

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 832**

51 Int. Cl.:

**A61N 1/36** (2006.01)

**A61N 1/05** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2009 E 09741225 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 2358430**

54 Título: **Dispositivo para la estimulación de desincronización condicionada**

30 Prioridad:

**17.10.2008 DE 102008052078**

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

**24.04.2013**

73 Titular/es:

**FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH (100.0%)  
Wilhelm-Johnen-Strasse  
52425 Jülich, DE**

72 Inventor/es:

**TASS, PETER**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 401 832 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**

Dispositivo para la estimulación de desincronización condicionada

5 La invención se refiere a un dispositivo para la estimulación de desincronización condicionada.

10 En pacientes con enfermedades neurológicas o psiquiátricas, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, temblor esencial, distonía o trastornos obsesivo-compulsivos, agrupaciones de células nerviosas en zonas circunscritas del cerebro, por ejemplo del tálamo y de los ganglios basales, son activas de manera patológica, por ejemplo con excesivo sincronismo. En este caso, un gran número de neuronas forman potenciales de acción con sincronismo, es decir las neuronas implicadas se disparan con excesivo sincronismo. Por el contrario, en las personas sanas, las neuronas se disparan en estas zonas del cerebro de manera cualitativamente diferente, por ejemplo de manera no correlacionada.

15 En el caso de la enfermedad de Parkinson, la actividad patológicamente síncrona modifica la actividad neuronal en otras zonas del cerebro, por ejemplo en áreas de la corteza cerebral tales como la corteza motora primaria. A este respecto la actividad patológicamente síncrona en la región del tálamo y de los ganglios basales por ejemplo las áreas de la corteza cerebral impone su ritmo, de modo que, por último, los músculos controlados por estas áreas, muestran una actividad patológica, por ejemplo un temblor rítmico (*tremor*).

20 Enfermedades neurológicas y psiquiátricas con sincronización neuronal intensamente marcada de manera excesiva se tratan hasta el momento, en caso de fallar una terapia medicamentosa, mediante estimulación eléctrica cerebral.

25 En el documento EP 1 944 059 A2 se describe una unidad de estimulación para la generación de estímulos eléctricos, que en el caso de una administración al cerebro y/o a la médula espinal de un paciente suprimen una actividad síncrona de manera patológica de neuronas en el cerebro y/o la médula espinal del paciente. Por el documento DE 102 33 960 A1 se conocen dispositivos que, con el mismo fin, generan estímulos ópticos, acústicos, táctiles o vibratorios.

30 En este contexto se indica un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1. Perfeccionamientos y configuraciones ventajosos de la invención se indican en las reivindicaciones dependientes.

La invención se explica en detalle a continuación a modo de ejemplo con referencia a los dibujos. En estos muestran:

35 la figura 1 una representación esquemática de un dispositivo 100 para la estimulación de desincronización condicionada según un ejemplo de realización durante el funcionamiento;

40 las figuras 2A y 2B representaciones esquemáticas de dos modos de funcionamiento diferentes del dispositivo 100;

la figura 3 una representación esquemática de un dispositivo 300 para la estimulación de desincronización condicionada según un ejemplo de realización adicional durante el funcionamiento;

45 la figura 4 una representación esquemática de un ejemplo de realización de un electrodo de estimulación 14;

50 la figura 5 una representación esquemática del dispositivo 100 con el electrodo de estimulación 14 durante el funcionamiento;

la figura 6 una representación esquemática de estímulos eléctricos específicos, que se aplican por medio de varias superficies de contacto de estimulación;

55 la figura 7 una representación esquemática de secuencias de trenes de impulsos eléctricos, que se aplican por medio de varias superficies de contacto de estimulación;

la figura 8 una representación esquemática de un tren de impulsos eléctricos;

60 la figura 9 una representación esquemática de una variación de la estimulación mostrada en la figura 6;

la figura 10 una representación esquemática de una variación adicional de la estimulación mostrada en la figura 6;

65 la figura 11 una representación esquemática del dispositivo 100 para la estimulación de

desincronización condicionada según un ejemplo de realización durante el funcionamiento;

la figura 12A y 12B representaciones esquemáticas de un ejemplo de realización de una unidad de estimulación para la generación y aplicación de estímulos ópticos, acústicos, táctiles y estímulos de vibración no específicos; y

la figura 13 una representación esquemática de un ejemplo de realización adicional de una unidad de estimulación para la generación y aplicación de estímulos acústicos.

En la figura 1 está representado esquemáticamente un dispositivo 100 para la estimulación de desincronización condicionada. El dispositivo 100 se compone de una unidad de control 10, una primera unidad de estimulación 11 y una segunda unidad de estimulación 12. La primera unidad de estimulación 11 genera primeros estímulos eléctricos 21 y la segunda unidad de estimulación genera segundos estímulos sensoriales 22. En el caso de los segundos estímulos sensoriales 22 se trata de uno o varios estímulos del grupo de estímulos ópticos, acústicos, táctiles y estímulos de vibración. La unidad de control 10 sirve para el control de las dos unidades de estimulación 11 y 12 por medio de señales de control 23 o 24.

El dispositivo 100 puede usarse en particular para el tratamiento de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, por ejemplo enfermedad de Parkinson, temblor esencial, distonía, epilepsia, temblor a causa de esclerosis múltiple así como otros temblores patológicos, depresión, trastornos del movimiento, enfermedades cerebelosas, trastornos obsesivo-compulsivos, síndrome de Tourette, alteraciones funcionales después de un ataque de apoplejía, espasticidad, acúfenos, trastornos del sueño, esquizofrenia, adicciones, trastornos de personalidad, síndrome de déficit de atención, síndrome de déficit de atención con hiperactividad, ludopatía, neurosis, glotonería, síndrome de Burnout, fibromialgia, migraña, cefalea en racimos, cefalea general, neuralgia, ataxia, tics o hipertonía, pero también otras enfermedades.

Las enfermedades mencionadas anteriormente pueden provocarse por una alteración de la comunicación bioeléctrica de agrupaciones neuronales, que están unidas en circuitos específicos. A este respecto una población de neuronas genera constantemente actividad neuronal patológica y posiblemente una conectividad patológica relacionada con ello (estructura de red). A este respecto, un gran número de neuronas forman potenciales de acción con sincronismo, es decir las neuronas implicadas se disparan con excesivo sincronismo. Por otra parte, la población de neuronas enfermas presenta una actividad neuronal oscilatoria, es decir las neuronas se disparan rítmicamente. En el caso de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, la frecuencia media de la actividad rítmica patológica de las agrupaciones neuronales implicadas se encuentra aproximadamente en el intervalo de 1 a 30 Hz, pero puede encontrarse también fuera de este intervalo. Por el contrario, en el caso de seres humanos sanos, las neuronas se disparan de manera cualitativamente diferente, por ejemplo de manera no correlacionada.

En la figura 1 está representado el dispositivo 100 durante el funcionamiento según su finalidad. Durante el funcionamiento se aplican los primeros estímulos eléctricos 21 al cerebro 29 y/o médula espinal 29 de un paciente. Al menos una población de neuronas 30 en el cerebro 29 o la médula espinal 29 del paciente presenta una actividad neuronal sincrónica de manera patológica tal como se describe anteriormente. Para la generación y aplicación de los primeros estímulos 21 la primera unidad de estimulación 10 puede contener una unidad de generador 13 así como al menos un electrodo de estimulación 14. La unidad de generador 13 genera los primeros estímulos 21, que se alimentan por medio de líneas de conexión adecuadas al electrodo de estimulación 14. El electrodo de estimulación 14 se ha colocado de manera operativa en el cerebro 29 o en la región de la médula espinal 29 del paciente, de tal manera que se administran los primeros estímulos 21 de la población de neuronas activas de manera patológica 30 o por lo menos a regiones del cerebro 29 o de la médula espinal 29, desde las que se transmiten los primeros estímulos 21 a través del sistema nervioso a la población de neuronas activas de manera patológica 30. Los primeros estímulos 21 están configurados de modo que suprimen la actividad sincrónica de manera patológica de la población de neuronas 30 o incluso llegan a una desincronización de la población de neuronas 30. Dado que en el caso de los primeros estímulos 21 se trata de estímulos eléctricos terapéuticamente activos, se denominan también estímulos "específicos".

La segunda unidad de estimulación 12 genera segundos estímulos ópticos, acústicos, táctiles y/o vibratorios 22. Los segundos estímulos ópticos o acústicos 22 se registran a través de los ojos o de los oídos del paciente y se transmiten al sistema nervioso. Los segundos estímulos táctiles 22 pueden ser estímulos de presión y/o estímulos de contacto, que se registran por receptores colocados en la piel del paciente. Entre estos receptores figuran en particular células de Merkel y corpúsculos de Ruffini, que actúan como receptores de presión y en particular detectores de intensidad, así como corpúsculos de Meissner y receptores de los folículos pilosos, que actúan como receptores de contacto y en particular detectores de velocidad. A diferencia de los segundos estímulos táctiles 22 que se relacionan con la sensibilidad superficial de la piel, los segundos estímulos vibratorios 22 van dirigidos principalmente a la sensibilidad profunda. Los segundos estímulos vibratorios 22 pueden registrarse por receptores colocados en la piel, los músculos, el tejido subcutáneo y/o los tendones del paciente. Como receptores para los segundos estímulos vibratorios 22 han de mencionarse a modo de ejemplo los corpúsculos de Vater-Pacini, que proporcionan sensibilidades de vibración y aceleraciones.

Los segundos estímulos 22 son perceptibles conscientemente por el paciente y en particular, no molestos para el paciente. Los segundos estímulos sensoriales 22 se han empleado por sí solos, es decir sin la interacción adicional descrita anteriormente con los primeros estímulos 21 en la fase de aprendizaje, ninguna o apenas una acción de desincronización o reductora de las tasas de coincidencia sobre la actividad neuronal sincrónica de manera patológica de la población de neuronas 30. Los segundos estímulos 22 aplicados por la segunda unidad de estimulación 12 se denominan por tanto también estímulos "no específicos".

Para la aplicación de los primeros y segundos estímulos 21 y 22, el dispositivo 100 puede funcionar en dos modos de funcionamiento distintos. El modo de funcionamiento respectivo puede estar por ejemplo prefijado o puede seleccionarse por la unidad de control 10. La unidad de control 10 controla las dos unidades de estimulación 11 y 12 de manera correspondiente al modo de funcionamiento seleccionado.

En un primer modo de funcionamiento, que se denomina también fase de aprendizaje, se administran al paciente los segundos estímulos no específicos 22 por lo menos parcialmente en el tiempo estrechamente acoplados a la aplicación de los primeros estímulos específicos 21, es decir los primeros y segundos estímulos 21 y 22 se administra en el primer modo de funcionamiento por lo menos parcialmente en parejas. El sistema nervioso del paciente se condiciona de este modo, es decir aprende a reaccionar a los segundos estímulos no específicos 22 tal como a los primeros estímulos específicos 21, también cuando los primeros estímulos específicos 21 no se aplican. Esto se aprovecha, no administrándose siempre por parejas en el segundo modo de funcionamiento, de la verdadera fase de estimulación, los primeros y segundos estímulos 21 y 22; más bien entre tales parejas de primeros y segundos estímulos 21 y 22 se aplican solos también segundos estímulos no específicos 22. Dado que los segundos estímulos 22, consiguen también efectos terapéuticos mediante el condicionamiento conseguido del sistema nervioso del paciente en el primer modo de funcionamiento, es decir la fase de aprendizaje, se reduce la entrada de corriente en el tejido del paciente necesaria para la terapia en el segundo modo de funcionamiento, es decir, en la verdadera fase de estimulación. Con respecto a una estimulación cerebral eléctrica convencional, con el dispositivo 100 puede reducirse la entrada de corriente por ejemplo hasta el factor 10 y más.

Por la entrada de corriente claramente reducida resulta la ventaja de que se reduce claramente la probabilidad con la que aparecen efectos secundarios. En concreto, cuanto más corriente de estimulación se aplica, mayor es la probabilidad de que no sólo se estimule el área diana, sino también áreas adyacentes. Esto lleva a una serie de efectos secundarios conocidos por el experto, en parte considerablemente molestos.

Una ventaja adicional de la entrada de corriente reducida con respecto a procedimientos de estimulación convencionales es que la entrada de corriente reducida, para fines de estimulación, va acompañada de una demanda de energía claramente menor de la unidad de generador, que se implanta habitualmente en el paciente. Dado que el tamaño de la batería determina de manera decisiva el tamaño de la unidad de generador, puede diseñarse por lo tanto más pequeña la unidad de generador. Esto es claramente más agradable para el paciente, entre otras cosas, por motivos cosméticos. Además se reduce el riesgo de infección en el eje del generador, que está correlacionado con el tamaño de la unidad de generador. Según el tamaño de la unidad de generador, el riesgo de infección en el caso de las unidades de generador similares actualmente asciende aproximadamente al 5 %, es decir en un 5 % de los pacientes, tras el implante de la unidad de generador se produce una infección en el eje del generador, es decir el tejido que rodea la unidad de generador. Mediante la clara reducción de la entrada de corriente puede minimizarse por último el tamaño del generador por ejemplo de modo que toda la unidad de generador pueda colocarse en el taladro realizado en el hueso del cráneo.

En las figuras 2A y 2B están representadas gráficamente a modo de ejemplo las diferencias en la aplicación de los primeros y segundos estímulos 21 y 22 en el primer y el segundo modo de funcionamiento. En la figura 2A están representados uno debajo de otro primeros intervalos de tiempo  $\Delta t_1$  y segundos intervalos de tiempo  $\Delta t_2$  frente al tiempo  $t$ , durante los que se generan los primeros estímulos 21 o los segundos estímulos 22 en el primer modo de funcionamiento y se administran al paciente. Los intervalos de tiempo  $\Delta t_1$  y  $\Delta t_2$  están representados en cada caso mediante rectángulos. A partir de la figura 2A se desprende que en el primer modo de funcionamiento la generación y aplicación de los segundos estímulos no específicos 22 están acopladas a la generación y aplicación de los primeros estímulos específicos 21. Los intervalos de tiempo  $\Delta t_1$  y  $\Delta t_2$  aparecen por parejas en la fase de aprendizaje. Mediante la aplicación emparejada de los estímulos 21 y 22 se condiciona el cerebro 29 y/o la médula espinal 29 del paciente, es decir después de la fase de aprendizaje (por ejemplo ya después de dos o más intervalos de tiempo  $\Delta t_1$  y  $\Delta t_2$  emparejados) también un segundo estímulo no específico 22, que se aplica sin un primer estímulo específico adicional 21, provoca un efecto terapéutico tal como un primer estímulo específico 21. Antes de esta fase de aprendizaje, un segundo estímulo no específico 22, no habría provocado ningún efecto terapéutico.

La duración de los intervalos de tiempo  $\Delta t_1$ , en los que se aplican los primeros estímulos específicos 21, asciende por ejemplo a entre 30 minutos y 6 horas, pero también puede encontrarse fuera de este intervalo. La duración de los intervalos de tiempo  $\Delta t_2$ , en los que se aplican los segundos estímulos no específicos 22, asciende por ejemplo a entre 10 minutos y 6 horas, pero también puede encontrarse fuera de este intervalo. Por ejemplo, en el primer modo de funcionamiento los intervalos de tiempo  $\Delta t_1$  solapan con los intervalos de tiempo  $\Delta t_2$  correspondientes en cada caso. Este solapamiento  $\Delta t_{12}$  asciende por ejemplo al menos al 10 % o al 20 % o al 30 % o al 40 % o al 50 % o al 60

% o al 70 % o al 80 % o al menos al 90 % o incluso al 100 % del intervalo de tiempo  $\Delta t_2$  respectivo. En el caso de intervalos de tiempo  $\Delta t_1$  y  $\Delta t_2$  asociados entre sí, tal como se representa en la figura 2A, puede comenzar en primer lugar el intervalo de tiempo  $\Delta t_2$ , pero como alternativa es también posible que se comience con el intervalo de tiempo  $\Delta t_1$ . Entre parejas sucesivas de primeros y segundos estímulos 21 y 22 se guardan pausas, cuya duración  $\Delta t_{\text{pausa}}$  puede ascender por ejemplo a entre 3 horas y 24 horas. Tanto las duraciones de los intervalos de tiempo  $\Delta t_1$  y  $\Delta t_2$  como los periodos de tiempo de solapamiento  $\Delta t_{12}$  así como las pausas de estimulación  $\Delta t_{\text{pausa}}$  pueden variarse durante una fase de estimulación. La duración de la fase de aprendizaje, es decir la duración en la que se hace funcionar el dispositivo en el primer modo de funcionamiento, puede estar prefijada y puede comprender por ejemplo un número prefijado de intervalos de tiempo  $\Delta t_1$  y  $\Delta t_2$  emparejados.

A continuación se describen ejemplos para la aplicación de los primeros y segundos estímulos 21 y 22 durante la fase de aprendizaje. Según un ejemplo, durante un intervalo de tiempo  $\Delta t_1$  de 6 horas y un intervalo de tiempo  $\Delta t_2$  de 6,25 horas pueden aplicarse primeros estímulos 21 o segundos estímulos 22, comenzando el intervalo de tiempo  $\Delta t_2$  15 minutos antes del intervalo de tiempo  $\Delta t_1$  y terminando ambos intervalos de tiempo  $\Delta t_1$  y  $\Delta t_2$  por lo tanto al mismo tiempo. Tras una pausa  $\Delta t_{\text{pausa}}$  de por ejemplo 6 horas podría repetirse este proceso. Para conseguir un aprendizaje o acondicionamiento rápido del sistema nervioso, podría aumentarse aún más el número de los acontecimientos de aprendizaje, es decir de la administración emparejada de primeros y segundos estímulos 21 y 22, con respecto al ejemplo anterior. De este modo, los intervalos de tiempo  $\Delta t_1$  y  $\Delta t_2$  podrían reducirse por ejemplo hasta 3 o 3,125 horas, comenzando el intervalo de tiempo  $\Delta t_2$  7,5 minutos antes del intervalo de tiempo  $\Delta t_1$ . Tras una pausa  $\Delta t_{\text{pausa}}$  de por ejemplo 3 horas podría realizarse de nuevo la estimulación acoplada.

Un efecto de aprendizaje puede establecerse eventualmente ya después de aplicaciones de primeros y segundos estímulos 21 y 22 acoplados entre sí. Para configurar el condicionamiento del sistema nervioso de la manera más robusta posible y para poder aprovechar el condicionamiento en la verdadera fase de estimulación durante el mayor tiempo posible, pueden realizarse por ejemplo de 10 a 50 aplicaciones por parejas en la fase de aprendizaje, es decir el primer modo de funcionamiento.

Durante la fase de aprendizaje, cada intervalo de tiempo  $\Delta t_2$  no tiene que estar asociado necesariamente a uno de los intervalos de tiempo  $\Delta t_1$ . Por ejemplo, tras un número determinado de intervalos de tiempo  $\Delta t_1$  y  $\Delta t_2$  acoplados entre sí puede añadirse un intervalo de tiempo  $\Delta t_1$  o  $\Delta t_2$ , que no esté acoplado a un intervalo de tiempo  $\Delta t_2$  o  $\Delta t_1$  correspondiente y entretanto generarse y aplicarse únicamente primeros estímulos 21 o segundos estímulos 22. Por ejemplo, en el primer modo de funcionamiento pueden estar acoplados al menos el 50 % o el 60 % o el 70 % o el 80 % o el 90 % o incluso el 100 % de los intervalos de tiempo  $\Delta t_2$  a un intervalo de tiempo  $\Delta t_1$  correspondiente. Además, en el primer modo de funcionamiento pueden estar acoplados al menos el 50 % o el 60 % o el 70 % o el 80 % o el 90 % o incluso el 100 % de los intervalos de tiempo  $\Delta t_1$  a un intervalo de tiempo  $\Delta t_2$  correspondiente.

A continuación de la fase de aprendizaje realizada en el primer modo de funcionamiento tiene lugar la verdadera fase de estimulación. Para ello la unidad de control 10 cambia al segundo modo de funcionamiento. A modo de ejemplo en la figura 2B están representados uno debajo de otro los intervalos de tiempo  $\Delta t_1$  y  $\Delta t_2$  frente al tiempo  $t$ , durante los que los primeros estímulos 21 o los segundos estímulos 22 se generan y se aplican en el segundo modo de funcionamiento.

En la verdadera fase de estimulación se aprovecha el hecho de que segundos estímulos no específicos 22 debido al condicionamiento del sistema nervioso del paciente conseguido en la fase de aprendizaje, tienen efecto terapéutico. Para ello se aplican, a diferencia de en la fase de aprendizaje, no principalmente parejas, que se componen de primeros y segundos estímulos 21 y 22, más bien se aplican también de nuevo durante un intervalo de tiempo  $\Delta t_2$  sólo segundos estímulos 22, que no están acoplados a la aplicación de un primer estímulo 21. Por ejemplo, en el segundo modo de funcionamiento, al menos el 10 % o el 20 % o el 30 % o el 40 % o el 50 % o el 60 % o el 70 % o el 80 % o el 90 % de los intervalos de tiempo  $\Delta t_2$  no está asociada a ningún intervalo de tiempo  $\Delta t_1$ , es decir, en total el número de los intervalos de tiempo  $\Delta t_1$  en el segundo modo de funcionamiento es menor que el número de los segundos intervalos de tiempo  $\Delta t_2$ . De manera aislada, en el segundo modo de funcionamiento según una realización también pueden añadirse intervalos de tiempo  $\Delta t_1$ , que no están acoplados a un intervalo de tiempo  $\Delta t_2$ . Según una realización adicional puede estar previsto por ejemplo también, que en el segundo modo de funcionamiento a todos intervalos de tiempo  $\Delta t_2$  no esté asociado ningún intervalo de tiempo  $\Delta t_1$ .

Las parejas "P" se componen de estímulos específicos y no específicos 21 y 22 y los estímulos no específicos aplicados individualmente "U" pueden administrarse en el segundo modo de funcionamiento por ejemplo en sucesiones periódicas, por ejemplo en el siguiente orden: P-P-U-U-U-P-P-U-U-U-P-P-U-U-U-... El patrón temporal, según el que los segundos estímulos no específicos 22 aparecen solos, puede ser también determinista o estocástico o determinista-estocástico mixto, por ejemplo puede seleccionarse el siguiente orden: P-P-U-U-U-P-P-U-U-U-P-P-U-U-U-UU- P-P-U-U-U-...

El efecto de estimulación conseguido por medio del dispositivo 100 puede controlarse por ejemplo con ayuda de una unidad de medición. Un dispositivo 300, que contiene una unidad de medición 15 de este tipo, está representado

esquemáticamente en la figura 3. El resto de los componentes del dispositivo 300 son idénticos a los del dispositivo 100 mostrado en la figura 1. La unidad de medición 15 registra una o varias señales de medición 25 medidas en el paciente, las convierte opcionalmente en señales eléctricas 26 y las suministra a la unidad de control 10. En particular, por medio de la unidad de medición 15 puede medirse la actividad neuronal en el campo diana estimulado, es decir por ejemplo la actividad neuronal de la población de neuronas 30 representada esquemáticamente en la figura 3, o medirse un campo relacionado con la población de neuronas 30.

La unidad de medición 15 puede estar implantada en forma de uno o varios sensores en el cuerpo del paciente. Como sensores invasivos pueden servir por ejemplo electrodos cerebrales de profundidad, electrodos subepidurales o epidurales, electrodos EEG subcutáneos y electrodos de la médula espinal subepidurales o epidurales. Además, pueden utilizarse como sensores en nervios periféricos al electrodo a fijar. El sensor invasivo puede ser por ejemplo el mismo electrodo 14 que se utiliza también para la aplicación de los primeros estímulos 21.

Las señales de medición 25 pueden registrarse en las pausas entre la administración de los primeros estímulos específicos 21, pero en particular también durante la administración exclusiva de los segundos estímulos no específicos 22. Siempre que se mida la actividad neuronal de la población diana 30, puede determinarse la amplitud de las oscilaciones patológicas en intervalos de frecuencia típicos de los potenciales de campo locales, es decir por ejemplo en el caso de pacientes de Parkinson acinéticos, la potencia integral en el intervalo de frecuencia beta entre 10 y 30 Hz. En el caso de una estimulación efectiva disminuye esta amplitud. Si disminuye el efecto de estimulación de los segundos estímulos no específicos aplicados individualmente 22 en el segundo modo de funcionamiento y la amplitud medida excede un valor umbral prefijado, entonces la siguiente fase de aprendizaje puede tener lugar en el primer modo de funcionamiento. Después puede realizarse de nuevo la verdadera estimulación en el segundo modo de funcionamiento.

El valor umbral puede ajustarse por el médico de forma individual para el paciente respectivo. Como alternativa pueden seleccionarse valores típicos como ajuste previo para el valor umbral, por ejemplo el valor medio de la amplitud más dos veces la desviación estándar en zonas del espectro de frecuencia sin picos de frecuencia y por encima de por ejemplo 70 Hz.

Además de los sensores invasivos o como alternativa a los mismos, pueden utilizarse también uno o varios sensores no invasivos, tales como por ejemplo electrodos de electroencefalografía (EEG), sensores de magnetoencefalografía (MEG) y electrodos de electromiografía (EMG). Así mismo puede medirse por ejemplo a través de un acelerómetro la actividad oscilatoria de manera patológica en el intervalo de frecuencia de temblor o la escasez de movimientos (en el sentido de una disminución de los movimientos totales). Si se supera un valor prefijado de la actividad de temblor o si se queda por debajo de un valor crítico de la actividad media por hora (excepto las horas de la noche), entonces comienza por ejemplo la siguiente fase de aprendizaje en el primer modo de funcionamiento.

Puede concebirse también usar dos valores umbral para el control de los dos modos de funcionamiento. Por ejemplo pueden fijarse dos valores umbral  $A_L$  y  $A_S$ , con los que se compara la amplitud medida por la unidad de medición 15 de la actividad neuronal patológica de la población de neuronas 30. El valor umbral  $A_L$  puede ser mayor que el valor umbral  $A_S$  y representar el mayor de los dos valores umbral. Si la amplitud de la actividad de la banda beta supera el valor  $A_L$ , entonces se cambia desde el segundo modo de funcionamiento hasta el primer modo de funcionamiento y se realiza una nueva fase de aprendizaje.

En caso de que la amplitud de la actividad de la banda beta supere el valor umbral  $A_S$  más fino durante el segundo modo de funcionamiento, entonces no se cambia al primer modo de funcionamiento, sino que el dispositivo 300 permanece en la verdadera fase de estimulación, se aplican sin embargo con más frecuencias parejas "P" de primeros estímulos específicos 21 y segundos estímulos no específicos 22. Para ello puede saltarse por ejemplo una secuencia parcial compuesta sólo por estímulos no específicos "U" (-U-U-UU-U-) y se salta a la sección siguiente en la secuencia, de las parejas "P" compuesta por estímulos específicos y no específicos 21 y 22. Siempre que en el segundo modo de funcionamiento por ejemplo esté prefijado que se aplique un porcentaje determinado de los segundos estímulos 22 junto con primeros estímulos 21, entonces este porcentaje de las parejas "P" puede aumentarse al superar el valor umbral  $A_S$  en un porcentaje determinado. Como ejemplo ha de suponerse que en el segundo modo de funcionamiento el 30 % de los segundos estímulos 22 se aplican como parejas "P" junto con primeros estímulos 21. En el caso de superar el valor umbral  $A_S$ , este porcentaje puede aumentarse por ejemplo en del 20 % hasta el 50 %. Siempre que la amplitud de la actividad de la banda beta quede por debajo después de nuevo de un valor umbral prefijado adicional, puede regresarse de nuevo al 30 % previsto a modo de ejemplo en el segundo modo de funcionamiento.

El paso desde el segundo hasta el primer modo de funcionamiento puede controlarse también por el paciente mediante un aparato de programación para el paciente externo. Es decir, el paciente tiene la posibilidad de pulsar un botón en un aparato pequeño, externo, manejable, cuando éste no se siente suficientemente tratado, es decir, cuando por ejemplo su temblor o su inmovilidad son demasiado intensos. Según un modo definido previamente, entonces la unidad de control 10 cambia desde el segundo modo de funcionamiento hasta el primer modo de funcionamiento, es decir, a una nueva fase de aprendizaje. El modo definido previamente significa en este caso que este cambio al primer modo de funcionamiento se desencadena ya mediante la primera pulsación de botón del

paciente. En cambio, el dispositivo 100 o 300 puede ajustarse también por el médico, de modo que sólo después de un pequeño número de pulsaciones de botón de este tipo por intervalo de tiempo prefijado, por ejemplo después de 3 pulsaciones de botón por cada media hora, tenga lugar el cambio al primer modo de funcionamiento.

5 Para el control de la terapia, el dispositivo 100 o 300 controla el número y los instantes de las pulsaciones de botón. Esta información puede leerse por el médico por medio de un aparato de programación externo determinado para el médico.

10 Puede estar previsto además que después de una duración prefijada se cambie desde el segundo modo de funcionamiento de nuevo hasta el primer modo de funcionamiento, es decir a la fase de aprendizaje. Para este modo de cambio no es necesario un control de terapia con ayuda de la unidad de medición 15, es decir este modo de cambio puede implementarse tanto en el dispositivo 100 como también en el dispositivo 300.

15 Para la generación de los segundos estímulos no específicos 22, la segunda unidad de estimulación 12 puede contener por ejemplo un altavoz, una fuente luminosa (o fuente de imágenes) y/o un vibrador. En general los segundos estímulos 22 serán suficientemente intensos para que se perciban conscientemente por el paciente. En cambio no se experimentarán por ejemplo ni como molestos fuertemente ni incómodos o incluso distractores. Como segundos estímulos acústicos 22 se tienen en cuenta por ejemplo un tono de llamada, un zumbido o una melodía, que se genera durante los intervalos de tiempo  $\Delta t_2$  por el altavoz. Siempre que se utilicen señales ópticas como segundos estímulos 22, éstas pueden ser por ejemplo patrones abstractos o figurativos, que durante los intervalos de tiempo  $\Delta t_2$  o bien son estáticos o bien varían en el tiempo, por ejemplo un flor que se mueve en el viento, un pez que nada en el agua, un pájaro que vuela, un sol que sale, etc. Los estímulos táctiles o estímulos de vibración pueden ser vibraciones con frecuencias perceptibles para el paciente, que se generan durante los intervalos de tiempo  $\Delta t_2$  por un vibrador mecánico. Los impulsos de vibración perceptibles pueden presentar frecuencias en el intervalo de 10 a 160 Hz o también superiores, mientras que los estímulos táctiles tienen frecuencias claramente menores, que son por ejemplo menores que 1 Hz. Pueden utilizarse también formas mixtas de estímulos táctiles y vibratorios. Los estímulos táctiles o vibratorios pueden elegirse por ejemplo por el paciente como agradables. Por medio del vibrador puede ejercerse un ligero efecto de masaje agradable sobre la piel del paciente durante los intervalos de tiempo  $\Delta t_2$ .

20 Los segundos estímulos no específicos 22 pueden administrarse de manera continua al paciente desde el principio hasta el final de un intervalo de tiempo  $\Delta t_2$  respectivo. Como alternativa pueden respetarse también pausas de aplicación durante los intervalos de tiempo  $\Delta t_2$ , por ejemplo, los segundos estímulos 22 pueden administrarse en intervalos de tiempo determinados con pausas de aplicación intermedias durante los intervalos de tiempo  $\Delta t_2$ . Estos patrones temporales pueden variarse también, por ejemplo de manera estocástica o determinista o estocástica-determinista mixta. Puede estar previsto que durante al menos el 60 % o el 70 % o el 80 % o el 90 % de la duración de un intervalo de tiempo  $\Delta t_2$  respectivo se apliquen los segundos estímulos 22.

25 Como primeros estímulos específicos 21 se usan señales de estimulación eléctricas de desincronización o señales de estimulación eléctricas, que provocan que efectúan por lo menos una reducción de la tasa de coincidencia de las neuronas enfermas. El electrodo de estimulación 14, por medio del que los primeros estímulos 21 se transmiten al cerebro 29 o a la médula espinal 29 del paciente, puede presentar por ejemplo una o dos o varias superficies de contacto de estimulación, que tras el implante se encuentran en contacto con el tejido del cerebro 29 o de la médula espinal 29 y se aplican a través de los primeros estímulos eléctricos 21.

30 En la figura 4 está representado esquemáticamente y a modo de ejemplo un electrodo de estimulación 14. El electrodo de estimulación 14 se compone de una varilla de electrodo 50 aislada y al menos una, por ejemplo dos o más superficies de contacto de estimulación, que se han introducido en la varilla de electrodo 50. En el presente ejemplo, el electrodo de estimulación 14 contiene cuatro superficies de contacto de estimulación 51, 52, 53 y 54. La varilla de electrodo 50 y las superficies de contacto de estimulación 51 a 54 pueden producirse a partir de material biocompatible. Además, las superficies de contacto de estimulación 51 a 54 son eléctricamente conductoras, por ejemplo están fabricadas de un metal, y se encuentran tras el implante en contacto eléctrico directo con el tejido nervioso. En el presente ejemplo de realización, cada una de las superficies de contacto de estimulación 51 a 54 puede controlarse a través de una línea de alimentación propia 55 o pueden evacuarse a través de las líneas de alimentación 55 las señales de medición registradas. Como alternativa pueden estar conectadas también dos o más superficies de contacto de estimulación 51 a 54 a la misma línea de alimentación 55.

35 En la figura 4, las superficies de contacto de estimulación 51 a 54 están dispuestas en filas y columnas. Así mismo las superficies de contacto de estimulación 51 a 54 están configuradas como rectángulos. Estas configuraciones han de entenderse únicamente a modo de ejemplo. Como alternativa a estas configuraciones, el electrodo de estimulación 14 puede contener un número aleatorio N (N = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12...) de superficies de contacto de estimulación, que pueden estar dispuestas aleatoriamente una con respecto a otra y pueden presentar cualquier forma.

Además de las superficies de contacto de estimulación 51 a 54, el electrodo 14 puede presentar un electrodo de referencia 56, cuya superficie puede ser mayor que las superficies de contacto de estimulación 51 a 54. El electrodo de referencia 56 se utiliza en la estimulación del tejido nervioso para la generación de un potencial de referencia. Como alternativa puede usarse también una de las superficies de contacto de estimulación 51 a 54 para este fin. Es decir, puede estimularse o bien de manera unipolar entre una superficie de contacto de estimulación individual 51 a 54 y el electrodo de referencia 56 (o la carcasa de la unidad de generador 13) o de manera bipolar entre distintas superficies de contacto de estimulación 51 a 54.

Además de su función como electrodo de estimulación, el electrodo 14 puede utilizarse también como unidad de medición 15 dentro del dispositivo 300. En este caso se registran señales de medición a través de al menos una de las superficies de contacto 51 a 54.

Las superficies de contacto de estimulación 51 a 54 pueden estar conectadas con la unidad de generador 13 a través de cables o a través de conexiones telemétricas.

La mayoría de superficies de contacto de estimulación 51 a 54 permite estimular por separado diferentes zonas del cerebro 29 o de la médula espinal 29 a través de las superficies de contacto de estimulación individuales 51 a 54. Para este fin, por ejemplo cada una de las superficies de contacto de estimulación 51 a 54 puede estar conectada a través de una línea de conexión propia 55 con la unidad de generador 13. Esto permite a la unidad de generador 13, para cada una de las superficies de contacto de estimulación individual 51 a 54 generar los primeros estímulos 21 determinados. Las superficies de contacto de estimulación 51 a 54 pueden implantarse en el paciente de modo que los primeros estímulos 21 aplicados sobre el tejido se transmiten a través de conducciones nerviosas a diferentes campos diana, que se encuentran en el cerebro 29 y/o en la médula espinal 29. En consecuencia pueden estimularse por medio del dispositivo 100 o 300 diferentes campos diana en el cerebro 29 y/o en la médula espinal 29 durante el mismo periodo de tiempo de estimulación  $\Delta t_1$  con primeros estímulos 21 eventualmente diferentes y/o con desfase de tiempo.

Debido a la pluralidad de superficies de contacto de estimulación 51 a 54 no pueden estimularse sólo regiones diferentes del cerebro 29 y/o de la médula espinal 29, sino que pueden utilizarse también otras formas de estimulación, como sería posible con el uso por ejemplo de sólo una única superficie de contacto de estimulación. Según una configuración, se administran a la población de neuronas 30, que presenta una actividad oscilatoria y sincrónica de manera patológica, por medio del electrodo de estimulación 14, primeros estímulos 21, que provocan en la población de neuronas 30 un reinicio, un denominado restablecimiento, de la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas. Mediante el reinicio se coloca la fase de las neuronas estimuladas, independientemente del valor de fase actual, en un valor de fase determinado, por ejemplo  $0^\circ$ . Por lo tanto se controla la fase de la actividad neuronal de la población de neuronas patológica 30 por medio de una estimulación dirigida. Así mismo, debido a la pluralidad de superficies de contacto de estimulación 51 a 54 es posible estimular la población de neuronas patológica 30 en diferentes puntos. Esto permite reiniciar la fase de la actividad neuronal de la población de neuronas patológica 30 en los diferentes puntos de estimulación en diferentes instantes. Como resultado se divide de esta manera la población de neuronas patológica 30, cuyas neuronas eran activas previamente con sincronismo y con la misma frecuencia y fase, en varias subpoblaciones, que están representadas esquemáticamente en la figura 5 y se caracterizan con los números de referencia 31, 32, 33 y 34. Dentro de una de las subpoblaciones 31 a 34 están sincronizadas las neuronas tras un reinicio de la fase además y se disparan también además con la misma frecuencia patológica, pero cada una de las subpoblaciones 31 a 34 presenta, con respecto a su actividad neuronal, la fase que se le impuso a mediante el estímulo de estimulación. Esto significa que las actividades neuronales de las subpoblaciones 31 a 34 individuales tras el reinicio de sus fases tienen además una evolución aproximadamente sinusoidal con la misma frecuencia patológica, pero diferentes fases.

Por ejemplo, las superficies de contacto de estimulación 51 a 54 pueden estar colocadas sobre o en el tejido del cerebro o de la médula espinal 29 del paciente, de tal manera que los primeros estímulos 21 aplicados por la superficie de contacto de estimulación 51 estimulan la subpoblación 31 y reinician su fase neuronal y los primeros estímulos 21 aplicados por la superficie de contacto de estimulación 52 estimulan la subpoblación 52 y reinician su fase neuronal. Lo mismo sirve para la superficie de contacto de estimulación 53 o 54 en referencia a la subpoblación 33 o 34.

Debido a la interacción patológica entre las neuronas, es estado generado mediante la estimulación con al menos dos subpoblaciones es inestable, y toda la población de neuronas 30 se aproxima rápidamente a un estado de completa desincronización, en el que las neuronas se disparan de manera no correlacionada. El estado deseado, es decir, la desincronización completa, no está inmediatamente presente por lo tanto después de la aplicación de las señales de estimulación a través del electrodo de estimulación 14, sino que se ajusta en la mayoría de los casos en el plazo de pocos periodos o incluso en menos de un periodo de la frecuencia patológica.

Una teoría para explicar el éxito de estimulación se basa en que se permite por primera vez la desincronización únicamente deseada mediante la interacción aumentada de manera patológica entre las neuronas. A este respecto se aprovecha un proceso de auto-organización, que es responsable de la sincronización patológica. Esto mismo provoca que a una división de una población total 30 en subpoblaciones 31 a 34 con diferentes fases, le siga una

desincronización. En contraposición a esto, sin interacción aumentada de manera patológica de las neuronas no tendría lugar ninguna desincronización.

5 Además, mediante la estimulación eléctrica con del dispositivo 100 o 300 puede conseguirse una reorganización de la conectividad de las redes neuronales alteradas, de modo que pueden provocarse efectos terapéuticos perdurables. La reconstrucción sináptica conseguida es de gran importancia para el tratamiento eficaz de enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

10 Si en lugar de las señales de estimulación, con las que pueden controlarse las fases de las neuronas estimuladas, se utilizaran señales de estimulación configuradas de otro modo, por ejemplo trenes de impulsos aplicados de manera continua, muy frecuentemente, no podrían conseguirse normalmente los efectos terapéuticos perdurables descritos anteriormente, lo que tendría como consecuencia que debería estimularse con intensidades de corriente comparativamente elevadas y de forma duradera. En contraposición a esto, para las formas de estimulación descritas en este caso, se necesita sólo poca energía introducida desde fuera en el sistema neuronal, para 15 conseguir un efecto terapéutico. Debido al aporte de energía comparativamente bajo en el cuerpo del paciente y los resultados conseguidos con frecuencia muy rápidamente, por medio del dispositivo 100 o 300 pueden reducirse considerablemente las disestesias o parestesias que van acompañadas con frecuencia de una estimulación nerviosa eléctrica (entumecimientos dolorosos).

20 Para conseguir mediante el reinicio con desfase temporal de las fases de las subpoblaciones 31 a 34 de la población de neuronas síncrona de manera patológica 30 una desincronización de toda la población de neuronas 30, puede procederse de distintas maneras. Por ejemplo pueden emitirse señales de estimulación, que provocan un reinicio de la I fase de neuronas, con desfase temporal a través de las diferentes superficies de contacto de estimulación 51 a 54 al tejido nervioso estimulado en cada caso. Además, las señales de estimulación puede aplicarse por ejemplo con desplazamiento de fase o con diferente prioridad, de modo que lleven como resultado también a un reinicio con 25 desfase temporal de las fases de las diferentes subpoblaciones 31 a 34.

El dispositivo 100 puede hacer funcionar por ejemplo en un modo denominado "*open loop*" ("de bucle abierto"), en el que la unidad de generador 13 genera primeros estímulos prefijados 21 y éstos se emiten a través de las superficies de contacto de estimulación 51 a 54 al tejido nervioso. Además, el dispositivo 100 puede perfeccionarse también para dar el dispositivo 300 mostrado en la figura 3, que representa un sistema denominado de "*closed loop*" ("bucle cerrado"). El dispositivo 300 contiene adicionalmente también la unidad de medición 15, que proporciona una o 30 varias señales de medición 26 registradas en el paciente y transmite las mismas a la unidad de control 10.

35 Con ayuda de las señales de medición 26 puede realizarse una estimulación controlada según la demanda. Para ello la unidad de control 10, por medio de las señales de medición 26 registradas por la unidad de medición 15, detecta la presencia y/o la manifestación de una o varias características patológicas. Por ejemplo, tal como se explicó anteriormente, puede medirse la amplitud o la cantidad de la actividad neuronal, compararse con uno o varios valores umbral prefijados y, según el resultado de la comparación, seleccionarse un modo de funcionamiento determinado. La unidad de generador 13 puede estar configurada de modo que se inicie una estimulación o el 40 primer modo de funcionamiento, en cuanto se supere el valor umbral prefijado. Así mismo, por medio de las señales de medición 26 registradas por la unidad de medición 15, puede ajustarse por ejemplo la intensidad de los primeros estímulos 21. Por ejemplo, pueden prefijarse uno o varios valores umbral, y en el caso de superarse la amplitud o la cantidad de las señales de medición 26 por encima de un valor umbral determinado, se ajusta una intensidad determinada de los primeros estímulos 21. 45

Además, puede estar previsto que las señales de medición 26 registradas por la unidad de medición 15 se utilicen directa u opcionalmente después de una o varias etapas de administración como primeros estímulos 21 y se alimenten por la unidad de generador 13 en el electrodo de estimulación 14. Por ejemplo, las señales de medición 50 26 procesarse de manera intensificada y opcionalmente tras compensación matemática (por ejemplo después de mezclar las señales de medición) con un retardo temporal y etapas de compensación lineal y/o no lineal y combinaciones y alimentarse en el electrodo de estimulación 14. El modo de compensación se selecciona a este respecto de modo que se contrarresta la actividad neuronal patológica y desaparece así mismo la señal de estimulación con la actividad neuronal patológica en disminución o por lo menos se reduce claramente en su 55 intensidad.

Un procedimiento de estimulación adecuado para los fines descritos anteriormente, que puede realizarse por ejemplo con uno de los dispositivos 100 y 300, está representado esquemáticamente en la figura 6. En la misma 60 están representados uno debajo de otro los primeros estímulos 21 aplicados a través de las superficies de contacto de estimulación 51 a 54 frente al tiempo  $t$ . El espacio de tiempo mostrado en la figura 6 representa una sección de un intervalo de tiempo  $\Delta t_1$ . La estimulación representada puede continuarse hasta el final del intervalo de tiempo  $\Delta t_1$ .

En el procedimiento representado en la figura 6, cada una de las superficies de contacto de estimulación 51 a 54 administra el primer estímulo 21 periódicamente a la región respectiva del tejido, sobre la que está colocada la 65 superficie de contacto de estimulación 51 a 54. La frecuencia  $f_{21}$ , con la que se repiten los primeros estímulos 21 por superficie de contacto de estimulación 51 a 54, puede encontrarse en el intervalo de 1 a 30 Hz y en particular en el

intervalo de 1 a 20 Hz o en el intervalo de 5 a 20 Hz o en el intervalo de 10 a 30 Hz, pero también puede adoptar valores menores o mayores.

5 Según la configuración mostrada en la figura 6, la administración de los primeros estímulos 21 tiene lugar a través de las superficies de contacto de estimulación individuales 51 a 54 con un retardo temporal entre las superficies de contacto de estimulación individuales 51 a 54. Por ejemplo, el inicio de primeros estímulos 21 sucesivos en el tiempo y aplicados por diferentes superficies de contacto de estimulación 51 a 54, puede estar desplazado un tiempo  $\Delta T_{j,j+1}$ .

10 En el caso de N superficies de contacto de estimulación el retardo temporal  $\Delta T_{j,j+1}$  puede encontrarse entre en cada caso dos primeros estímulos 21 sucesivos por ejemplo en el intervalo de un enésimo del periodo  $1/f_{21}$ . En el ejemplo de realización mostrado en la figura 6 (N = 4), el retardo  $\Delta T_{j,j+1}$  asciende entonces a  $1/(4 \times f_{21})$ .

15 La frecuencia  $f_{21}$  puede encontrarse por ejemplo en el intervalo de la frecuencia media de la actividad rítmica patológica de la red diana. En el caso de enfermedades neurológicas y psiquiátricas, la frecuencia media se encuentra normalmente en el intervalo de 1 a 30 Hz, pero también puede encontrarse fuera de este intervalo. A este respecto ha de observarse que la frecuencia, con la que se disparan con sincronismo las neuronas afectadas en el caso de enfermedades neurológicas y psiquiátricas, habitualmente no es constante, sino que puede presentar de todos modos variaciones y además muestra en cada paciente desviaciones individuales.

20 Como primeros estímulos 21 pueden usarse por ejemplo impulsos controlados en cuanto a la corriente o en cuanto a la tensión. Así mismo, un primer estímulo 21 puede ser un tren de impulsos que se compone de varios impulsos individuales 210 tal como se representa en la figura 7. Los trenes de impulsos 21 pueden componerse en cada caso de 1 a 100, en particular de 2 a 10, impulsos individuales eléctricos de carga equilibrada 210. Los trenes de impulsos 21 se aplican por ejemplo como secuencia con hasta 20 o también más trenes de impulsos. Dentro de una secuencia se repiten los trenes de impulsos 21 con la frecuencia  $f_{21}$  en el intervalo de 1 a 30 Hz.

30 A modo de ejemplo, se muestra en la figura 8 un tren de impulsos 21, que se componen de tres impulsos individuales 210. Los impulsos individuales 210 se repiten con una frecuencia  $f_{210}$  en el intervalo de 50 a 500 Hz, en particular en el intervalo de 100 a 150 Hz. Los impulsos individuales 210 pueden ser impulsos controlados en cuanto a la corriente o en cuanto a la tensión, que se componen por una parte de impulso inicial 211 y una parte de impulso 212 posterior, que fluye en dirección opuesta, pudiendo cambiarse también la polaridad de las dos partes de impulso 211 y 212 por la polaridad mostrada en la figura 8. La duración 213 de la parte de impulso 211 se encuentra en el intervalo entre 1 ms y 450 ms. La amplitud 214 de la parte de impulso 211 se encuentra en el caso de impulsos controlados en cuanto a la corriente en el intervalo entre 0 mA y 25 mA y en el caso de impulsos controlados en cuanto a la tensión en el intervalo de 0 a 20 V. La amplitud de la parte de impulso 212 es menor que la amplitud 214 de la parte de impulso 211. Para ello la duración de la parte de impulso 212 es mayor que la de la parte de impulso 211. Las partes de impulso 211 y 212 están dimensionadas idealmente de modo que la carga, que se transmite a través de las mismas, tiene la misma magnitud en las dos partes de impulso 211 y 212, es decir las superficies dibujadas con rayado en la figura 8, tienen el mismo tamaño. Como resultado, mediante un impulso individual 210 se introduce precisamente la misma carga en el tejido que se retira del tejido.

La forma rectangular representada en la figura 8 de los impulsos individuales 210 representa una forma ideal. Según la calidad de la electrónica que genera impulsos individuales 210 se desvía de la forma rectangular ideal.

45 En lugar de señales de estimulación en forma de impulso la unidad de generador 13 puede generar por ejemplo también señales de estimulación configuradas de otro modo, por ejemplo patrones de estímulos continuos en el tiempo. Las formas de señal descritas anteriormente y sus parámetros han de entenderse sólo a modo de ejemplo. De todos modos puede estar previsto que se desvíe de las formas de señal indicadas anteriormente y de sus parámetros.

50 De los patrones de estimulación estrictamente periódicos mostrados en la figura 6 puede desviarse de diferente manera. Por ejemplo, el retardo temporal  $\Delta T_{j,j+1}$  entre dos primeros estímulos 21 sucesivos no necesita tener necesariamente el mismo tamaño. De todos modos puede estar previsto que las separaciones temporales entre los primeros estímulos individuales 21 se seleccionen de manera diferente. Así mismo, los tiempos de retardo pueden variarse también durante el tratamiento de un paciente. También pueden ajustarse los tiempos de retardo en cuanto a los tiempos de circulación continua de señal fisiológicos.

60 Así mismo, durante la aplicación de los primeros estímulos 21 pueden estar previstas pausas, durante la que no tiene lugar ninguna estimulación. Una pausa de este tipo se muestra a modo de ejemplo en la figura 9. Las pausas pueden seleccionarse con cualquier duración y en particular ascienden a un múltiplo entero de periodo  $T_{21}$  ( $= 1/f_{21}$ ). Así mismo, las pausas pueden respetarse tras un número aleatorio de estimulaciones. Por ejemplo, puede realizarse una estimulación durante n periodos sucesivos de la duración  $T_{21}$  y a continuación respetarse una pausa durante m periodos de la duración  $T_{21}$  sin estimulación, siendo n y m números enteros bajos, por ejemplo en el intervalo de 1 a 10. Este esquema puede continuarse de forma periódica o modificarse de manera estocástica y/o determinista, por ejemplo de manera caótica.

65

Una posibilidad adicional de desviar los patrones de estimulación estrictamente periódicos mostrados en la figura 6, consiste en variar la sucesión temporal de los primeros estímulos individuales 21 de manera estocástica o determinista o estocástica-determinista mixta.

5 Además, por periodo  $T_{21}$  (o también en otras etapas temporales) puede variarse el orden, en el que las superficies de contacto de estimulación 51 a 54 aplican los primeros estímulos 21, tal como se muestra esto a modo de ejemplo en la figura 10. Esta variación puede tener lugar de manera estocástica o determinista o estocástica-determinista mixta.

10 Así mismo, por periodo  $T_{21}$  (o también en otras etapas temporales) puede recurrirse sólo a un número determinado de superficies de contacto de estimulación 51 a 54 para la estimulación y las superficies de contacto de estimulación que participan en la estimulación pueden variarse en cada intervalo de tiempo. También esta variación puede tener lugar de manera estocástica o determinista o estocástica-determinista mixta.

15 Todas las formas de estimulación descritas anteriormente pueden realizarse por medio del dispositivo 300 también en un modo de "closed loop". Con respecto a la forma de estimulación mostrada en la figura 9, el punto de inicio y la duración de la pausa pueden seleccionarse por ejemplo de manera controlada según la demanda.

20 Tal como ya se describió anteriormente en relación con el dispositivo 300, el modo de "closed loop" del dispositivo 300 puede estar configurado de tal manera que las señales de medición 26 registradas por la unidad de medición 15 se conviertan por la unidad de generador 13 directa u opcionalmente, tras una o varias etapas de procesamiento, en primeros estímulos eléctricos 21 y se apliquen por el electrodo de estimulación 14. En este caso, el dispositivo 300 no tiene que contener necesariamente al menos dos superficies de contacto de estimulación. Este tipo de estimulación, en la que se alimentan señales de medición registradas en el paciente de nuevo al cuerpo del

25 paciente, podría realizarse en principio también con sólo una única superficie de contacto de estimulación, pero también puede estar previsto un número grande aleatorio de superficies de contacto de estimulación.

El modo de "closed loop" descrito anteriormente puede utilizarse así mismo para la desincronización de una población de neuronas con una actividad neuronal oscilatoria y síncrona de manera patológica.

30 Para la generación de los primeros estímulos 21, pueden usarse las señales de medición 26 por ejemplo de manera amplificada y opcionalmente tras compensación matemática (por ejemplo tras mezclar las señales de medición) con un retardo temporal y etapas de compensación lineales y/o no lineales como primeros estímulos 21 para la estimulación eléctrica. El modo de compensación puede seleccionarse a este respecto de modo que se contrarreste la actividad neuronal patológica y la señal de estimulación desaparezca con la actividad neuronal patológica en

35 disminución o por lo menos se reduzca claramente en su intensidad.

A continuación se describen etapas de procesamiento lineales y no lineales, con las que pueden procesarse con ayuda de la unidad de medición 15 señales de medición 26 obtenidas, antes de alimentarse en el electrodo de estimulación 14. En el caso de un procesamiento no lineal de las señales de medición 26 no se reinicia la fase de la actividad neuronal en las subpoblaciones estimuladas respectivas, sino que se suprime la sincronización en la población de neuronas activas de manera patológica, influyéndose en el proceso de saturación de la sincronización.

40 En el caso de un procesamiento lineal de una señal de medición 26 obtenida por la unidad de medición 15, puede por ejemplo filtrarse la señal de medición 26 y/o amplificarse y/o someterse a un retardo temporal, antes de que se alimente la señal así procesada en el electrodo de estimulación 14 y se aplique por la o las superficies de contacto de estimulación. Como ejemplo ha de considerarse que la señal de medición 26 se haya registrado por medio de un electrodo EEG y reproduzca la actividad patológica en el campo diana. De manera correspondiente, la señal de medición 26 es una oscilación sinusoidal con una frecuencia en el intervalo de 1 a 30 Hz. Además ha de considerarse a modo de ejemplo que la señal de medición 26 presente frecuencia de 5 Hz. La señal de medición 26 puede filtrarse por medio de un filtro pasa banda con un intervalo de paso en el intervalo de 5 Hz y se amplifica por medio de un amplificador de modo que presenta un nivel adecuado para la estimulación eléctrica del cerebro o de la médula espinal. A continuación se usa la oscilación sinusoidal amplificada así obtenida para el control del electrodo de estimulación 14.

55 Siempre que para la estimulación se recurra a una pluralidad de superficies de contacto de estimulación, puede someterse la señal de medición 26 a los retardos temporales  $\Delta T_{i,i+1}$  mostrados en la figura 6, antes de alimentarse como primer estímulo 21 a las superficies de contacto de estimulación correspondientes. Según el ejemplo anterior, en lugar de las señales de estimulación 21 rectangulares mostradas en la figura 6 se aplica oscilación sinusoidal con una frecuencia de 5 Hz.

60 A continuación se explica por medio de un ejemplo, cómo puede someterse una señal de medición 26 obtenida por la unidad de medición 15 a un procesamiento no lineal, antes de usarse como primer estímulo 21 para la estimulación eléctrica del cerebro o de la médula espinal. Precisamente como en el procesamiento lineal, puede filtrarse la señal de medición 26 también en este caso y/o amplificarse y/o someterse a un retardo temporal.

65

El punto de partida es una ecuación para la señal de estimulación S (t) (primer estímulo):

$$S(t) = K \cdot \bar{Z}^2(t) \cdot \bar{Z}^*(t - \tau) \quad (1)$$

- 5 En la ecuación (1) son K un factor de amplificación, que puede seleccionarse de manera adecuada, y  $\bar{Z}(t)$  una variable de estado media de la señal de medición.  $\bar{Z}(t)$  es una variable compleja y puede representarse de la siguiente manera:

$$\bar{Z}(t) = X(t) + iY(t), \quad (2)$$

- 10 pudiendo corresponder X(t) por ejemplo a la señal de medición neurológica. Dado que las frecuencias observadas se encuentran en el intervalo de 10 Hz = 1/100 ms = 1/T $\alpha$ , la parte imaginaria Y(t) puede aproximarse mediante X(t -  $\tau\alpha$ ), valiendo por ejemplo  $\tau\alpha = T\alpha/4$ . Con ello resulta:

$$S(t) = K \cdot [X(t) + iX(t - \tau_\alpha)]^2 \cdot [X(t - \tau) - iX(t - \tau - \tau_\alpha)] \quad (3)$$

- 15 La ecuación (3) puede transformarse de la siguiente manera:

$$S(t) = K \cdot [X(t)^2 \cdot X(t - \tau) + i2X(t) \cdot X(t - \tau_\alpha) \cdot X(t - \tau) - X(t - \tau_\alpha) \cdot X(t - \tau) - iX(t - \tau - \tau_\alpha) \cdot X(t)^2 + 2X(t) \cdot X(t - \tau_\alpha) \cdot X(t - \tau - \tau_\alpha) + iX(t - \tau - \tau_\alpha) \cdot X(t - \tau_\alpha)] \quad (4)$$

- 20 Como señal de estimulación se usa la parte real de la ecuación (4):

$$\text{real}[S(t)] = K \cdot [X(t)^2 \cdot X(t - \tau) - X(t - \tau_\alpha) \cdot X(t - \tau) + 2X(t) \cdot X(t - \tau_\alpha) \cdot X(t - \tau - \tau_\alpha)] \quad (5)$$

- 25 En la figura 11 está representado esquemáticamente el dispositivo 100 o 300 durante su funcionamiento según su finalidad. Para ello se ha implantado al menos un electrodo de estimulación 14 en uno o ambos lados del cerebro de un paciente. Los electrodos de estimulación 14 colocados en uno o varios de los campos diana mencionados anteriormente están conectados en cada caso con un cable 70 a través de un conector 71 y un cable 72 de continuación con la unidad de generador 13. La unidad de generador 13 comprende en la presente configuración también la unidad de control 10. Los componentes mencionados anteriormente del dispositivo 100 están implantados en el cuerpo del paciente. Los cables de unión 70 y 72 así como el conector 71 están implantados bajo la piel. Como alternativa puede implantarse, en lugar de una unidad de generador 13 implantada en el pectoral tal como se representa en la figura 11, también un generador más pequeño directamente en el taladro. De esta manera puede reducirse la tasa de infección en el eje de generador y evitarse roturas de los cables 70 y 72 de unión. Así mismo, en lugar de un implante completo puede usarse también un semi-implante con una comunicación por radio. 30 En el caso de una estimulación de "closed loop", el dispositivo 300 contiene también una unidad de medición 15. La segunda unidad de estimulación 12 para la generación de los segundos estímulos no específicos 22 está colocada en el presente ejemplo en el brazo del paciente. La segunda unidad de estimulación 12 puede comunicar con la unidad de control 10 que se encuentra en el cuerpo del paciente, por ejemplo a través de una comunicación por radio. 35

- 40 En las figuras 12A y 12B está representado un ejemplo de realización de la segunda unidad de estimulación 12 para la generación de los segundos estímulos no específicos 22. En el presente caso la segunda unidad de estimulación 12 está realizada como un denominado "reloj de condicionamiento", que es cómo de llevar para el paciente. En la figura 12A se muestra la vista frontal, en la figura 12B la vista de atrás del reloj de condicionamiento 12. El reloj de condicionamiento 12 se compone de una parte central 80, cintas para el brazo 81, una parte de cierre 82 y agujeros correspondientes 83. Como alternativa puede usarse también un cierre adhesivo o cualquier otro cierre equivalente. 45 La parte central 80 contiene un altavoz 84 para la generación de señales acústicas no específicas 22, por ejemplo una melodía o un tono de llamada agradable, así como un visualizador 85 para la generación de un estímulo óptico no específico agradable, no deslumbrante 22, por ejemplo una flor que se mueve en el viento o un patrón luminoso

- abstracto con colores claros y cálidos. Así mismo, el reloj de condicionamiento 12 puede estar dotado de uno o varios vibradores 86, que generan estímulos 22 táctiles y/o vibratorios no específicos. Para la generación de estímulos táctiles 22 pueden hacerse funcional los vibradores con frecuencias de menos de 1 Hz. En particular, las partes móviles de los vibradores 86 en este caso pueden orientarse, de modo que puedan realizar mejor estímulos de presión, es decir la dirección de movimiento principal de los vibradores 86 debería dirigirse hacia la piel. Así mismo podrían generarse los estímulos táctiles 22 también mediante actuadores de presión o elementos que se mueven de manera relativamente lenta con respecto a la piel, que pueden estar integrados en el reloj de condicionamiento. Siempre que por medio de los vibradores 86 se generen estímulos vibratorios 22, pueden utilizarse frecuencias de vibración en el intervalo de 10 a 160 Hz o superiores. En este caso, las partes móviles de los vibradores 86 pueden tener una dirección de movimiento marcada esencialmente en paralelo a la piel. Los vibradores 86 pueden hacerse funcionar también de modo que generen al mismo tiempo estímulos táctiles y vibratorios 22.
- El reloj de condicionamiento 12 puede estar configurado también de modo que sólo genere un estímulo no específico 22 de una modalidad sensorial, por ejemplo sólo un estímulo óptico. El suministro de corriente eléctrica del reloj de condicionamiento 12 tiene lugar mediante una batería y/o células solares y/o una rueda volante mecánica en el interior del reloj de condicionamiento 12.
- Para el control del efecto de estimulación puede incluir el reloj de condicionamiento 12 adicionalmente un acelerómetro, con el que puede medirse la actividad oscilatoria patológica, por ejemplo por temblor patológico o también el nivel de actividad medio del paciente. El nivel de actividad medio del paciente refleja la ralentización o el empobrecimiento de los movimientos o de la capacidad de movimiento del paciente (es decir la bradicinesia, hipocinesia y acinesia).
- Un ejemplo de realización adicional de la segunda unidad de estimulación 12 está representado esquemáticamente en la figura 13. A este respecto se trata de un estimulador por ejemplo en forma de teléfono móvil, que puede portarse por ejemplo en el bolsillo de la camisa o en el bolsillo del pantalón del paciente y que por medio de un altavoz 87 genera estímulos acústicos no específicos 22.
- Así mismo puede estar previsto un aparato de programación externo para el médico, con el que pueden ajustarse los parámetros de la unidad de control 10, de la unidad de generador 13 y/o de la unidad de estimulación fisiológica, no específica, 12. Además puede proporcionarse al paciente así mismo un aparato de programación externo, con el que el paciente puede apagar los aparatos de estimulación o puede modificar parámetros de las unidades de estimulación 11 y 12 en límites estrechos, prefijados por el médico. Así mismo, el aparato de programación adecuado para el paciente, puede contener la funcionalidad ya descrita adicionalmente con anterioridad, por medio de la que el paciente independientemente, por ejemplo pulsando un botón, puede efectuar un cambio desde el segundo modo de funcionamiento hasta el primer modo de funcionamiento, es decir la fase de aprendizaje, cuando no se siente suficientemente tratado, es decir, cuando por ejemplo su temblor o su inmovilidad son demasiado intensos. Los aparatos de programación pueden comunicar por ejemplo a través de comunicaciones de radio con los componentes respectivos del aparato de estimulación.

**REIVINDICACIONES**

1. Dispositivo (100; 300) que comprende:
- 5       - una primera unidad de estimulación (11) para la generación de primeros estímulos eléctricos (21) que, en el caso de una administración al cerebro y/o a la médula espinal de un paciente, suprimen una actividad sincrona de manera patológica de neuronas en el cerebro y/o la médula espinal del paciente, **caracterizado por:**  
 - una segunda unidad de estimulación (12) para la generación de segundos estímulos ópticos y/o acústicos y/o táctiles y/o vibratorios (22), y
- 10       - una unidad de control (10) para el control de la primera y segunda unidad de estimulación (11, 12), en el que  
 - la generación de los primeros y segundos estímulos (21, 22) tiene lugar opcionalmente en un primer o en un segundo modo de funcionamiento, y  
 - la unidad de control (10) es adecuada para controlar la primera y segunda unidad de estimulación (11, 12) de tal manera que en el primer modo de funcionamiento la generación de al menos el 60 % de los segundos estímulos (22) está acoplada en el tiempo con la generación de los primeros estímulos (21) y en el segundo modo de funcionamiento la generación de al menos el 60 % de los segundos estímulos (22) tiene lugar sin la generación de los primeros estímulos (21).
- 15
2. Dispositivo (100; 300) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en el primer modo de funcionamiento la generación de al menos el 80 % de los segundos estímulos (22) está acoplada en el tiempo con la generación de los primeros estímulos (21) y/o en el segundo modo de funcionamiento la generación de al menos el 80 % de los segundos estímulos (22) tiene lugar sin la generación de los primeros estímulos (21).
- 20
3. Dispositivo (100; 300) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la primera unidad de estimulación (11) comprende al menos un electrodo (14) para la administración de los primeros estímulos (21) al cerebro y/o a la médula espinal del paciente.
- 25
4. Dispositivo (300) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que el dispositivo (300) comprende una unidad de medición (15) para registrar señales de medición (26), que reproducen la actividad sincrona de manera patológica de las neuronas.
- 30
5. Dispositivo (300) de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la unidad de control es adecuada (10) para aumentar en el segundo modo de funcionamiento el número de los primeros estímulos (21), cuya generación está acoplada en el tiempo con la generación de los segundos estímulos (22), en caso de que las señales de medición (26) superen un primer valor umbral prefijado.
- 35
6. Dispositivo (300) de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en el que la unidad de control (10) es adecuada para cambiar desde el segundo modo de funcionamiento hasta el primer modo de funcionamiento, en caso de que las señales de medición (26) superen un segundo valor umbral prefijado.
- 40
7. Dispositivo (300) de acuerdo con las reivindicaciones 5 y 6, en el que el primer valor umbral es menor que el segundo valor umbral.
- 45
8. Dispositivo (300) de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 7, en el que la primera unidad de estimulación (11) es adecuada para utilizar las señales de medición (26) como primeros estímulos (21) o para utilizar las señales de medición (26) después de un procesamiento ulterior como primeros estímulos (21).
- 50
9. Dispositivo (100; 300) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, adecuado para generar los primeros estímulos (21) en primeros intervalos de tiempo ( $\Delta t_1$ ) y para generar los segundos estímulos (22) en segundos intervalos de tiempo ( $\Delta t_2$ ), en el que en el primer modo de funcionamiento al menos el 60 % de los segundos intervalos de tiempo ( $\Delta t_2$ ) solapan en el tiempo en cada caso con uno de los primeros intervalos de tiempo ( $\Delta t_1$ ).
- 55
10. Dispositivo (100; 300) de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el solapamiento temporal ( $\Delta t_{12}$ ) de uno de los primeros intervalos de tiempo ( $\Delta t_1$ ) con uno de los segundos intervalos de tiempo ( $\Delta t_2$ ) asciende al menos al 10 % de la duración del segundo intervalo de tiempo ( $\Delta t_2$ ).
- 60
11. Dispositivo (100; 300) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que los primeros estímulos (21) son en cada caso secuencias de impulsos eléctricos (210).
12. Dispositivo (100; 300) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que el dispositivo (100; 300) comprende un aparato de programación, por medio del que el paciente puede efectuar un cambio desde el segundo modo de funcionamiento hasta el primer modo de funcionamiento.

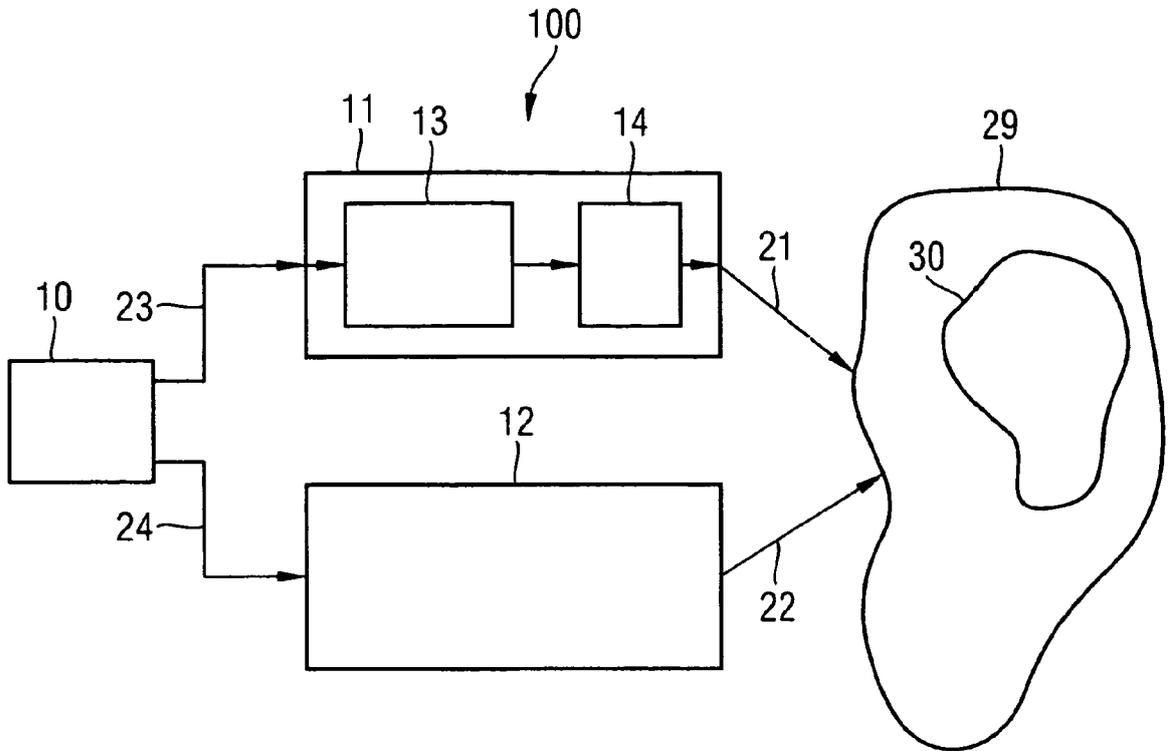


Fig. 1

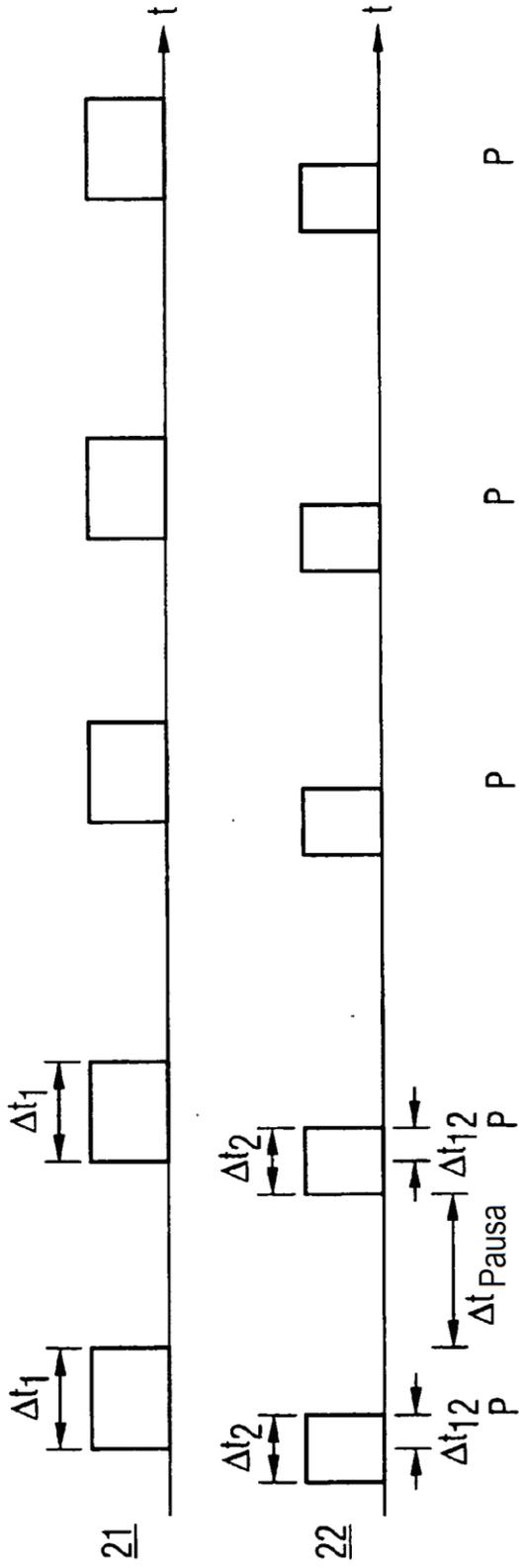


Fig. 2A

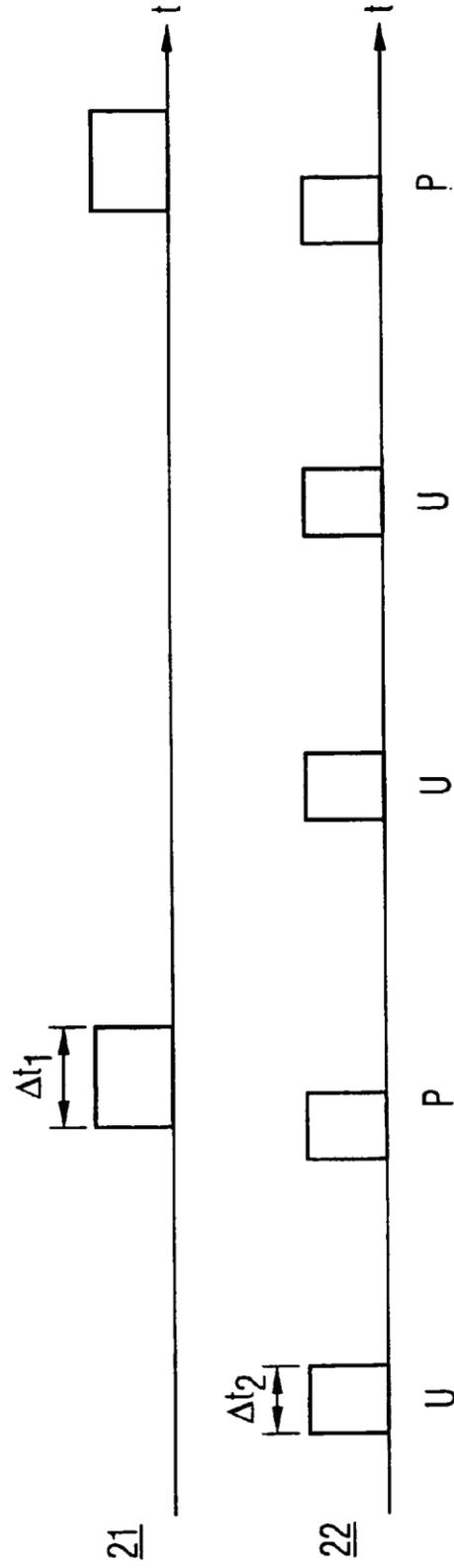


Fig. 2B

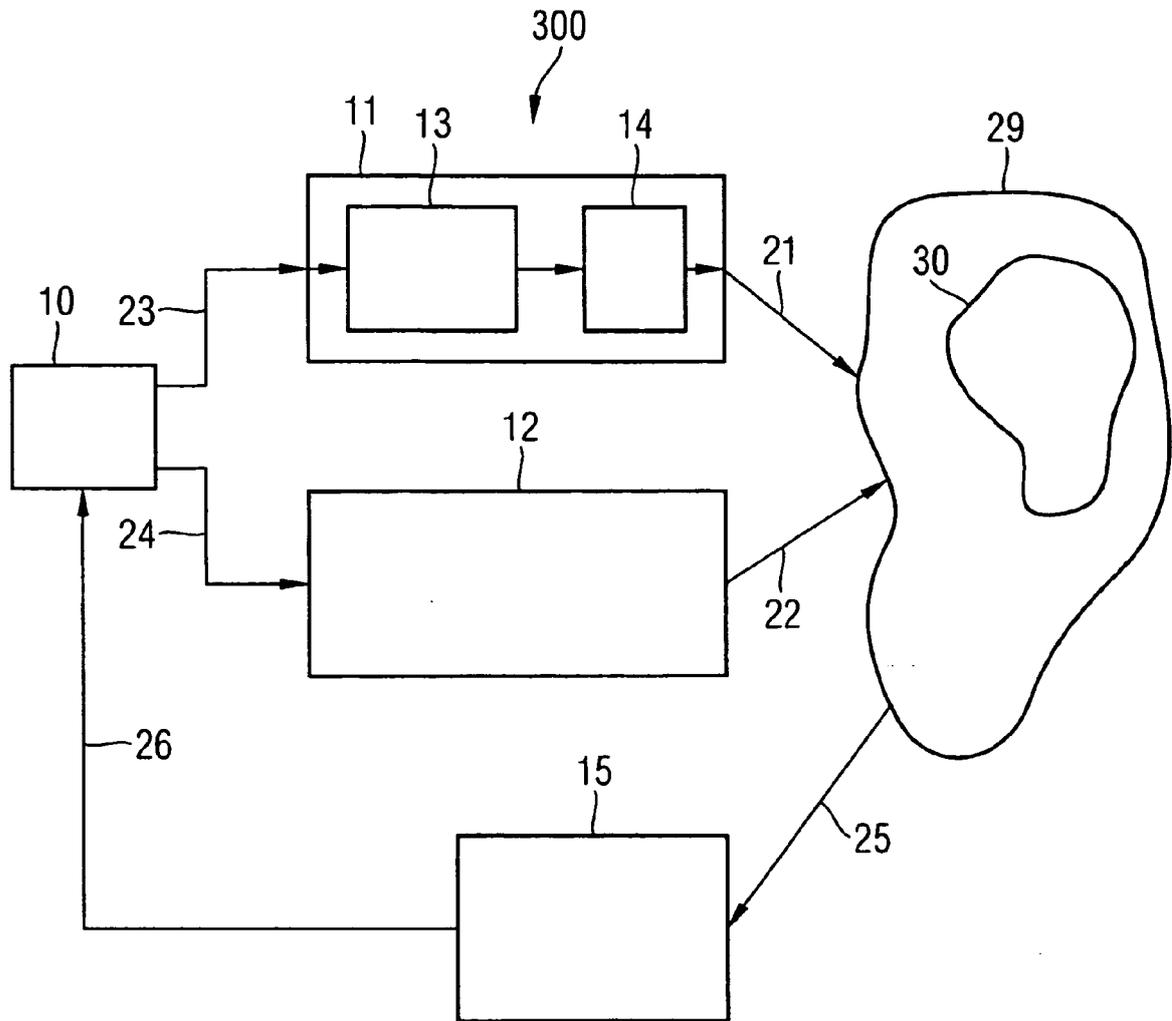


Fig. 3

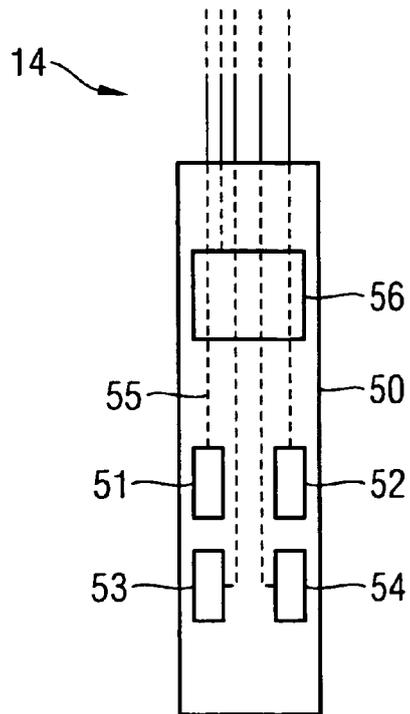


Fig. 4

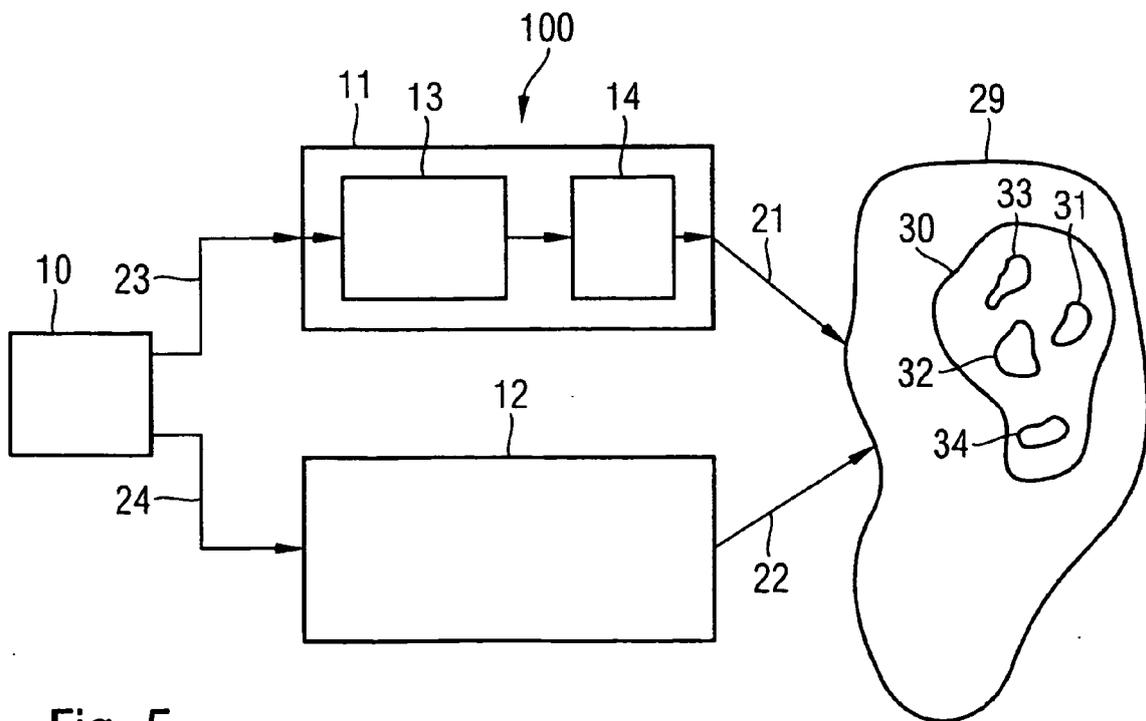


Fig. 5

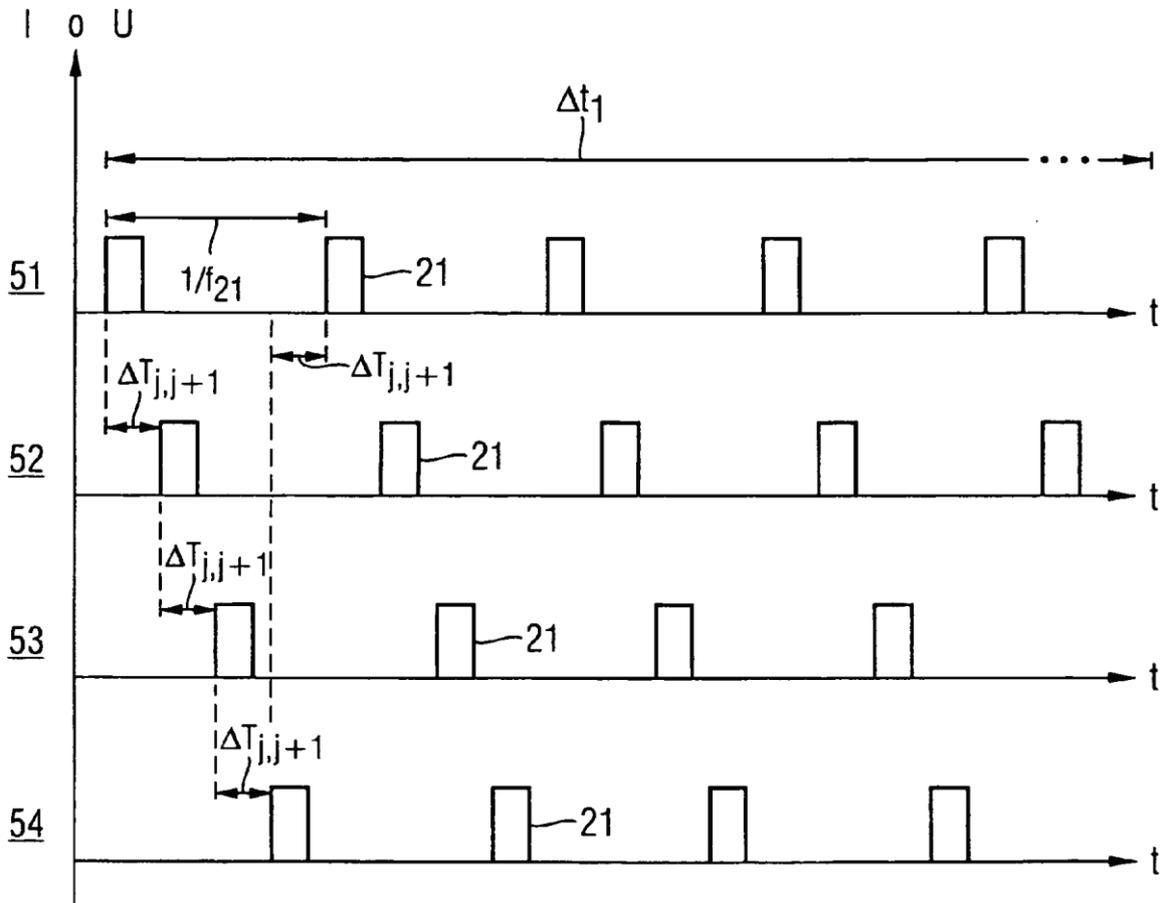


Fig. 6

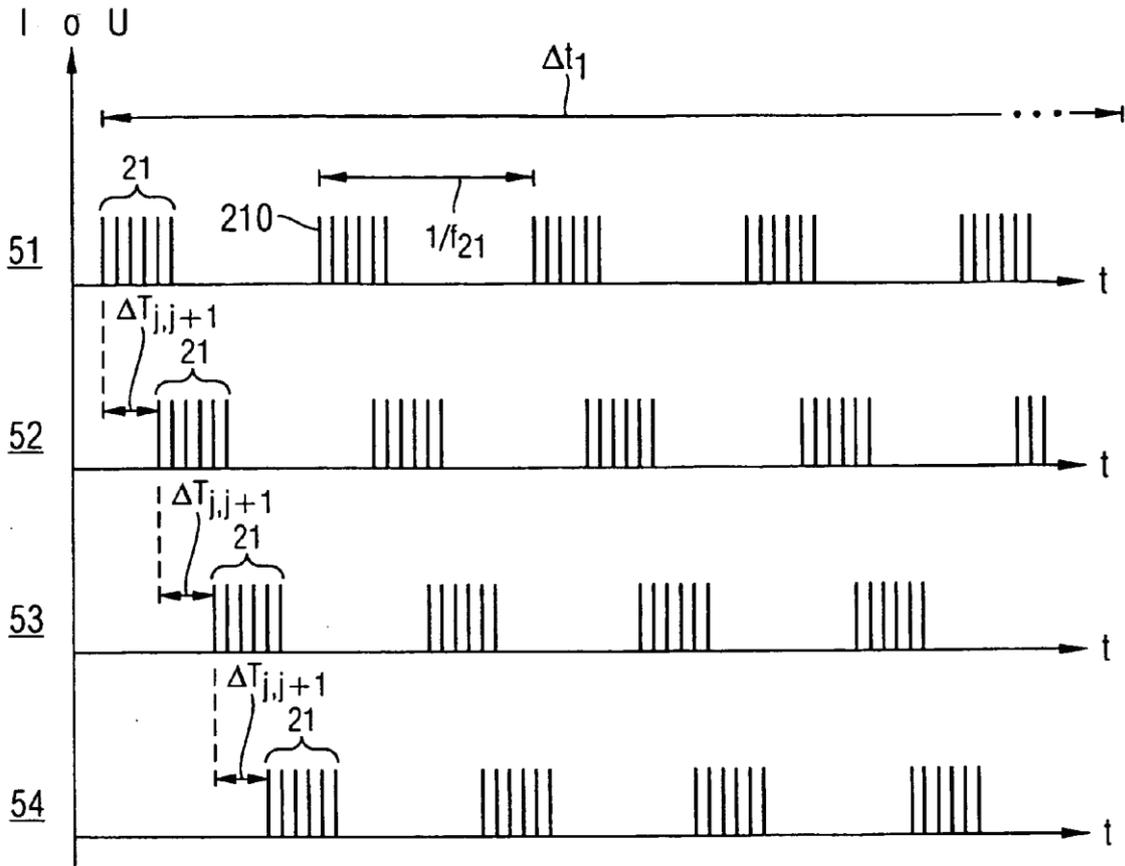


Fig. 7

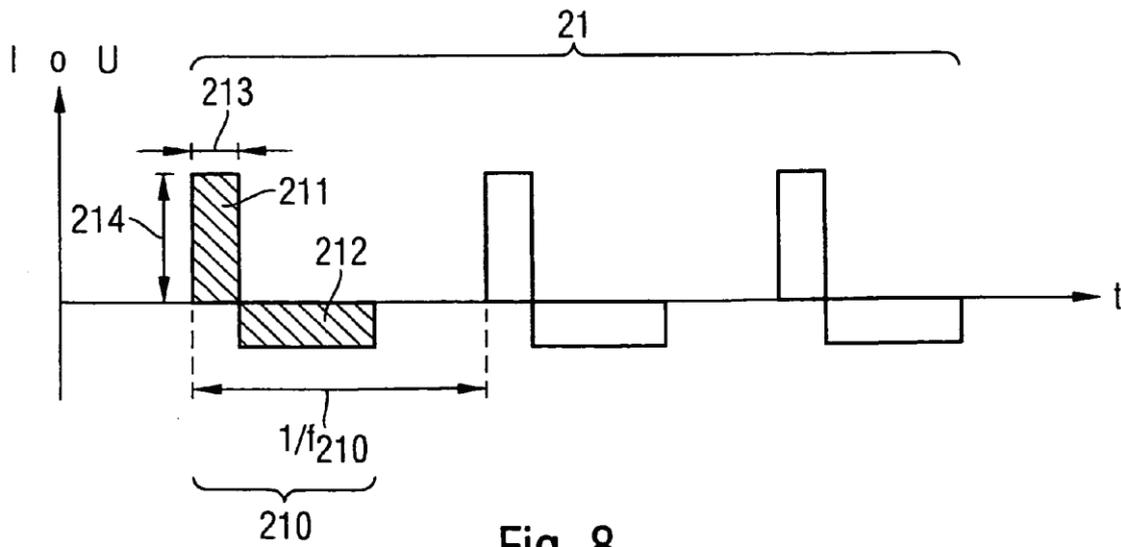


Fig. 8

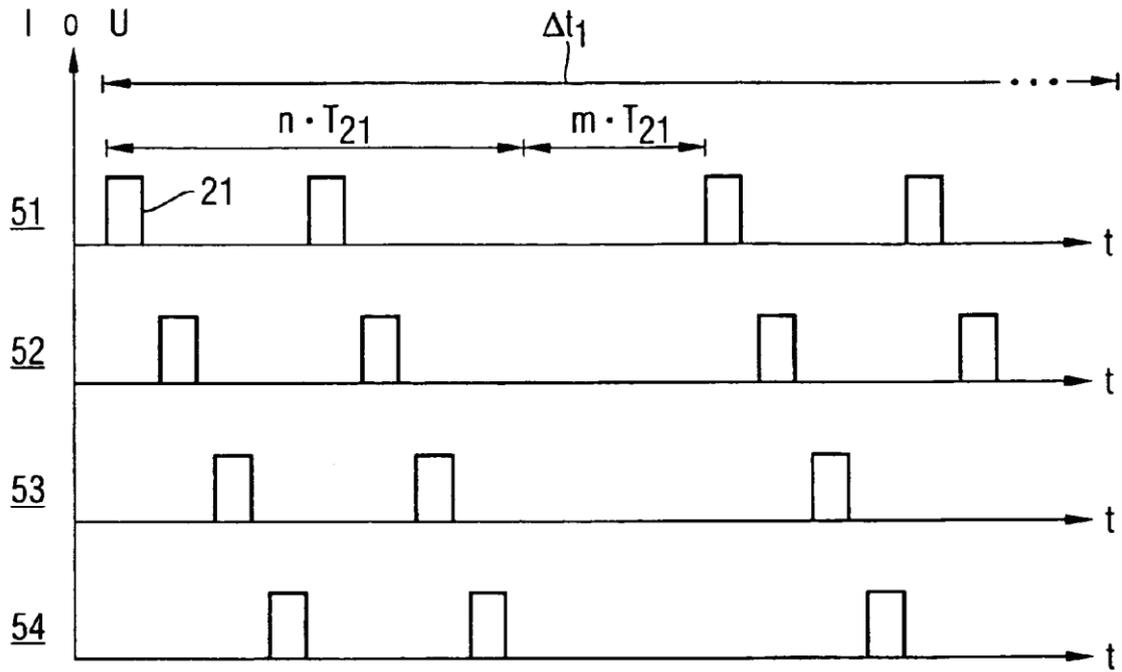


Fig. 9

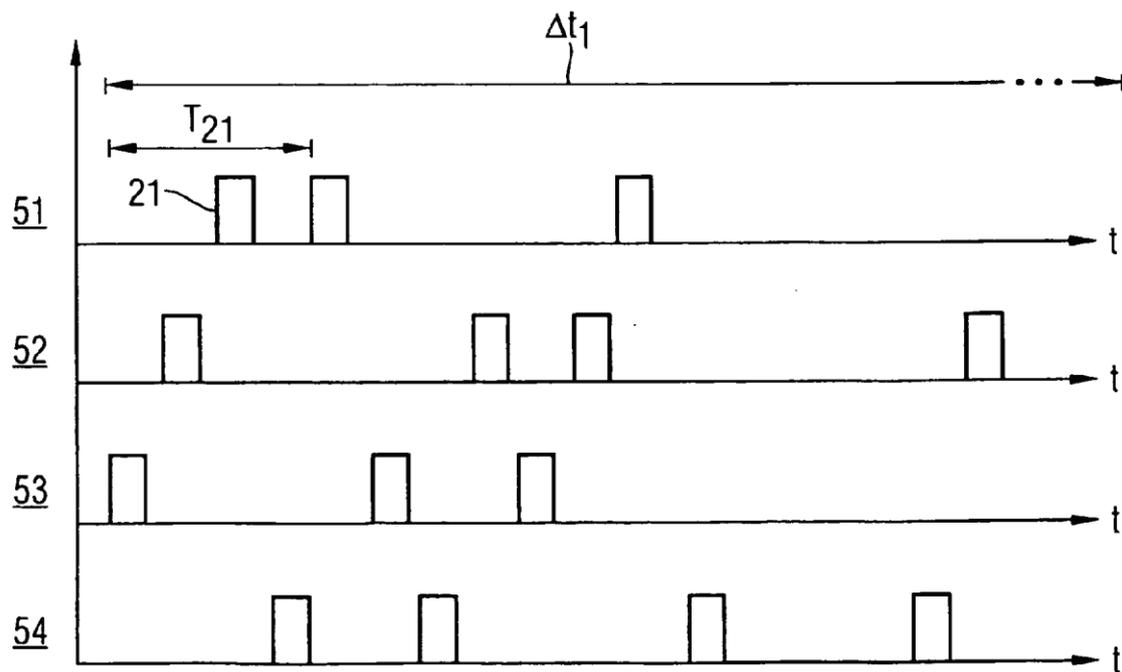


Fig. 10

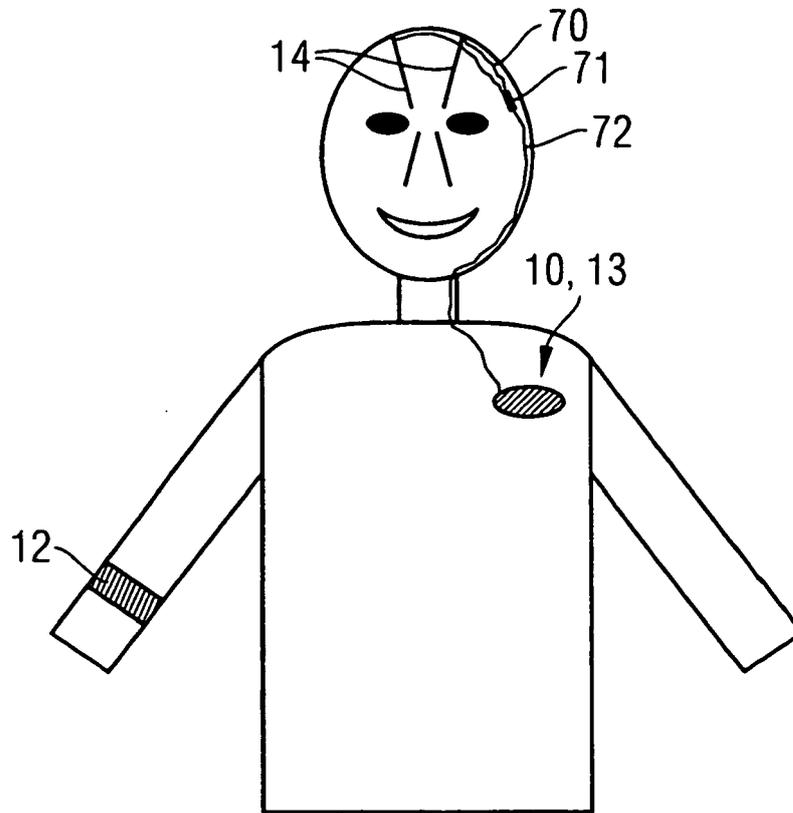


Fig. 11

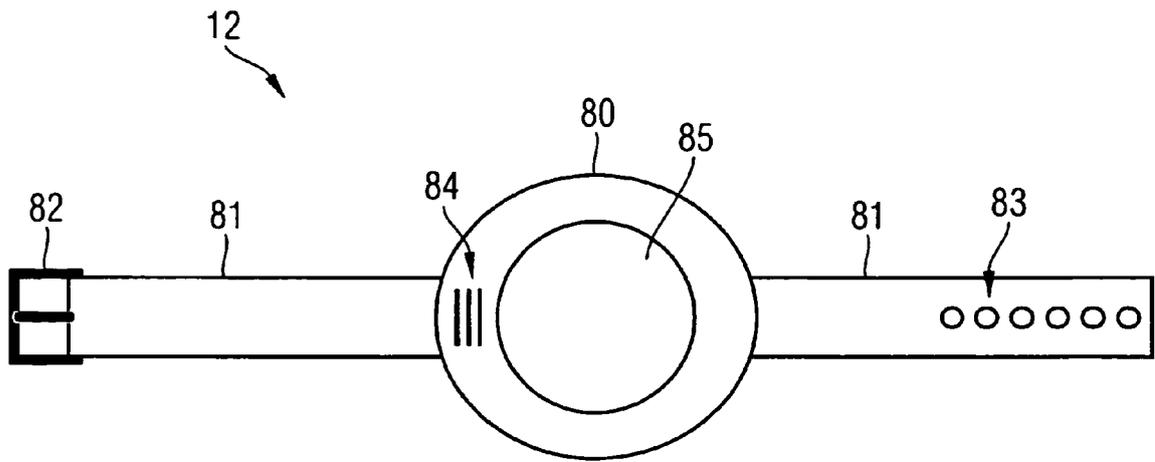


Fig. 12A

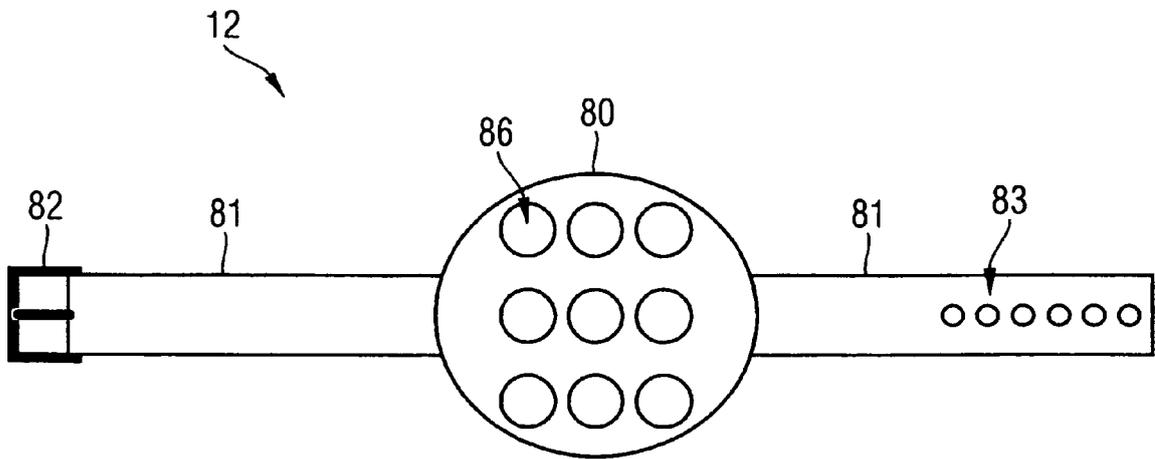


Fig. 12B

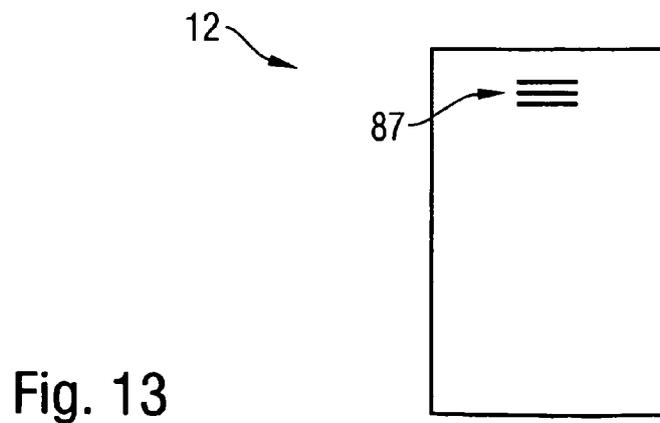


Fig. 13