



PULSETTO

1

Stimularea neinvazivă a nervului vag (nVNS) - PULSETTO

Context științific, metode de studiu și constatări privind rezultatele legate de stres

Despre această carte albă

Scop și domeniu de aplicare

Această lucrare oferă o prezentare generală educațională a stimulării neinvazive a nervului vag cervical (nVNS) pentru un public general informat. Explică anatomia și fiziologia nervului vag central, rezumă de ce semnalizarea vagală a devenit un domeniu de interes științific și clinic și prezintă modul în care abordările de stimulare neinvazivă sunt investigate în cercetare și în contexte practice.

Documentul prezintă două fluxuri de dovezi complementare care ar trebui interpretate separat:

- Literatură științifică externă privind stimularea nervului vag, inclusiv abordări implantate și neinvazive în cadrul mai multor dispozitive, protocoale și grupuri de cercetare.

- Activități de cercetare umane și dovezi proprii generate de Pulsetto.

Aceste rezultate sunt în stadiu incipient și oferă informații utile pentru ipoteze, fiind concepute pentru a evalua fezabilitatea, siguranța/ tolerabilitatea și modelele de modificare fiziologică și a nivelului simptomelor în timp. Acestea sunt prezentate pentru a fundamenta cercetările controlate ulterioare.

Această lucrare nu constituie un sfat medical și nu pretinde că va diagnostica, trata, vindeca sau preveni bolile. Descrierile mecanistice sunt prezentate ca niște cadre biologice plauzibile, bazate pe cunoștințele științifice actuale și pe cercetările în curs.



Cuprins

Despre această carte albă	1
Scop și domeniu de aplicare	1
Nervul vag: o cale de comunicare bidirecțională	3
Unde sunt procesate semnalele vagale în creier	4
Nu toate semnalele vagale sunt la fel	5
Ce este stimularea neinvazivă a nervului vag (nVNS)?	6
Stimularea nervului vag: Peisajul cercetării și contextul de reglementare	7
Cum a devenit stimularea nervului vag un câmp bazat pe dispozitiv	8
Stimularea neinvazivă a nervului vag în cercetarea contemporană	9
Dovezi din studiul pilot Pulsetto: Semnale clinice precoce de la endoscopul vaginal neinvaziv (NVC) cervical	10
Studiul pilot randomizat, deschis, cu grupuri paralele, realizat de Pulsetto, care a comparat stimularea cervicală unilaterală versus bilaterală	11
Măsurile de rezultat	11
Dovezile noastre	12
Contextul biologic pentru constatările Pulsetto observate	14
Interpretarea rezultatelor și implicațiile cercetării	15
Rezumatul dovezilor și direcții viitoare de cercetare	16
Despre autor	17 ani
Referințe	18 ani

Nervul vag: o comunicare bidirecțională

În loc să controleze un singur organ sau o singură funcție, nervul vag funcționează ca o cale de comunicare continuă între corp și creier. Acesta transportă semnale aferente care reflectă starea internă - cum ar fi ritmul respirator, activitatea cardiovasculară și funcția gastrointestinală - în circuitele autonome centrale, transmitând în același timp semnale eferente care ajută la coordonarea reglării autonome între sistemele de organe. (5,6,7)

Ceea ce face nervul vag distinctiv este direcția fluxului de informații. Spre deosebire de mulți nervi care transmit în principal comenzi de la creier la corp, majoritatea fibrelor vagale sunt senzoriale (aferente).

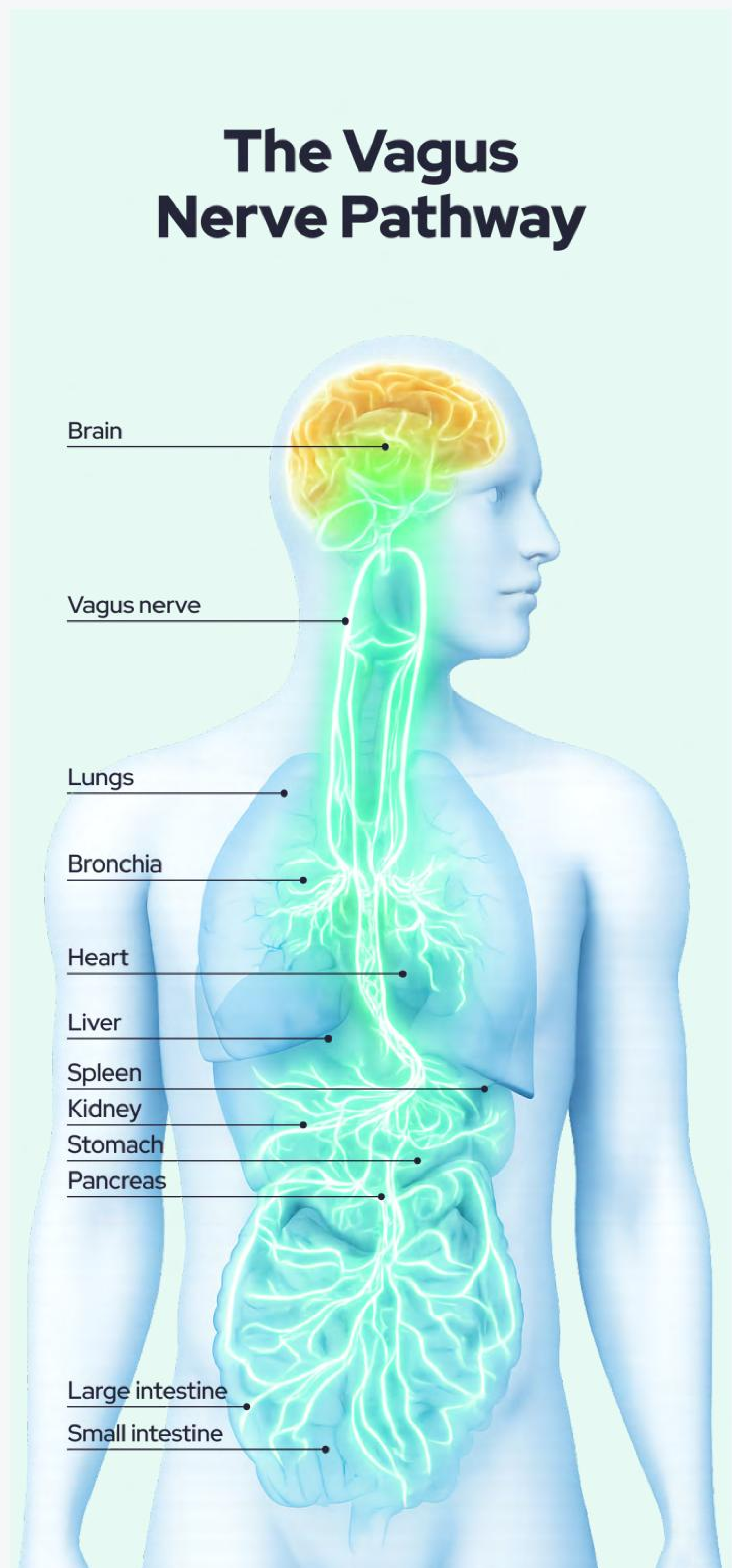
Acestea transmit continuu informații despre starea internă a corpului înapoi către creier, permițându-i acestuia să ajusteze fin răspunsurile autonome în timp real, pe măsură ce condițiile se schimbă. (5,6)

Acest flux continuu de semnalizare corp-creier este motivul pentru care nervul vag este adesea descris ca o componentă cheie a integrării creier-corp.

Inputul aferent vagal contribuie la modul în care SNC reprezintă stările interne ale corpului și coordonează răspunsurile din aval relevante pentru respirație, reglarea cardiovasculară, funcția digestivă și organizarea reflexelor viscerale. (5,6,7,8)

Este important de menționat că existența acestor căi nu implică în sine un rezultat clinic specific.

Mai degrabă, explică de ce nervul vag este esențial pentru cercetarea reglării autonome și a fiziologiei legate de stres, inclusiv interfețele neuroimune descrise în reflexul inflamator și căile antiinflamatorii vagale aferente. (9,10,14)



Unde sunt procesate semnalele vagale în creier

Odată ce semnalele senzoriale călătoresc de-a lungul nervului vag din corp, acestea nu ajung imediat în regiunile superioare ale creierului asociate cu emoțiile sau cogniția. În schimb, sunt mai întâi procesate în trunchiul cerebral, un sistem conservat evolutiv, responsabil pentru coordonarea funcțiilor fiziologice esențiale și a controlului autonom reflexiv. (5,6)

Așa cum este ilustrat în Figura 2, fibrele vagale aferente (senzoriale) se termină în principal în nucleul tractus solitarius (NTS), în timp ce fibrele vagale eferente (motorii/ ieșirea parasimpatică) provine în principal din nucleul motor dorsal al vagului (DMV) și nucleul ambiguu (NA), formând o rețea de trunchi cerebral care cuplează semnalele interoceptive primite cu ieșirea autonomă coordonată.(5–7)

Principalul punct de intrare pentru semnalele senzoriale vagale este nucleul tractus solitarius (NTS). NTS funcționează ca un nod central de integrare, primind continuu informații aferente legate de respirație, dinamica cardiovasculară, activitatea gastrointestinală și alte semnale interoceptive. De acolo, informațiile sunt distribuite către trunchiul cerebral interconectat și circuitele autonome superioare care participă la coordonarea autonomă, reglarea neuroendocrină și răspunsurile fiziologice relevante din punct de vedere comportamental. (5,6)

Semnalele vagale eferente (de ieșire) provin în principal din doi nuclei ai trunchiului cerebral: nucleul motor dorsal al nervului vag și nucleul ambiguu. Acești nuclei furnizează semnale parasimpatice înapoi către țintele periferice, modelând funcții precum reglarea ritmului cardiac, tonusul căilor respiratorii și activitatea digestivă.

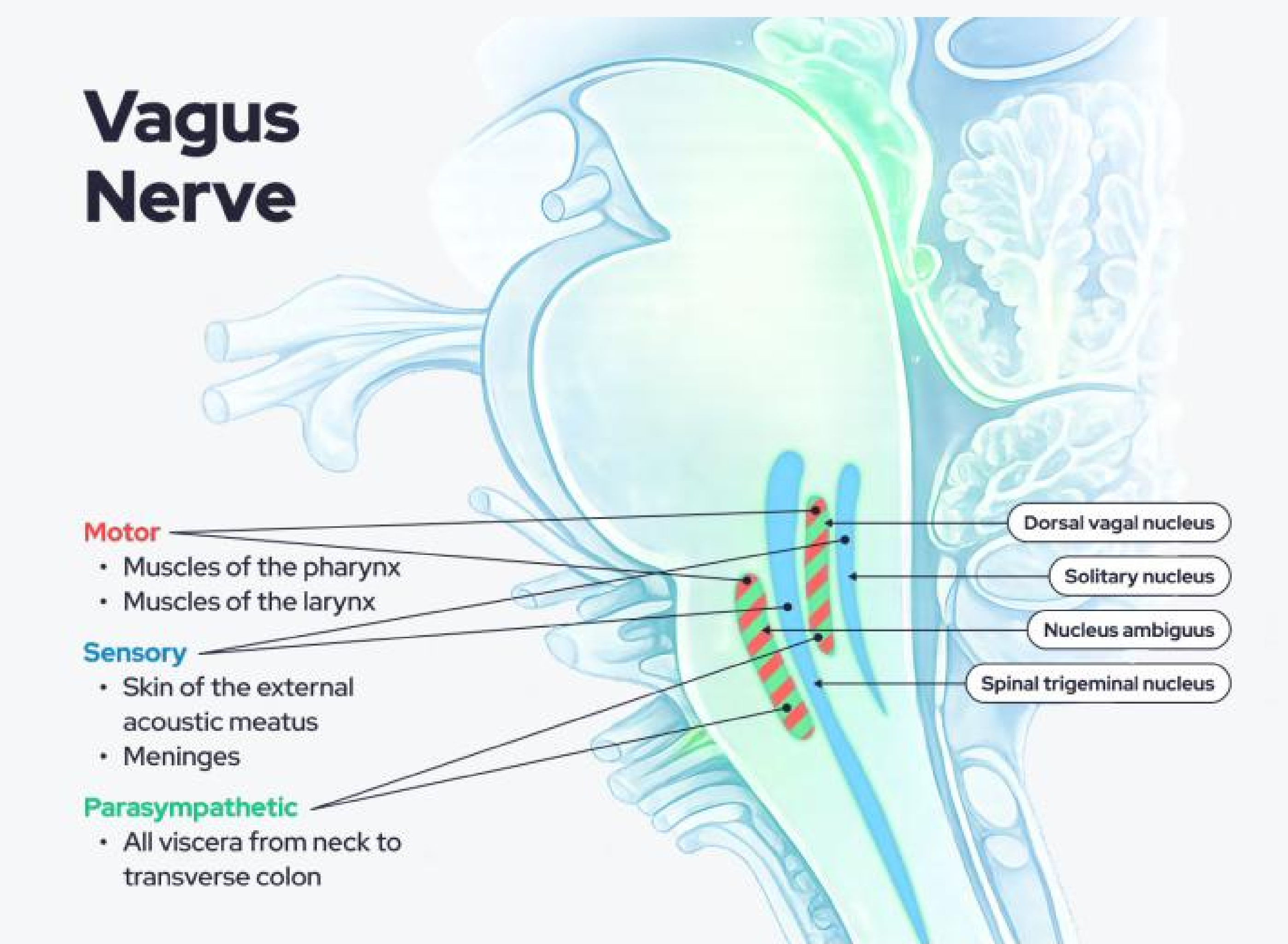


Figura 2. Căile trunchiului cerebral ale nervului vag și nucleilor asociați.

Intrarea senzorială vagală (aferentă) de la organele periferice se proiectează în principal către nucleul tractus solitarius (NTS), care integrează semnale interoceptive și transmite informații către alte circuite ale trunchiului cerebral și către circuitele autonome superioare. Emiterea eferentă parasimpatică vagală provine în principal din nucleul motor dorsal al vagului (DMV) și nucleul ambiguu (NA), modelând funcția cardiorespiratorie și gastrointestinală. (5-7)

Împreună cu NTS, aceste structuri formează o rețea strâns cuplată a trunchiului cerebral care susține reglarea moment de moment a fiziologiei interne. (5,7)

Această organizare centrată pe trunchiul cerebral explică de ce semnalizarea vagală este puternic legată de stările fiziologice fundamentale și de organizarea reflexă, mai degrabă decât de senzațiile sau emoțiile discrete, conștiente. Informațiile corporale primite sunt integrate continuu în circuitele autonome înainte de generarea unui rezultat coordonat, permițând ajustarea dinamică pe măsură ce condițiile interne și externe se schimbă. (6,8)

Deși aceste căi oferă fundamentul biologic al comunicării vagale, prezența lor în sine nu implică un efect fiziologic sau clinic specific. Dacă - și cum - semnalele procesate în cadrul acestei rețele se traduc în rezultate măsurabile depinde de context, parametrii de stimulare, implicarea țintei și interacțiunile din aval dintre activitatea neuronală, organele periferice și procesarea mai largă a sistemului nervos central. Din acest motiv, rețeaua vagală a trunchiului cerebral rămâne o zonă activă de investigație atât în neuroștiința fundamentală, cât și în cercetarea autonomă aplicată. (19-21)

Nu toate semnalele vagale sunt la fel

Nervul vag nu este o cale de comunicare uniformă și uniformă. Este un nerv mixt compus din mai multe populații de fibre cu diametre, grade de mielinizare, viteze de conducere și profiluri de excitabilitate diferite.

Această eterogenitate este un motiv central pentru care stimularea nervului vag este cel mai bine înțeleasă ca o interacțiune gradată, dependentă de parametri, cu un fascicul neuronal complex, mai degrabă decât cu un simplu comutator pornit-oprit. (5,6)

Fibrele vagale sunt clasificate în mod obișnuit după diametru și mielinizare. În general, fibrele A mielinizate mai mari (inclusiv fibrele A α /A β și fibrele A δ mielinizate mai mici) conduc semnalele mai rapid, în timp ce fibrele C nemielinizate conduc mai lent și necesită de obicei o intensitate de stimulare mai mare pentru a atinge activarea în multe condiții de stimulare. Aceste clase de fibre formează un continuum.

de proprietăți electrice și coexistă în vagul cervical, alături de subpopulații funcționale distincte care se proiectează către diferite ținte centrale și periferice. (5,6,23–25)

Deoarece aceste tipuri de fibre diferă în ceea ce privește excitabilitatea și dinamica de recrutare, stimularea nervului vag nu „selectează” în mod inerent o singură clasă de fibre și nu garantează un rezultat fiziologic specific. Răspunsul observat depinde de factorii care interacționează, inclusiv amplitudinea stimulării, lățimea impulsului, forma de undă și frecvența, geometria și plasarea electrozilor, conductivitatea și impedanța țesuturilor și variabilitatea anatomică interindividuală.

Din acest motiv, pragurile de activare ar trebui tratate ca intervale aproximative determinate de biofizică, mai degrabă decât ca limite biologice fixe. (23-25)

În stimularea neinvazivă a nervului vag, recrutarea fibrelor individuale nu poate fi vizualizată direct în timp real. Prin urmare, abordările practice se bazează pe principii stabilite ale excitației nervoase, modelării computaționale și citirilor fiziologice pentru a deduce implicarea țintei, încadrând VNS neinvaziv ca o interacțiune ghidată de dovezi cu o structură neuronală multi-fibră, mai degrabă decât ca o tehnică concepută pentru a activa un singur tip de fibră. (19-21)

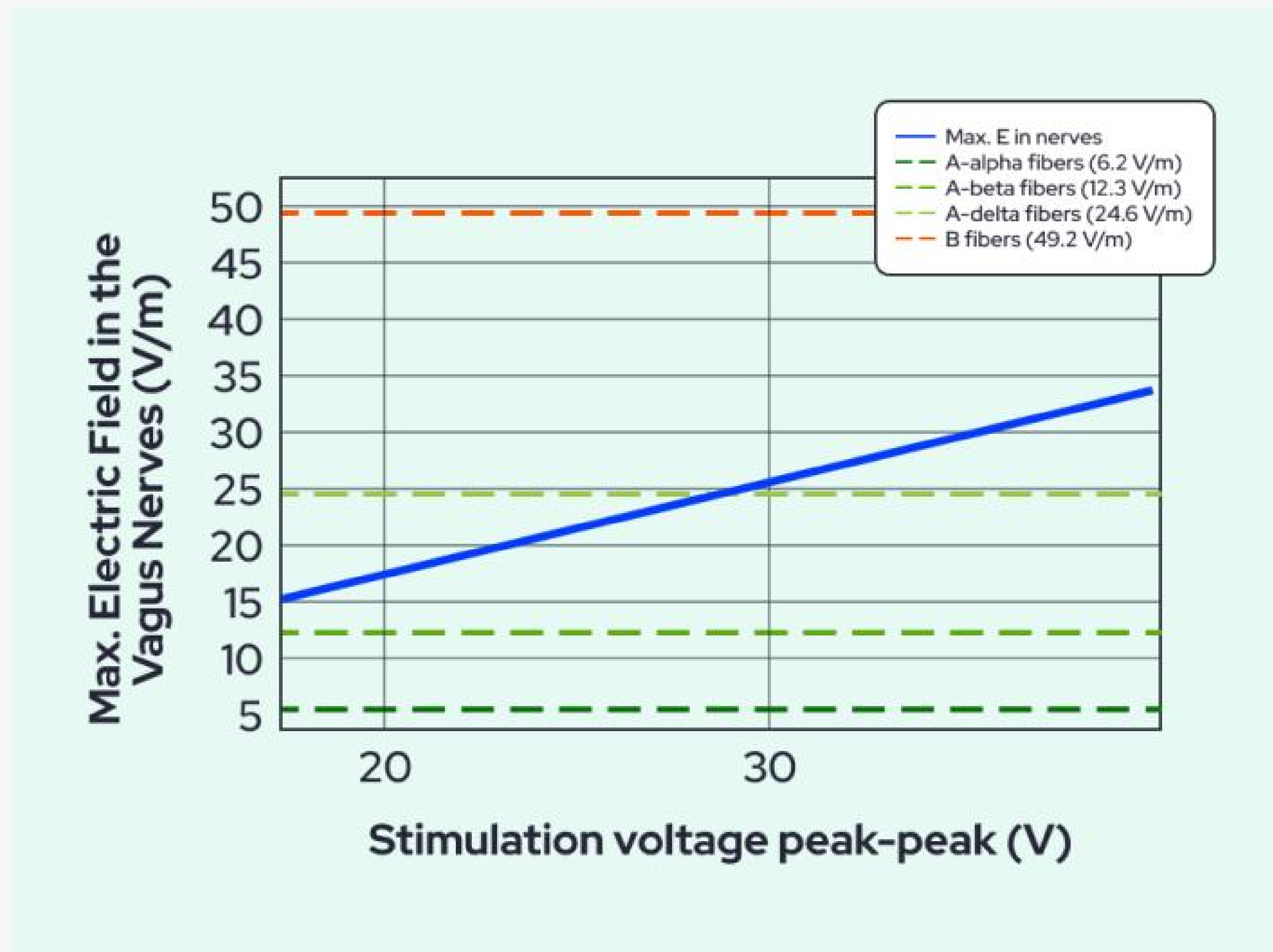


Figura 3. Relația conceptuală dintre intensitatea stimulării și pragurile teoretice de răspuns ale fibrelor nervoase vagale

Această figură ilustrează o relație modelată între creșterea intensității stimulării și câmpul electric estimat în nervul vag cervical. Liniiile orizontale punctate reprezintă pragurile de răspuns pentru diferite clase de fibre nervoase vagale (A α , A β , A δ și C), bazate pe modele neurofiziologice stabilite.

Figura are scopul de a demonstra că diferite tipuri de fibre răspund diferit la semnalele electrice de intrare.

Ce este stimularea neinvazivă a nervului vag (nVNS)?

Stimularea nervului vag (SNV) aplică semnale electrice controlate pentru a modula căile vagale. Din punct de vedere istoric, aceasta a fost realizată prin intermediul unor sisteme implantate chirurgical care stimulează direct nervul vag cervical. Mai recent, au fost dezvoltate abordări neinvazive pentru a activa semnalizarea vagală fără intervenție chirurgicală prin stimularea prin piele, designul și raportarea studiilor fiind din ce în ce mai mult ghidate de standardele contemporane de revizuire și consens în cercetarea SNV transcutanată. (19-21)

În nVNS cervicală, electrozii sunt poziționați pe gât, peste traiectul anatomic aproximativ al nervului vag. Atunci când stimularea este aplicată la suprafața pielii, aceasta generează un câmp electric care se propagă prin țesuturile stratificate - piele, grăsime, mușchi, țesut conjunctiv și structuri vasculare - înainte de a ajunge în regiunea nervului (Fig. 4). Din această cauză, stimularea neinvazivă nu acționează prin influență directă.

contact electrod-nerv, ci prin distribuția câmpului electric înconjurător în interiorul gâtului. (19,21,23-25)

Pentru a înțelege mai bine această interacțiune, cercetătorii utilizează modelarea computațională pentru a studia modul în care stimularea se răspândește prin țesuturile eterogene ale gâtului și modul în care modificările parametrilor de stimulare modifică câmpul rezultat (Fig. 5). Aceste modele ajută la estimarea extinderii spațiale și a magnitudinii expunerii regiunii nervoase, mai degrabă decât la presupunerea unui efect uniform sau precis direcționat, în concordanță cu principiile biofizice stabilite ale excitației nervoase și ale stimulării bazate pe câmp. (23-25)

În termeni practici, aceasta înseamnă că nu se așteaptă ca nVNS să „pornească” un singur tip de fibră.

sau să producă un singur rezultat fiziologic fix. Răspunsurile depind de parametrii de stimulare, proprietățile țesuturilor și variabilitatea anatomică și ar trebui interpretate ca efecte dependente de parametri care apar în urma interacțiunii cu un fascicul neuronal multifibros încorporat într-un țesut complex. Acesta este motivul pentru care domeniul pune accent pe raportarea atentă a parametrilor, inferența prudentă cu privire la implicarea țintei și replicarea între modele și populații. (19-21)

Deoarece interacțiunea este indirectă, cercetarea nVNS triangulează de obicei dovezi din modelare, măsuri fiziologice (inclusiv markeri autonomi și cardiovasculari) și rezultate clinice/observaționale pentru a caracteriza tiparele de răspuns în timp. Acest lucru reflectă practica științifică actuală în cercetarea VNS transcutanată și se aliniază cu standardele minime de raportare menite să îmbunătățească interpretabilitatea și reproductibilitatea. (19-21)

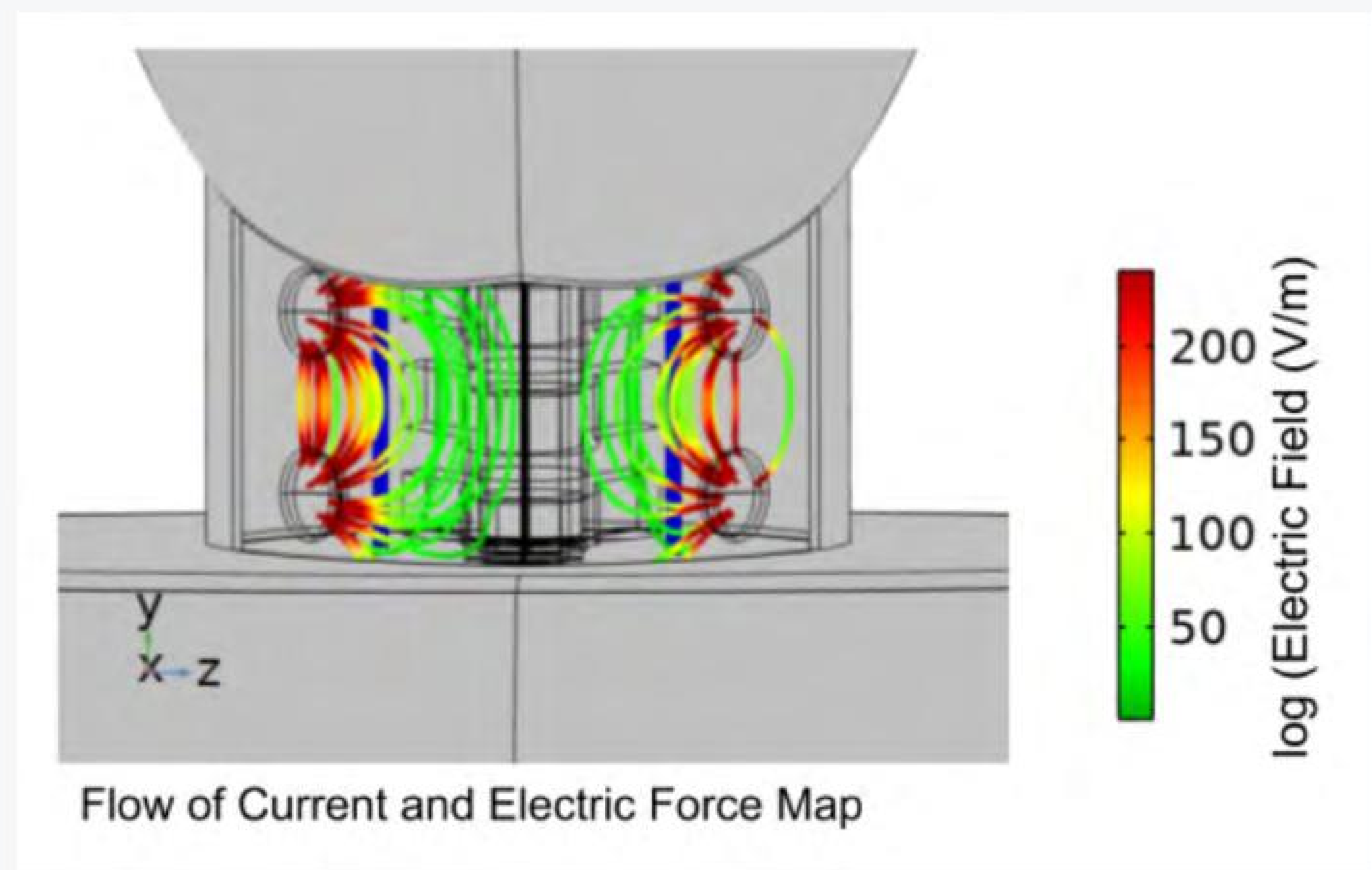


Figura 4. Model computațional generat de Pulsetto al fluxului de curent și al distribuției câmpului electric în timpul stimulării cervicale neinvazive

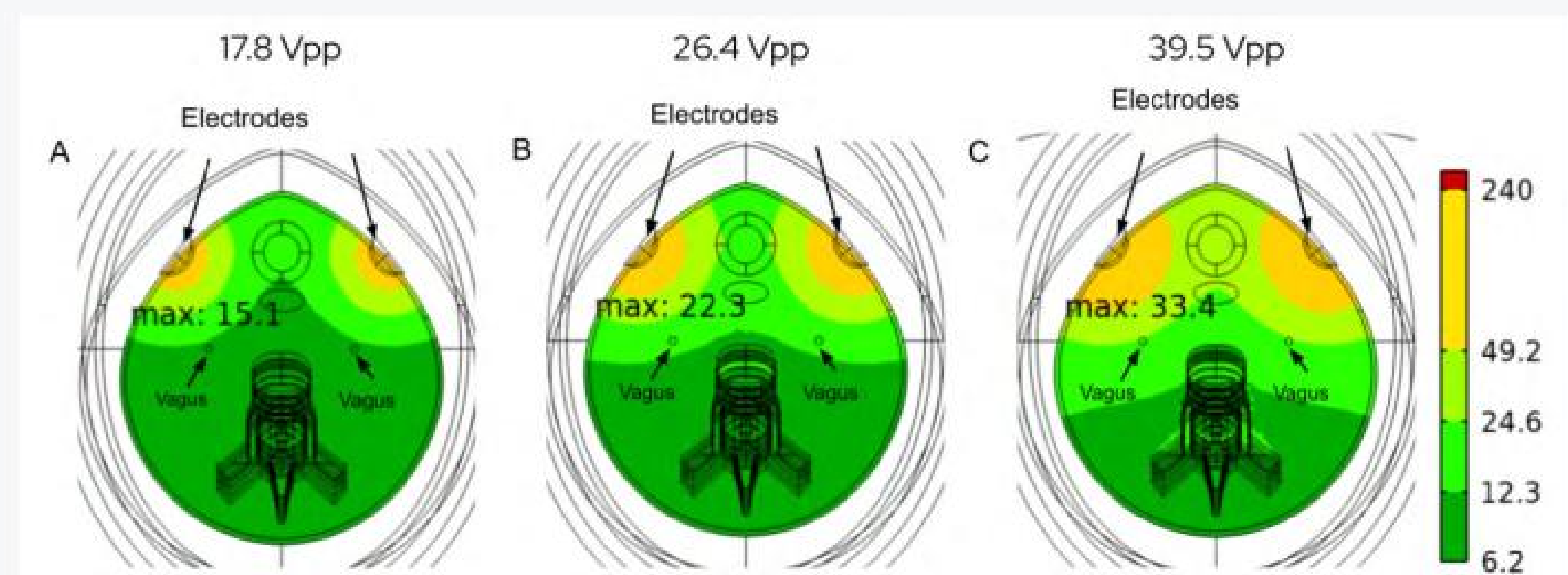


Figura 5: Model generat de Pulsetto care ilustrează modul în care stimularea electrică ajunge la regiunea nervului vag cervical

Stimularea nervului vag: Cercetare și context de reglementare

În ultimele decenii, stimularea nervului vag (VNS) a fost explorată atât în cercetarea științifică, cât și în cea clinică, ca o modalitate de a interacționa cu căile de comunicare autonome și creier-corp. Această activitate acoperă sistemele VNS implantate chirurgicale și abordările neinvazive, iar domeniul pune din ce în ce mai mult accent pe metodologia specifică dispozitivului, raportarea siguranței și dezvăluirea transparentă a parametrilor. (19-21)

În cadrul acestui peisaj mai larg de cercetare, un subset de tehnologii VNS a primit autorizație de reglementare pentru utilizări medicale specifice, clar definite. Aceste autorizații depind de tipul dispozitivului, modul de stimulare (implantat vs. neinvaziv), utilizarea preconizată și dovezile generate în temeiul cadrului de reglementare relevant. (31-34)

Sistemele VNS implantate au fost autorizate pentru utilizare la pacienți selectați cu epilepsie rezistentă la medicamente și, conform unor criterii specifice, ca tratament adjuvant pe termen lung pentru depresia cronică sau recurentă la adulți. (33,34) În paralel, cercetările mecanistice și translaționale au examinat semnalizarea vagală în reglarea neuroimună, inclusiv căile de modulare a reflexului inflamator și a citokinelor, ceea ce a motivat investigațiile clinice în afecțiuni inflamatorii, cum ar fi artrita reumatoidă; cu toate acestea, dovezile și statutul autorizării trebuie verificate.

interpretate indicație cu indicație și dispozitiv cu dispozitiv. (9,10,35)

Separat, dispozitivele VNS cervicale neinvazive (nVNS) au fost evaluate și aprobate pentru indicații definite legate de cefalee,

inclusiv migrenă și cefalee cluster, pe baza datelor furnizate specific dispozitivului și a dovezilor clinice. (1–4,31,32)

Împreună, aceste dezvoltări au contribuit la creșterea interesului științific pentru semnalizarea vagală, reglarea autonomă și neuromodularea neinvazivă, consolidând în același timp un principiu central al domeniului: descoperirile nu sunt transferabile automat între dispozitive, protocoale sau indicații fără dovezi directe care să le susțină. (19-21)

Cum a devenit stimularea nervului vag un domeniu bazat pe dispozitiv

Stimularea nervului vag a evoluat de la neurofiziologia fundamentală și cercetarea autonomă într-un domeniu care include acum tehnologii medicale reglementate, bazate pe dispozitive. Această progresie reflectă o schimbare mai amplă către abordări bioelectronice care implică reglarea neuronală și circuitele reflexe alături de strategiile farmacologice convenționale.

(23,24,25)

Lucrări științifice cheie au stabilit nervul vag ca un regulator activ al sistemelor fiziologice, mai degrabă decât un canal pasiv. Cercetări fundamentale privind controlul neuroimun descrie mecanisme reflexe structurate — adesea formulate ca reflex inflamator și căi antiinflamatorii colinergice - legând semnalizarea vagală de reglarea imună și inflamatorie.

(9,10,11,12,14) Cercetările complementare autonome și interoceptive au clarificat faptul că, prin căile vagale, se transportă un input senzorial de volum mare către creier și participă la integrarea centrală relevantă pentru echilibrul autonom, reglarea răspunsului la stres și controlul visceral. (5,6,8)

În același timp, progresele în cartografierea anatomică și funcțională a căilor vagale au clarificat modul în care semnalele sunt integrate în circuitele trunchiului cerebral și distribuite prin ieșiri eferente periferice către mai multe organe.

Această fundație mecanicistă a susținut dezvoltarea tehnologiilor de stimulare implantate și neinvazive, în timp ce standardele moderne și recenziile critice au subliniat importanța transparenței parametrilor, a rigurozității designului studiului și a inferențelor prudente cu privire la implicarea țintei.

în special pentru abordările transcutanate. (5,6,19,21)

Autorizarea mai multor dispozitive de stimulare a nervului vag pentru indicații specifice reprezintă o piatră de hotăr majoră, semnalând o tranziție de la neuroștiința experimentală la utilizarea clinică reglementată, bazată pe dovezi, în condiții definite.

De exemplu, există autorizații de reglementare pentru VNS cervicale neinvazive în indicații specifice legate de cefalee, iar VNS implantate au aprobări separate în contexte clinice definite, subliniind necesitatea de a interpreta dovezile ca fiind specifice dispozitivului și indicației, mai degrabă decât interschimbabile în domeniul VNS. (1,2,31,32,33,34)

Pornind de la această bază, interesul științific s-a extins în domenii precum fiziologia stresului, reglarea somnului, funcția gastrointestinală și echilibrul autonom. În aceste domenii, cercetarea se concentrează pe înțelegerea modului în care stimularea neinvazivă poate interacționa cu sistemele de reglare și markerii fiziologici, mai degrabă decât pe poziționarea ei ca un înlocuitor pentru îngrijirea medicală consacrată. (7,19,20)

Această evoluție a poziționat stimularea nervului vag ca o arie credibilă și în creștere în cadrul medicinei bioelectronice - una care continuă

să fie modelată de ingineria dispozitivelor, metodologia cercetării și interpretarea atentă a dovezilor. (19,21)

Stimularea neinvazivă a nervului vag în Cercetare contemporană

Pe măsură ce stimularea nervului vag a devenit un domeniu reglementat, bazat pe dispozitive, abordările neinvazive au apărut ca o arie distinctă de investigație științifică. Aceste tehnologii își propun să angajeze căile de semnalizare vagale prin stimulare externă, permițând utilizarea repetată fără implantare chirurgicală și facilitând observarea în contexte de cercetare non-clinice și timpurii, cu un accent tot mai mare pe raportarea transparentă a parametrilor și pe standardele metodologice. (19–21,31–34)

Stimularea neinvazivă a nervului vag cervical (nVNS) se bazează pe cunoștințe anatomice și fiziologice stabilite despre căile vagale, introducând în același timp considerații de proiectare legate de administrarea stimulării, utilizabilitate și aplicarea în lumea reală. Deoarece stimularea este administrată prin piele, cercetarea se concentrează asupra modului în care câmpurile electrice generate extern se propagă prin țesuturi eterogene și pot interacționa indirect cu semnalizarea vagală, mai degrabă decât să presupună echivalența directă cu sistemele de stimulare implantate. (5,6,23–25)

În cadrul acestui domeniu de cercetare, o atenție sporită a fost îndreptată către factorii legați de stres și

domenii legate de sistemul autonom, inclusiv reglarea somnului, stresul perceput și simptomele legate de anxietate. Acest interes se aliniază cu un cadru științific mai larg în care semnalizarea aferentă vagală susține monitorizarea interoceptivă și reglarea creier-corp și în care ieșirile autonome din aval contribuie la rezistența fiziologică și la procesele legate de recuperare. (5,6,19–21)

Dovezile prezentate în secțiunea următoare se referă la o cercetare exploratorie, [randomizată, dacă este adevărată], deschisă, generatoare de ipoteze, efectuată utilizând un dispozitiv de stimulare cervicală neinvaziv. Aceste studii sunt destinate

pentru a caracteriza tiparele de răspuns, fezabilitatea și semnalele fiziologice asociate în timp, mai degrabă decât pentru a stabili eficacitatea clinică sau a revendica o indicație terapeutică. (19,21)

Această abordare se aliniază cu practica contemporană de cercetare în neuromodularea neinvazivă, unde dovezile din stadiu incipient sunt utilizate pentru a fundamenta designul studiilor, rafinarea parametrilor și viitoarele investigații controlate, menținând în același timp o separare clară de afirmațiile medicale reglementate și indicațiile aprobate specifice dispozitivului. (21,31,32)

Dovezi din studiul pilot Pulsetto: Semnale clinice precoce de la endoscopul vaginal neinvaziv (NVC) cervical

Următoarea secțiune prezintă rezultatele unui studiu pilot exploratoriu, randomizat, deschis, cu grupuri paralele, realizat cu dispozitivul Pulsetto de stimulare neinvazivă a nervului vag cervical (nVNS). Această lucrare se aliniază cu practica contemporană de cercetare VNS transcutanată, în care studiile umane în stadiu incipient sunt utilizate pentru a rafina parametrii de stimulare, standardele de raportare și cadrele de interpretare înainte de studii mai ample, controlate prin simulare, privind eficacitatea. (19-21)

Studiul a fost conceput pentru a evalua siguranța, fezabilitatea și răspunsurile fiziologice și la nivel de simptome timpurii asociate cu utilizarea repetată a Pulsetto pe o perioadă de patru săptămâni. Rezultatele au fost evaluate folosind chestionare psihologice validate și markeri biologici obiectivi de stres, permițând evaluarea structurată atât a modificării subiective a simptomelor, cât și a fiziologiei legate de stres. (26-30)

Participanții au fost randomizați pentru a primi stimulare cervicală unilaterală sau bilaterală, permițând compararea abordărilor de stimulare, menținând în același timp protocoale de utilizare consecvente. Acest lucru se aliniază cu accentul metodologic mai larg pus în cercetarea tVNS pe parametri de stimulare clar definiți și interpretarea atentă a implicării țintei, având în vedere că stimularea neinvazivă acționează printr-un câmp electric generat extern, mai degrabă decât prin contact direct cu nervul. (21.23-25)

Modificările au fost evaluate longitudinal, mai degrabă decât în raport cu un criteriu de evaluare terapeutic specific bolii, reflectând rolul studiului în detectarea semnalului și evaluarea parametrilor, mai degrabă decât în generarea de dovezi la nivel de indicație.

Acest lucru este în concordanță cu modul în care cercetarea neuromodulației în stadiu incipient este de obicei utilizată pentru a fundamenta investigațiile controlate ulterioare. (19,21)

Deși studiul nu a avut puterea statistică necesară pentru a stabili eficacitatea clinică, acesta oferă date analizate statistic, care susțin ipoteze și care susțin investigații controlate suplimentare. Constatările contribuie la înțelegerea modului în care VNS cervicale neinvazive pot interacționa cu procesele legate de stres, somn și sistemul autonom, care rămân domenii active de cercetare în VNS transcutanate.

(19-21)

Aceste dovezi reprezintă cercetări clinice în stadiu incipient, efectuate special cu dispozitivul Pulsetto, menite să informeze strategia de stimulare, designul studiului și viitoare studiile clinice randomizate controlate, rămânând în același timp distincte de afirmațiile medicale reglementate și de indicațiile aprobate asociate.

cu alte dispozitive. (21:31-34)

Studiul pilot randomizat, deschis, cu grupuri paralele, realizat de Pulsetto, care a comparat stimularea cervicală unilaterală versus bilaterală

Un studiu comparativ randomizat, deschis, cu grupuri paralele, a fost efectuat pentru a evalua efectele stimulării neinvazive a nervului vag cervical (nVNS) cu Pulsetto la persoanele care se confruntă cu stres psihologic, anxietate și tulburări de somn.

Un total de 40 de participanți adulți au fost înscriși și randomizați în două grupuri de stimulare:

- Stimulare cervicală unilaterală
- Stimulare cervicală bilaterală

Participanții au utilizat dispozitivul Pulsetto pe o perioadă de intervenție de 4 săptămâni, urmând un protocol de stimulare predefinit. Rezultatele au fost evaluate la momentul inițial, după 2 săptămâni și după 4 săptămâni.

Măsuri de rezultat

Studiul a evaluat atât rezultatele validate bazate pe simptome, cât și markerii biologici obiectivi ai stresului, permițând evaluarea multidimensională a răspunsului:

- Simptomele depresive au fost măsurate folosind Chestionarul privind sănătatea pacientului-9 (PHQ-9)
- Simptomele de anxietate au fost măsurate folosind chestionarul Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7)
- Calitatea somnului a fost evaluată folosind Indicele Calității Somnului din Pittsburgh (PSQI)
- Biomarkerii stresului cronic au fost evaluați prin intermediul concentrațiilor de cortizol și cortizon din păr, măsurate înainte și după intervenție

Acest design a permis evaluarea modificărilor temporale ale simptomelor, compararea între abordările de stimulare și alinierea îmbunătățirilor subiective cu modularea stresului fiziologic măsurabil.

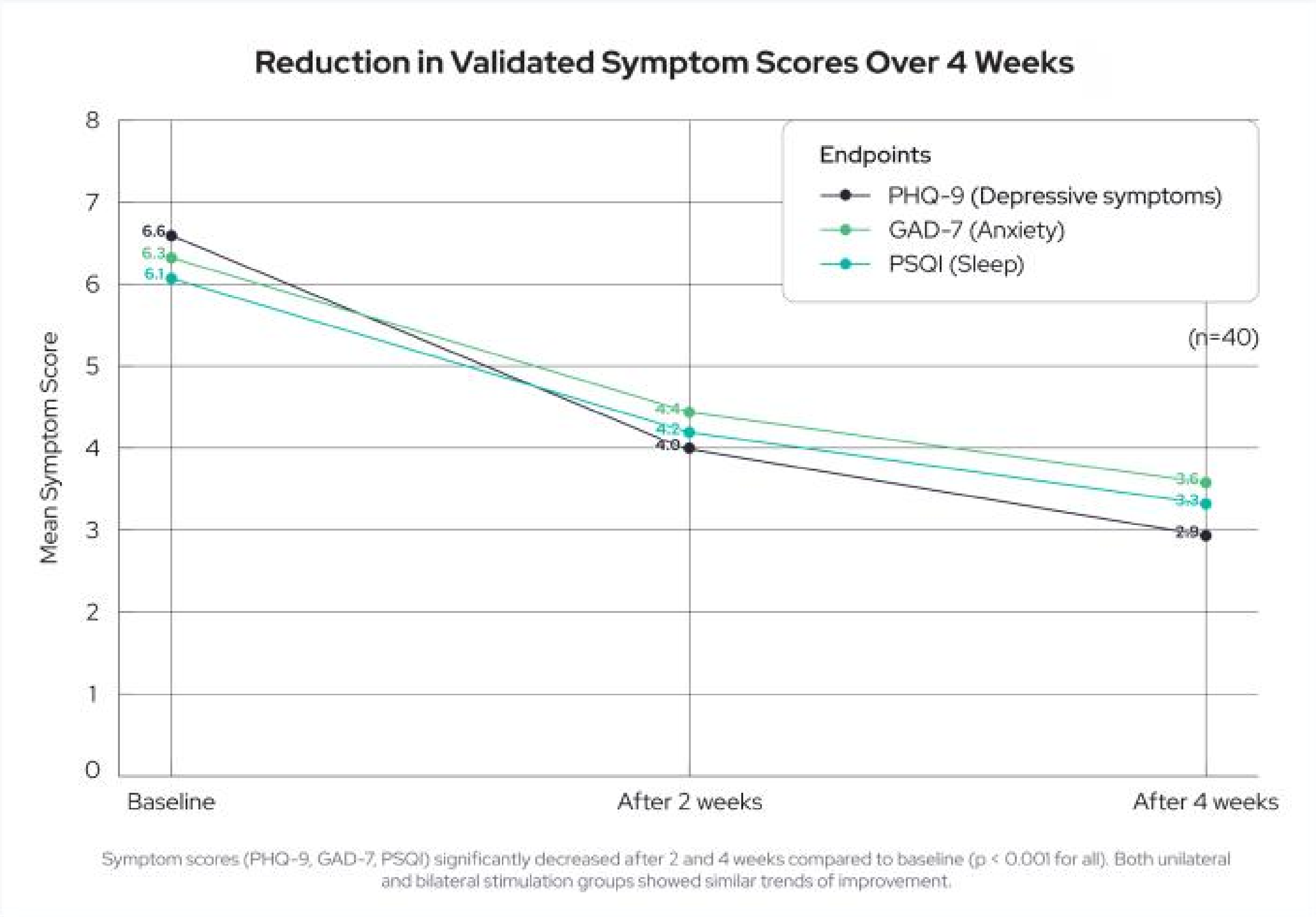


Dovezile noastre

Efectul Pulsetto nVNS asupra depresiei
Simptome, anxietate și tulburări de somn

În studiul nostru care a evaluat siguranța și eficacitatea dispozitivului Pulsetto în reducerea simptomelor depresive, anxietății și tulburărilor de somn la 40 de participanți pe o perioadă de 4 săptămâni:

- Simptomele depresive au scăzut cu 56% (PHQ-9: reducere cu 39,2% a scorurilor simptomelor după 2 săptămâni, 55,9% după 4 săptămâni)
- Anxietate redusă cu 45% (GAD-7: reducere cu 31,3% după 2 săptămâni, 45,3% după 4 săptămâni)
- Calitatea somnului s-a îmbunătățit cu 41% (PSQI: reducere cu 32,0% a simptomelor legate de somn după 2 săptămâni, 41,0% după 4 săptămâni)



Efectul Pulsetto nVNS asupra stresului, cortizolului și nivelurilor de cortizon

Studiul nostru care investighează nivelurile de cortizol, un biomarker validat al stresului cronic, a măsurat probe de păr colectate înainte și după intervenția Pulsetto de 4 săptămâni. Rezultatele prezentate că:

- 70,3% dintre participanți au prezentat o reducere a nivelului de cortizol.
- Printre acestea, nivelurile de cortizol au scăzut cu 31% în cazul stimulării unilaterale și cu 47,5% în cazul stimulării bilaterale, demonstrând un efect mai puternic și semnificativ statistic.
- Bărbații au prezentat o reducere cu 41,2% a cortizolului (de la 8,58 la 5,05, p < 0,001), iar femeile o reducere de 36,7% (de la 7,90 la 5,00, p = 0,0156).

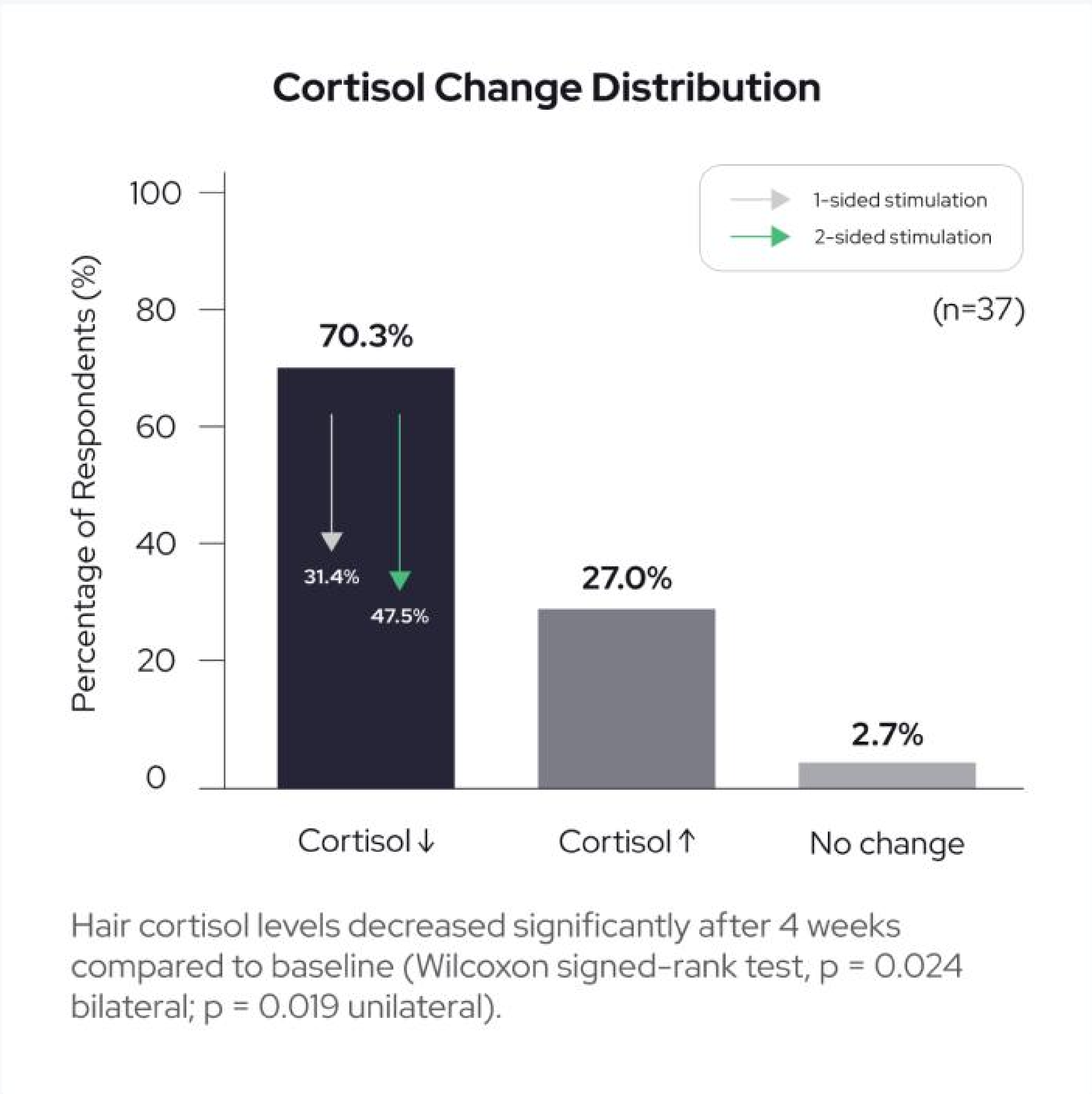


Figura 7. Distribuția modificărilor cortizolului cu stimulare unilaterală și bilaterală

Nivelurile de cortizon, un alt biomarker validat al stresului cronic, au fost măsurate și din probe de păr colectate înainte și după intervenția Pulsetto de 4 săptămâni. Rezultatele au arătat că:

- 62,2% dintre participanți au prezentat o reducere a nivelului de cortizon. Nivelul mediu de cortizon a scăzut de la 70,56 la 43,75, reprezentând o reducere medie de 26,81 unități.
- În rândul participanților care au prezentat o scădere a cortizonului, nivelurile au scăzut în medie cu 49,78 unități (51,7%), de la 96,36 la 46,58.
- Stimularea bilaterală a produs un efect semnificativ mai mare decât cea unilaterală.
- Participanții care au primit stimulare bilaterală au prezentat o reducere de 63,2% (de la 97,41 la 35,81; 61,60 unități, $p = 0,0002$), în timp ce cei cu stimulare unilaterală au experimentat o reducere de 36,2% (de la 94,99 la 60,58; 34,41 unități, $p = 0,0020$).

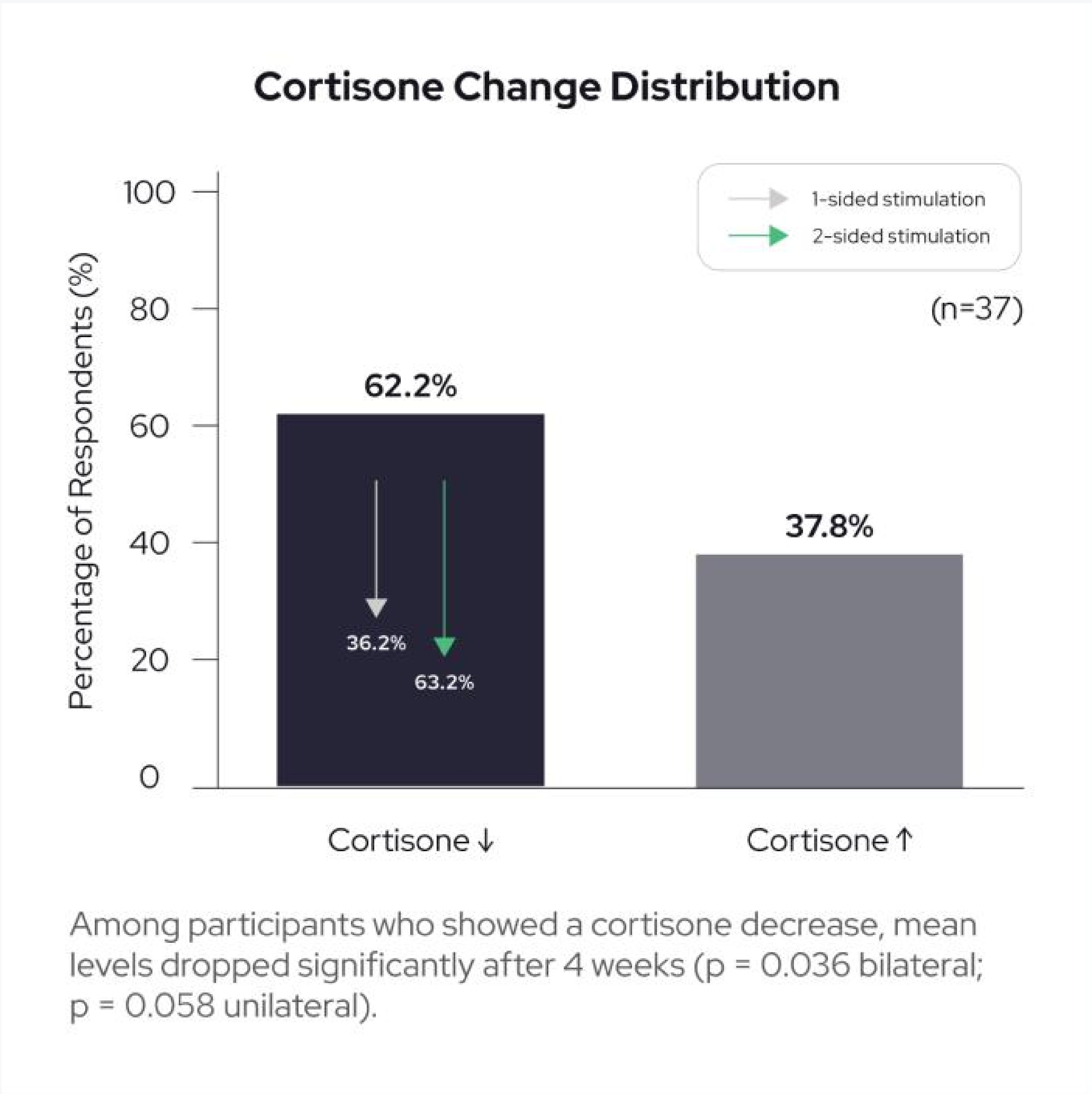


Figura 8. Distribuția modificărilor cortizonului în cazul stimulării unilaterale și bilaterale

Contextul biologic pentru Constatări ale pulsului observate

Parametrii de stimulare utilizați în studiul Pulsetto (24,7 Vpp) se încadrează într-un interval de amplitudine care, pe baza principiilor stabilite ale excitației nervoase și modelării computaționale, este cel mai probabil să angajeze preferențial fibrele mielinizate în multe condiții de stimulare. Cu toate acestea, deoarece stimularea neinvazivă acționează prin câmpuri electrice distribuite și interindividuale

variabilitatea țesuturilor/anatomică, clasă de fibre recrutarea ar trebui interpretată ca o inferență biologic plauzibilă, mai degrabă decât ca un criteriu de evaluare verificat direct. (19-25)

Aceste fibre transmit informații senzoriale către nucleul tractus solitarius (NTS), principalul centru de integrare pentru semnalizarea aferentă vagală din trunchiul cerebral. (5,6)

Din NTS, semnalele vagale sunt distribuite către centrele cheie de reglare autonomă și neuroendocrină, inclusiv nucleii de ieșire parasimpatici, cum ar fi nucleul motor dorsal al vagului (DMV) și nucleul ambiguu (NA), precum și circuitele de reglare superioare implicate în controlul axei de stres. În special, procesarea trunchiului cerebral legată de vag se interfațează cu căile hipotalamice care reglează nucleul paraventricular (PVN) și glandele hipotalamo-hipofizară.

axa HPA (glandă suprarenală), sistemul central care determină răspunsurile la stres mediate de cortizol. Această arhitectură de reglare a stresului este rezumată în Figura 9, care ilustrează cele două ramuri principale ale adaptării la stres: axa HPA și sistemul simpato-adrenomedular. (5.36)

Cercetările preclinice și pe oameni au arătat că semnalizarea aferentă vagală prin aceste căi poate influența fiziologia stresului și reglarea stării autonome.

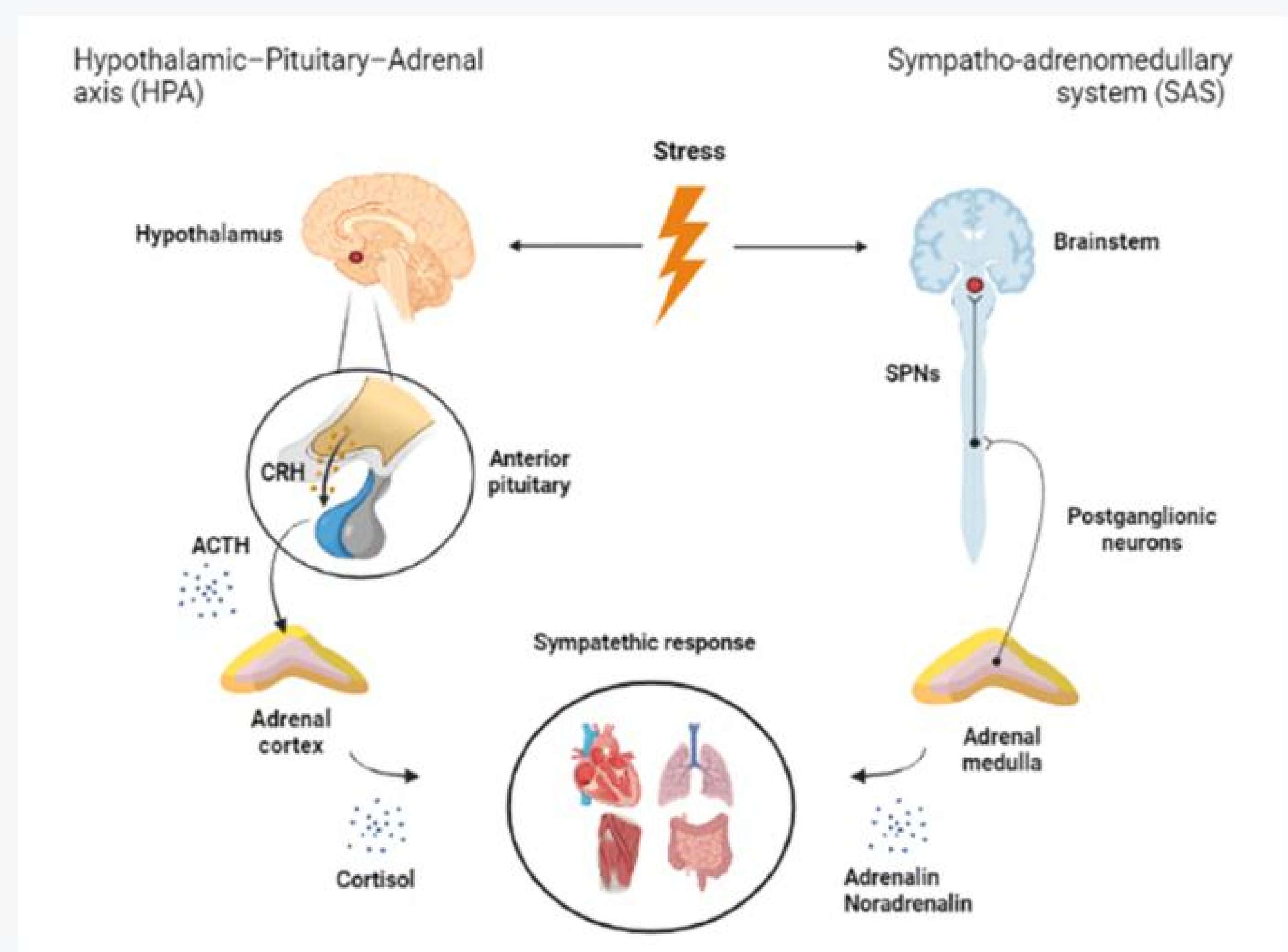
inclusiv reduceri ale activării simpatice sub stres și susținerea stabilității autonome.

(19,36) În paralel, semnalizarea vagală este legată de reflexul antiinflamator colinergic, prin care semnalizarea receptorului nicotinic de acetilcolină $\alpha 7$ poate modula procesele inflamatorii și semnalizarea sistemică legată de stres. (9-15)

În cadrul acestui cadru biologic, rezultatele observate în studiul Pulsetto sunt în concordanță cu o implicare plauzibilă a căilor vagale. Pe parcursul unei perioade de intervenție de patru săptămâni, s-au observat reduceri semnificative statistice ale simptomelor depresive (PHQ-9), anxietății (GAD-7) și tulburărilor de somn (PSQI), alături de o scădere a concentrațiilor de cortizol din păr, un biomarker validat al expunerii la stres cronic. (26-30)

Aceste descoperiri nu sunt prezentate ca dovezi definitive ale unui mecanism specific de acțiune.

Mai degrabă, acestea oferă un context biologic plauzibil, sugerând că modificările clinice și fiziologice observate se aliniază cu principiile stabilite ale semnalizării aferente vagale, reglării autonome și standardelor metodologice utilizate pentru interpretarea cercetării neuromodulării neinvazive. Convergența dintre relevanța plauzibilă a căilor și rezultatele observate susține credibilitatea biologică a descoperirilor și oferă o justificare pentru investigații controlate suplimentare. (19-21)



Interpretarea rezultatelor și implicațiile cercetării

Constatările prezentate în secțiunea precedentă demonstrează modificări consistente și aliniate direcțional atât în ceea ce privește măsurătorile validate ale simptomelor, cât și în ceea ce privește markerii biologici de stres, în urma utilizării dispozitivului de stimulare neinvazivă a nervului vag cervical Pulsetto pe o perioadă de patru săptămâni. (26-30)

Reducerea simptomelor depresive, ale scorurilor de anxietate și ale tulburărilor de somn au avut loc alături de scăderi măsurabile ale cortizolului din păr și cortizon, susținând convergența dintre rezultatele subiective și indicatorii obiectivi ai fiziologiei stresului cronic. (26–30) Îmbunătățirea paralelă în aceste domenii este în concordanță cu cadrele autonome și de reglare a stresului în care semnalizarea aferentă vagală contribuie la reglarea creier-corp, mai degrabă decât efecte izolate asupra unei singure categorii de simptome. (5,6,36)

Stimularea cervicală bilaterală a fost asociată cu reduceri mai mari ale biomarkerilor de stres în comparație cu stimularea unilaterală, ceea ce indică faptul că configurația stimulării poate influența magnitudinea răspunsului fiziologic.

Această observație se aliniază cu principiile mai largi de neuromodulație care arată că geometria stimulării, proprietățile țesuturilor și distribuția câmpului electric rezultată modelează expunerea neuronală și efectele din aval, interpretarea fiind ghidată de modele biofizice stabilite și standarde actuale de raportare pentru VNS transcutanate. (21.23–25)

Aceste descoperiri nu implică tratamentul bolii sau eficacitatea clinică. În schimb, ele oferă dovezi timpurii la om că Pulsetto nVNS este asociat.

cu reproductibil,

modificări dependente de timp ale simptomelor și biomarkerilor legați de stres la persoanele care se confruntă cu stres psihologic, anxietate și tulburări de somn. (19-21)

Din perspectiva cercetării, datele susțin Fezabilitatea, tolerabilitatea și direcția semnalului Pulsetto ca neuromodulație neinvazivă

platformă. (20,21) Modelele observate influențează designul studiilor viitoare, inclusiv selecția criteriilor de evaluare, configurația stimulării și populațiile țintă pentru investigații controlate axate pe fiziologia stresului, reglarea somnului și echilibrul autonom. (19-21)

Rezumatul dovezilor și direcții viitoare de cercetare

Stimularea nervului vag a trecut de la neurofiziologia experimentală la un domeniu reglementat, bazat pe dispozitive, în medicina modernă.

Pe măsură ce acest domeniu continuă să se maturizeze, abordările neinvazive devin o arie de investigație deosebit de relevantă datorită accesibilității, repetabilității și potențialului lor de aplicare în lumea reală. (19-21, 31-34)

Constatările prezentate în această lucrare albă contribuie la un volum tot mai mare de cercetări care examinează dacă stimularea neinvazivă a nervului vag cervical poate influența fiziologia legată de stres și domeniile simptomelor asociate, inclusiv starea de spirit, anxietatea, calitatea somnului și markerii biologici ai stresului. (19-21) Modificările observate atât în metodele validate ale măsurătorilor simptomelor, cât și în biomarkerii obiectivi evidențiază valoarea studierii modulației vagale dincolo de indicațiile bolii strict definite. (26-30)

În același timp, aceste rezultate subliniază importanța unei evaluări științifice continue.

Sunt necesare studii clinice randomizate controlate mai ample, perioade de urmărire mai lungi și modele de studiu specifice fiecărei afecțiuni pentru a caracteriza în continuare modelele de răspuns, a optimiza parametrii de stimulare și a determina durabilitatea și generalizabilitatea efectelor observate. (21)

Este important de menționat că direcția cercetărilor actuale reflectă o schimbare mai amplă în asistența medicală către intervenții care susțin reglarea fiziologică, mai degrabă decât să vizeze exclusiv căile biochimice izolate.

Interior acest context, neinvaziv neuromodularea reprezintă o completare promițătoare a strategiilor terapeutice existente, în special în domeniile legate de stres și cele legate de sistemul autonom, unde tratamentul convențional opțiunile pot fi limitate sau împovărătoare. (19-21)

Programul de cercetare al Pulsetto este poziționat în acest peisaj în continuă evoluție, contribuind cu date umane structurate, aliniindu-se în același timp cu standardele științifice contemporane privind transparența, interpretarea prudentă și dezvoltarea iterativă a dovezilor. (21) Pe măsură ce interesul pentru medicina bioelectronică continuă să crească, cercetarea colaborativă și investigațiile clinice riguroase vor fi esențiale pentru a defini rolul metodelor non-invazive.

stimularea nervului vag în modelele viitoare de îngrijire. (19-21)

Despre autor

Joné Pukénaité, doctor în medicină, este medic și specialist în medicina stilului de viață (IBLM/BSLM), cu peste cinci ani de experiență în asistența medicală primară și o vastă experiență în transpunerea fiziologiei umane complexe în dovezi clinic aplicabile.

În calitate de coordonator medical și științific la Pulsetto, ea ghidează foaia de parcurs clinică și științifică pentru stimularea neinvazivă a nervului vag cervical, conectând reglarea autonomă și mecanismele axei intestin-creier pentru a studia strategia, proiectarea protocolului, selectarea criteriilor de evaluare și interpretarea atât a efectelor fiziologice, cât și a celor raportate de pacient. rezultate.

Experiența sa include formare bazată pe cercetare în microbiotă și sănătate umană, lucru în diagnosticare digitală și programe de sănătate bazate pe biomarkeri, precum și dezvoltarea practică de conținut și protocoale clinice în medii tehnologice medicale în continuă evoluție.



Referințe

1. Barbanti, P., Grazi, L., Egeo, G., Padovan, AM, Liebler, E. și Bussone, G. (2015). Stimularea neinvazivă a nervului vag pentru tratamentul acut al migrenei de înaltă frecvență și cronic: un studiu deschis. The Journal of Headache and Pain, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0542-4>

2. Tassorelli, C., Grazi, L., de Tommaso, M. și colab. (2018). Stimularea neinvazivă a nervului vag ca terapie acută pentru migrenă: Studiul PRESTO randomizat. Neurology, 91(4), e364–e373. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005857>

3. Silberstein, SD, Mechtler, LL, Kudrow, DB, Calhoun, AH, McClure, C, Saper, JR, Liebler, EJ, Engel, ER și Tepper, SJ (2016). Stimularea neinvazivă a nervului vag pentru tratamentul acut al cefaleei cluster: rezultate din studiul ACT1 randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Headache, 56(8), 1317–1332. <https://doi.org/10.1111/head.12896>

4. Goadsby, PJ, de Co, IF, Silver, N., Tyagi, A., Ahmed, F., Gaul, C., et al. (2018). Stimularea neinvazivă a nervului vag pentru tratamentul acut al cefaleei cluster episodice și cronic: Un studiu ACT2 randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Cephalalgia, 38(5), 959–969. <https://doi.org/10.1177/0333102417744362>

5. Berthoud, H.-R. și Neuhuber, WL (2000). Anatomia funcțională și chimică a sistemului vagal aferent. Autonomic Neuroscience, 85(1–3), 1–17. [https://doi.org/10.1016/S1566-0702\(00\)00215-0](https://doi.org/10.1016/S1566-0702(00)00215-0)

6. Prescott, SL și Liberles, SD (2022). Simțuri interne ale nervului vag. Neuron, 110(4), 579–599. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.12.020>

7. Browning, KN și Travagli, RA (2014). Controlul sistemului nervos central al motilității și secreției gastrointestinale și modularea funcțiilor gastrointestinale. Comprehensive Physiology, pp. 1339–1368. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130055>

8. Randich, A. și Gebhart, GF (1992). Modularea aferentă vagală a nocicepției. Brain Research Reviews, 17(2), 77–99. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(92\)90009-B](https://doi.org/10.1016/0165-0173(92)90009-B)

9. Tracey, KJ (2002). Reflexul inflamator. Nature, 420(6917), 853–859. <https://doi.org/10.1038/nature01321>

10. Borovikova, LV, Ivanova, S., Zhang, M. și colab. (2000). Stimularea nervului vag atenuează răspunsul inflamator sistemic la endotoxină. Nature, 405(6785), 458–462. <https://doi.org/10.1038/35013070>

11. Rosas-Ballina, M., Ochani, M., Parrish, WR, et al. (2008). Nervul splenic este necesar pentru controlul căii antiinflamatorii colinergice a TNF în endotoxemie. PNAS, 105(31), 11008–11013. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803237105>

12. Rosas-Ballina, M., Olofsson, PS, Ochani, M., et al. (2011). Celulele T care sintetizează acetilcolina transmit semnale neuronale într-un circuit nervos vag. Science, 334(6052), 98–101. <https://doi.org/10.1126/science.1209985>

13. Wang, H., Yu, M., Ochani, M. și colab. (2003). Subunitatea α7 a receptorului nicotinic de acetilcolină este un regulator esențial al inflamației. Nature, 421(6921), 384–388. <https://doi.org/10.1038/nature01339>

14. Bonaz, B., Picq, C., Sinniger, V., Mayol, J.-F. și Clarençon, D. (2013). Stimularea nervului vag: de la epilepsie la calea antiinflamatoare colinergică. Neurogastroenterologie și Motilitate, 25(3), 208–221. <https://doi.org/10.1111/nmo.12076>

15. Matteoli, G., Gomez-Pinilla, PJ, Nemethova, A. și colab. (2013). O cale antiinflamatoare vagală distinctă modulează macrofagele rezidente în musculara intestinală independent de splină. Gut, 63(6), 938–948. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304676>

16. Huang, J., Wang, Y., Jiang, D., Zhou, J. și Huang, X. (2010). Echilibrul simpatico-vagal împotriva endotoxemiei. Journal of Neural Transmission, 117(6), 729–735. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0407-6>

17. Johnson, RL, Murray, ST, Camacho, DK și Wilson, CG (2016). Stimularea nervului vag atenuează expresia IL-6 și TNFα în regiunile respiratorii ale trunchiului cerebral la șobolan în curs de dezvoltare. Respiratory Physiology & Neurobiology, 229, 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2016.03.014>

18. Patel, YA, Saxena, T., Bellamkonda, RV și Butera, RJ (2017). Blocarea nervoasă cu frecvență kilohertz sporește efectele antiinflamatorii ale stimulării nervului vag. Scientific Reports, 7(1). <https://doi.org/10.1038/srep39810>

19. Yap, JYY, Keatch, C., Lambert, E., Woods, W., Stoddart, PR și Kameneva, T. (2020). Recenzie critică a stimulării transcutanate a nervului vag: Provocări pentru transpunerea în practica clinică. Frontiers in Neuroscience, 14, 284. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00284>

20. Redgrave, J., Day, D., Leung, H. și colab. (2018). Siguranța și tolerabilitatea stimulării transcutanate a nervului vag la om: o analiză sistematică. Brain Stimulation, 11(6), 1225–1238. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.08.010>

21. Farmer, AD, Strzelczyk, A., Finisguerra, A. și colab. (2021). Recenzie bazată pe consens internațional și recomandări pentru standarde minime de raportare în cercetarea stimulării transcutanate a nervului vag (Versiunea 2020). Frontiers in Human Neuroscience, 14, 568051. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.568051>

22. Badran, BW și colab. (2018). Serii scurte de stimulare transcutanată a nervului vag auricular (taVNS) au efecte specifice parametrilor asupra ritmului cardiac. Stimularea creierului, 11(4), 699–708. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.04.004>

23. McNeal, DR (1976). Analiza unui model pentru excitația nervului mielinizat. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, BME-23(4), 329–337. <https://doi.org/10.1109/TBME.1976.324593>

24. Rattay, F. (1999). Mecanismul de bază al stimulării electrice a sistemului nervos. Neuroscience, 89(2), 335–346. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00330-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00330-3)

25. McIntyre, CC, Richardson, AG și Grill, WM (2002). Modelarea excitabilității fibrelor nervoase la mamifere: influența postpotențialelor asupra ciclului de recuperare. Journal of Neurophysiology, 87(2), 995–1006. <https://doi.org/10.1152/jn.00353.2001>

26. Kroenke, K., Spitzer, RL și Williams, JBW (2001). PHQ-9: Validitatea unei metode de măsurare a severității depresiei pe termen scurt. *Journal of General Internal Medicine*, 16(9), 606–613. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>
27. Spitzer, RL, Kroenke, K., Williams, JBW și Löwe, B. (2006). O măsurătoare succintă pentru evaluarea tulburării de anxietate generalizată: GAD-7. *Archives of Internal Medicine*, 166(10), 1092–1097. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1092>
28. Buysse, DJ, Reynolds, CF, Monk, TH, Berman, SR și Kupfer, DJ (1989). Indicele calității somnului din Pittsburgh: un nou instrument pentru practica și cercetarea psihiatrică. *Psychiatry Research*, 28(2), 193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
29. Stalder, T. și Kirschbaum, C. (2012). Analiza cortizolului din păr - stadiul actual al tehnicii și direcții viitoare. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(7), 1019–1029. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.02.002>
30. Staufenbiel, SM, Penninx, BWJH, de Rijke, YB, van den Akker, ELT și van Rossum, EFC (2015). Determinanți ai cortizolului din păr și ai concentrațiilor de cortizon din păr la adulți. *Psihoneuroendocrinologie*, 60, 182–194. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.06.011>
31. Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA). (2017). Rezumat De Novo (DEN150048): Stimulator non-invaziv al nervului vag gammaCore. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN150048.pdf
32. FDA. (2018). 510(k) Rezumat (K182369): gammaCore Sapphire. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/K182369.pdf
33. Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA). Aprobare pre-comercializare (PMA): Sistem de terapie VNS (P970003) – stimulator nervos vag implantat pentru epilepsie. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=319777>
34. Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA). Supliment pentru aprobarea precomercializării (PMA): Sistem de terapie VNS (P970003/S050) – stimulator nervos vag implantat (depresie). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=p970003s050> (SSED PDF) https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/p970003s050b.pdf
35. Koopman, FA, Chavan, SS, Miljko, S., Grazio, S., Sokolovic, S., Schuurman, PR, et al. (2016). Stimularea nervului vag inhibă producția de citokine și atenuează severitatea bolii în artrita reumatoidă. *PNAS*, 113(29), 8284–8289. <https://doi.org/10.1073/pnas.1605635113>
36. Hosoi, T., Okuma, Y. și Nomura, Y. (2000). Stimularea electrică a nervului vag aferent induce producția de IL-1 β în creier și activează axa HPA. *Revista Americană de Fiziologie - Fiziologie Regulatorie, Integrativă și Comparativă*, 279(1), R141–R147. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.1.R141>