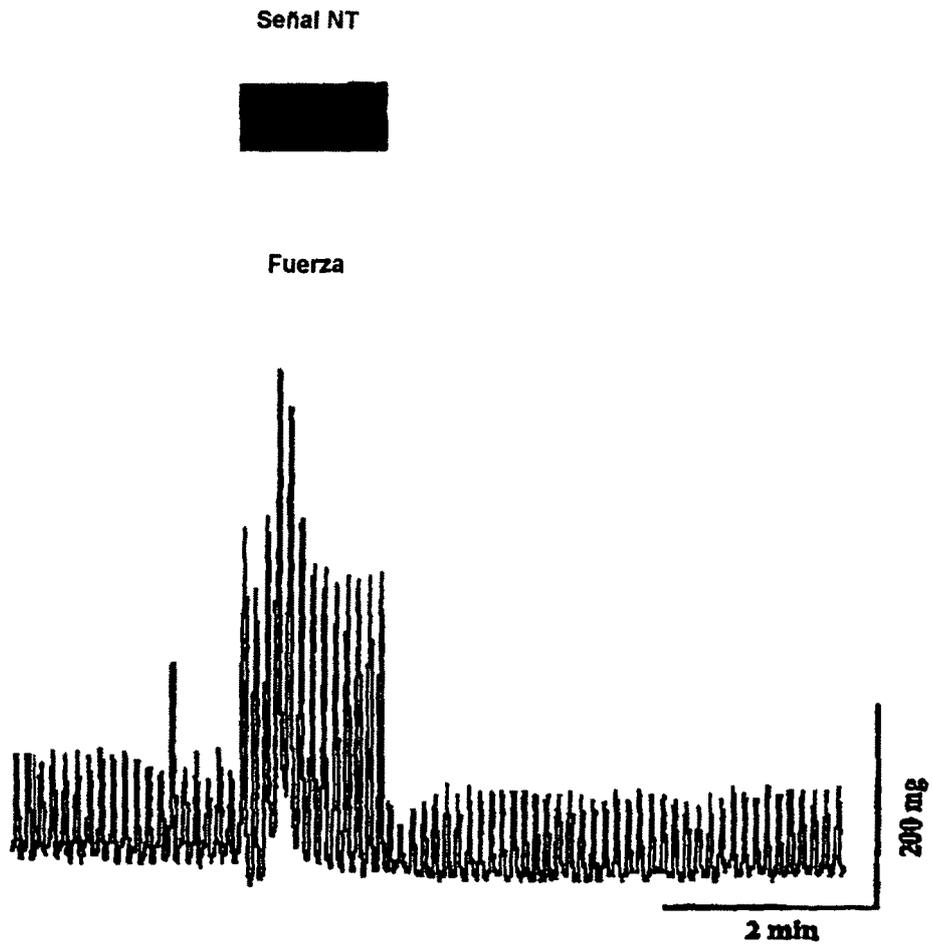


FIG.12

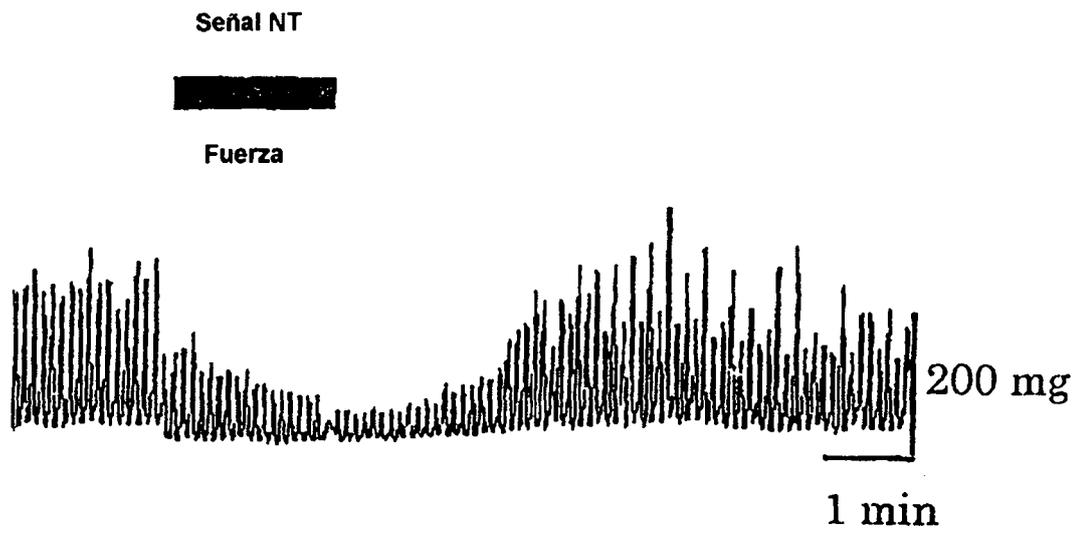


FIG.13

Señal NT



Fuerza

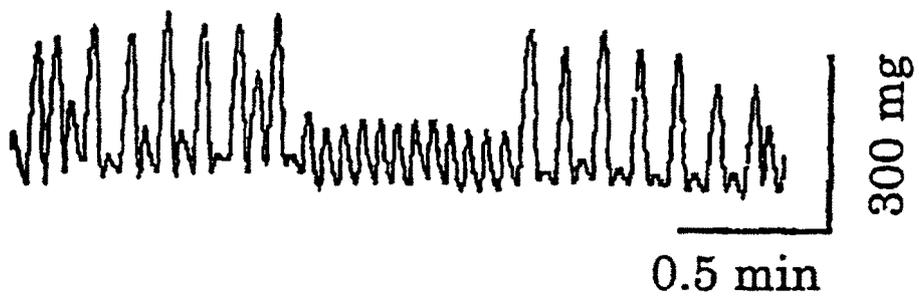


FIG.14

Señal NT



Fuerza

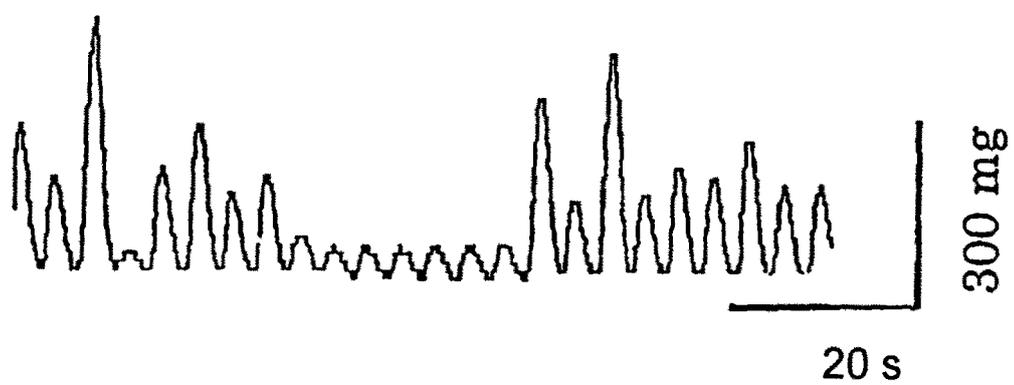


FIG.15

Señal NT



Fuerza

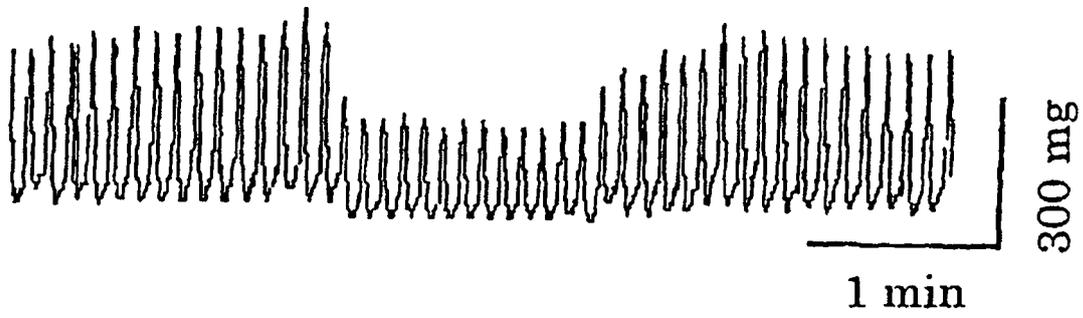


FIG.16

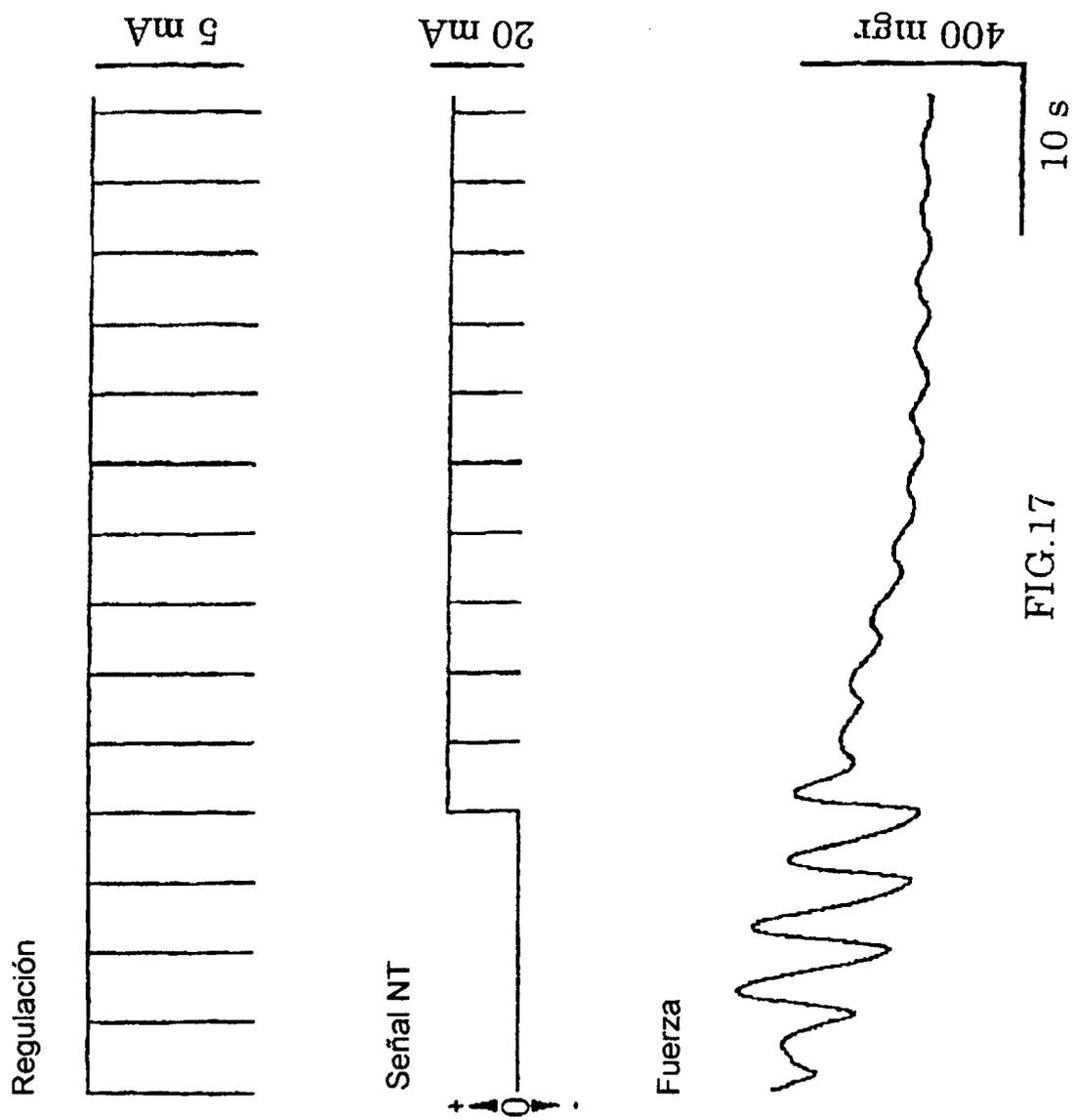


FIG.17

Señal NT



FUERZA

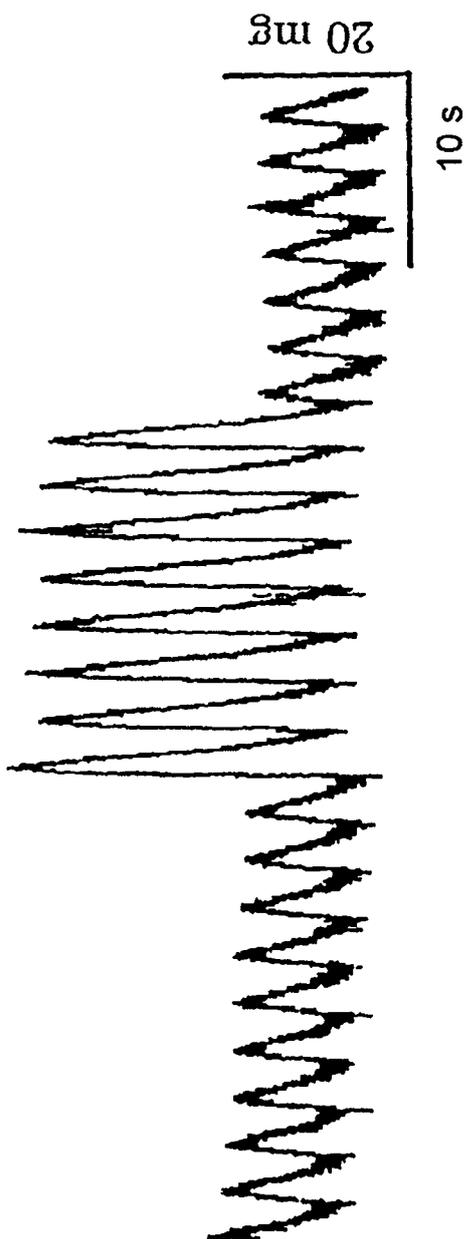


FIG.18

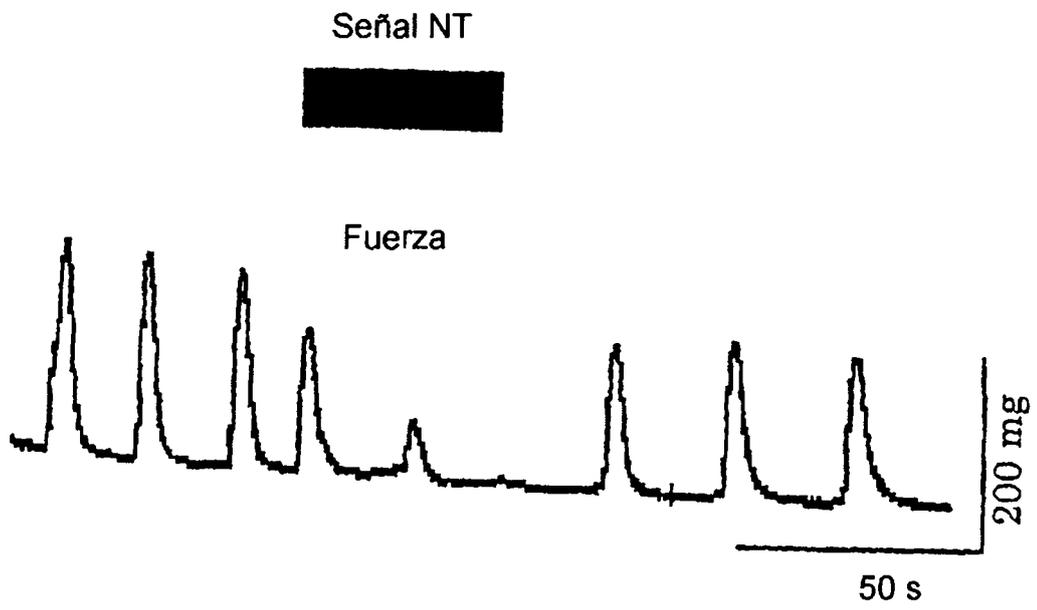


FIG.19