

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 272**

51 Int. Cl.:

A61N 1/32 (2006.01)

A61N 1/05 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2005 E 05848369 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 1827586**

54 Título: **Dispositivo para la desincronización de la actividad cerebral neuronal**

30 Prioridad:

16.12.2004 DE 102004060514

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

30.04.2013

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 2 402 272 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 desincronización de la actividad cerebral neuronal

5 La invención se refiere a un dispositivo para la desincronización de la actividad cerebral neuronal.

10 En pacientes con enfermedades neurológicas o psiquiátricas tales como por ejemplo la enfermedad de Parkinson, temblor esencial, distonía o enfermedades obsesivas-compulsivas, las asociaciones de células nerviosas son activas de manera anómala en zonas delimitadas del cerebro, por ejemplo el tálamo y los ganglios basales, por ejemplo con un aumento de la actividad sincrónica. En este caso, un gran número de neuronas forma potenciales de acción de manera sincrónica, es decir las neuronas participantes se disparan excesivamente de manera sincrónica. En caso de pacientes sanos, las neuronas se disparan en estas zonas del cerebro de manera cualitativamente diferente, por ejemplo de manera no correlacionada.

15 En la enfermedad de Parkinson, la actividad sincrónica patológica modifica la actividad neuronal en zonas de la corteza cerebral, tales como por ejemplo en el córtex motor primario, imponiendo a éstas por ejemplo su ritmo, de modo que finalmente los músculos controlados por estas zonas desarrollan actividad patológica, por ejemplo un temblor rítmico.

20 El documento WO 2004/093981 A1 describe la estimulación de poblaciones de neuronas con N electrodos, aplicando los distintos electrodos trenes de pulsos de alta frecuencia con desplazamiento temporal en una N-ésima parte del periodo patológico.

25 Es objetivo de la presente invención crear un dispositivo con el que puedan tratarse pacientes, sin que a este respecto tenga lugar una adaptación a una estimulación permanente no fisiológica, en el que no es necesaria ninguna calibración larga y concretamente tampoco entonces cuando el componente de frecuencia principal de la actividad patológicamente rítmica está sujeto a fuertes oscilaciones. Deben reducirse o incluso impedirse efectos secundarios. Además debe suprimirse la necesidad de un reajuste de fases riguroso, es decir debe minimizarse la entrada de carga. Además debe mejorarse la actividad de modo que puedan tratarse con éxito también pacientes con cuadros clínicos más graves.

30 Partiendo del preámbulo de la reivindicación 1 se soluciona el objetivo de acuerdo con la invención con las características indicadas en la parte representativa de la reivindicación 1.

35 Con el dispositivo de acuerdo con la invención es posible ahora aliviar los síntomas de los pacientes o suprimirlos completamente. Pueden tratarse con éxito también pacientes con cuadros clínicos más graves. Incluso pueden conseguirse efectos curativos, es decir no sólo se suprimen los síntomas sencillamente con estimulación, sino que tiene lugar una curación en las neuronas, de modo que el tejido estimulado olvida la tendencia anómala a la actividad sincrónica.

40 Los dibujos muestran un dispositivo adecuado para la realización del procedimiento.

Muestra:

45 la figura 1: un dispositivo de acuerdo con la invención

la figura 2a: patrón de disparo neuronal en caso de estimulación con cinco sucesiones de secuencias a través de tres contactos de estimulación

50 la figura 2b: potencial de campo local correspondiente a 2a de las poblaciones de neuronas estimuladas

la figura 3: electrodo de contacto múltiple

55 El dispositivo de acuerdo con la figura 1 comprende un amplificador separador 1, al que están conectados al menos un electrodo 2 así como detectores 3 para la detección de señales de medición fisiológicas. En el caso de la existencia de un electrodo 2, éste comprende al menos dos puntos de contacto que pueden indicar estímulos. Con la existencia de más de un electrodo, deben tener al menos dos electrodos respectivamente al menos un punto de contacto que pueda emitir estímulos eléctricos. El amplificador separador está en contacto además con una unidad 4 para el procesamiento de señales y el control, que está conectada a un emisor óptico para la estimulación 5. El emisor óptico 5 está conectado a través de guíaondas de luz 6 con un receptor óptico 7 que está en contacto con una unidad estimuladora 8 para la generación de señales. La unidad estimuladora 8 para la generación de señales está en contacto con al menos un electrodo 2. En la zona de entrada de los electrodos 2 en el amplificador separador 1 se encuentra un relé 9 o transistor. La unidad 4 está en contacto a través de un conducto 10 con un emisor telemétrico 11 que está en contacto con un receptor telemétrico 12 que se encuentra fuera del aparato que va a implantarse y al que está conectado un medio para la visualización, procesamiento y almacenamiento de los datos 13.

5 La figura 2a muestra el potencial de acción total de una población de neuronas activa de manera anómala, es decir el número relativo de potenciales de acción producidos por las neuronas (es decir, el número de potenciales de acción producidos por las neuronas dividido entre el número de todas las neuronas de toda la población de neuronas) antes, durante y tras una estimulación. Esta última está constituida por cinco sucesiones de secuencias idénticas separadas mediante cuatro pausas de igual longitud. Cada sucesión de secuencias está constituida por una sucesión de baja frecuencia de tres secuencias. El inicio y el final de una secuencia están caracterizados respectivamente por un trazo vertical. Cada secuencia tiene la misma configuración, es decir, se aplica cada vez en la misma sucesión, de manera separada mediante pausas cortas entre sí, respectivamente un tren de pulsos de alta frecuencia secuencialmente a través de respectivamente tres puntos de contacto. Para los tres puntos de contacto se usa respectivamente el mismo tren de pulsos de alta frecuencia. Las pausas entre los tres trenes de pulsos de alta frecuencia de una secuencia corresponden aproximadamente a un tercio del periodo promedio de la actividad neuronal que va a desincronizarse. La abscisa es el eje temporal en segundos y la ordenada es adimensional.

15 La figura 2b muestra el potencial de campo local que pertenece al procedimiento de estimulación mostrado en la figura 2a de la población de neuronas activa de manera anómala estimulada. La abscisa es el eje temporal en segundos y la ordenada muestra el potencial de campo local en unidades aleatorias normalizadas con respecto al máximo.

20 La figura 3 muestra un electrodo de contacto múltiple 2 con los puntos de contacto 14.

Como detectores 3 pueden usarse por ejemplo electrodos epicorticales, electrodos profundos, electrodos cerebrales o electrodos periféricos.

25 En caso del electrodo 2 se trata de al menos dos hilos, en cuyos extremos se aplica una diferencia de potencial para la estimulación. Los extremos en los que se aplica una diferencia de potencial representan puntos de contacto 14 que se ponen en contacto con el tejido que va a estimularse para estimularlo con estímulos eléctricos. A continuación se denominan puntos de contacto 14. Un electrodo puede disponer de al menos un punto de contacto 14. A continuación, la invención hace referencia a puntos de contacto 14. A este respecto, el número de puntos de contacto 14 no debe coincidir obligatoriamente con el número de electrodos, más bien $n+m$ puntos de contacto 14 pueden estar distribuidos sobre n electrodos. A este respecto m es preferentemente mayor que n . El electrodo 2 es un medio para la aplicación de estímulos.

35 En otro sentido puede ser también un medio para la medición de señales fisiológicas. Para la medición de las señales fisiológicas pueden usarse básicamente los mismos puntos de contacto 14 a los que se recurren para la estimulación.

40 Como punto de contacto 14, que se denomina en el mundo científico "*stimulation site*", se designa por tanto a continuación una superficie de hilo en el lado del tejido que es adecuado para aplicar un estímulo eléctrico y/o para medir una señal fisiológica.

A este respecto puede tratarse de macro o microelectrodos.

45 Adicionalmente, pero no obligatoriamente, puede medirse a través del electrodo 2 una diferencia de potencial para determinar una actividad patológica.

50 En otra forma de realización, el electrodo 2 puede estar constituido también sólo por un hilo individual. En este caso se aplica para la estimulación una diferencia de potencial entre el extremo de este hilo por un lado y una contrapieza metálica por otro lado. En caso de la contrapieza metálica puede tratarse por ejemplo de una carcasa del dispositivo o una parte del mismo u otro electrodo cualquiera u otro objeto metálico que esté conectado de manera análoga al hilo del electrodo 2 con la unidad estimuladora 8.

55 En otra forma de realización, el electrodo 2 también puede estar constituido por más de dos hilos individuales a los que pueden recurrirse tanto para la determinación de una señal de medición en el cerebro como para la estimulación. Por ejemplo pueden estar alojados cuatro hilos en un cable conductor, pudiéndose aplicar o medir una diferencia de potencial entre distintos extremos. Según esto puede variarse el tamaño de la zona objetivo descargada o estimulada.

60 El número de hilos a partir de los cuales se construye el electrodo, está limitado hacia valores superiores únicamente mediante el espesor asociado a ello del cable que va a introducirse en el cerebro, de modo que deba dañarse lo menos posible el material del cerebro. Los electrodos habituales en el comercio comprenden cuatro hilos, sin embargo pueden estar comprendidos también cinco, seis o más hilos, pero también sólo tres hilos.

65 En una forma de realización preferente pueden combinarse estructuralmente al menos dos electrodos 2. Para ello pueden asociarse por ejemplo n hilos con distintos puntos de contacto 14 con respecto al cerebro en un electrodo cerebral. Los puntos de contacto 14 pueden estar dispuestos esencialmente uno sobre otro y/o desplazados radialmente uno con respecto a otro.

El experto conoce electrodos adecuados y éstos no están limitados a los electrodos mencionados a modo de ejemplo. Por el término electrodo debe estar comprendida también una pastilla que presente puntos de contacto 14.

5 Para el caso de que el electrodo 2 comprenda más de dos hilos, pueden actuar al menos dos de estos hilos también como detector 3, de modo que en este caso especial existe una forma de realización en la que el electrodo 2 y el detector 3 están combinados en un único componente. Los hilos del electrodo 2 pueden tener distintas longitudes, de modo que pueden penetrar en distintas profundidades del cerebro. Si el electrodo 2 está constituido por n hilos, entonces puede realizarse una estimulación a través de al menos un par de hilos, siendo posible en la formación de pares cada subcombinación de hilos. Junto a este componente pueden estar presentes adicionalmente detectores 3 no combinados estructuralmente con el electrodo 2.

15 La unidad para el procesamiento de señales y control 4 comprende medios para un procesamiento de datos de una variable y/o de dos variables y/o de múltiples variables, tal como está descrito por ejemplo en "Detection of n:m Phase Locking from Noisy Data: Application to Magnetoencephalography" de P. Tass, *et.al.* en Physical Review Letters, 81,3291 (1998).

20 Preferentemente, el dispositivo está dotado de medios que identifican las señales del electrodo 2 y/o de los detectores 3 como patológica y en el caso de la existencia de un patrón patológico emiten estímulos a través del electrodo 2 que hacen que la actividad neuronal patológica o bien se suprima a corto plazo o bien se modifique de modo que se aproxime a la actividad fisiológica natural. La actividad patológica se diferencia de la actividad sana por una modificación característica de su patrón y/o su amplitud que el experto conoce y que puede detectarse con procedimientos conocidos.

25 Los medios para la identificación del patrón patológico son a este respecto un procesador de datos que procesa las señales medidas del electrodo 2 y/o del detector 3 y las compara con datos almacenados en el procesador de datos. El procesador de datos dispone de un soporte de datos que almacena datos que se determinaron en el contexto de un procedimiento contrastado. A modo de ejemplo, estos datos pueden determinarse variándose sistemáticamente los parámetros de estimulación en una serie de estímulos de prueba y determinándose el logro de la estimulación a través del electrodo 2 y/o del detector 3 por medio de la unidad de control 4. La determinación puede realizarse mediante análisis de datos de una variable y/o de dos variables y/o de múltiples variables para la caracterización de las propiedades de frecuencia y de la interacción (por ejemplo coherencia, sincronización de fases, direccionalidad y relación estímulo-respuesta), tal como se da a conocer por ejemplo en P.A. Tass: "Phase resetting in Medicine and Biology. Stochastic Modelling and Data Analysis." Springer Verlag, Berlín 1999.

35 El dispositivo de acuerdo con la invención comprende, por tanto, preferentemente un procesador de datos que contiene un soporte de datos que porta los datos del cuadro clínico con el que compara datos de medición y en el caso de la aparición de actividad patológica emite una señal de estímulo al electrodo 2, de modo que se realiza una estimulación del tejido cerebral. Los datos del cuadro clínico almacenados en el soporte de datos pueden ser o bien parámetros de estimulación óptimos determinados mediante contraste, específicos de la persona o bien un patrón de datos que se ha determinado a partir de un colectivo de pacientes y representan parámetros de estimulación óptimos que aparecen normalmente. El procesador de datos identifica el patrón patológico y/o la amplitud patológica.

45 La unidad de control 4 puede comprender por ejemplo una pastilla u otro dispositivo electrónico con rendimiento comparable.

50 La unidad de control 4 acciona el electrodo 2 preferentemente de la siguiente manera. Los datos de control se transmiten por la unidad de control 4 a un emisor óptico para la estimulación 5 que acciona a través del conductor de luz 6 al receptor óptico 7. Mediante el acoplamiento óptico de las señales de control en el receptor óptico 7 se provoca un desacoplamiento galvánico del control de estimulación por el electrodo 2. Esto significa que se impide una interferencia de señales parásitas desde la unidad para el procesamiento de señales y control 4 hacia el electrodo 2. Como receptor óptico 7 se tiene en consideración por ejemplo una fotocélula. El receptor óptico 7 transmite las señales introducidas mediante el emisor óptico para la estimulación 5 a la unidad estimuladora 8. Mediante la unidad estimuladora 8 se transmiten entonces estímulos dirigidos a través del electrodo 2 a la zona objetivo en el cerebro. Para el caso de que a través del electrodo 2 también se mida, se acciona también un relé 9 partiendo del emisor óptico para la estimulación 5 mediante el receptor óptico 7, lo que impide la interferencia de señales parásitas. El relé 9 o el transistor garantiza que la actividad neuronal pueda medirse de nuevo inmediatamente tras cada estímulo, sin que se sobrecargue el amplificador separador. El desacoplamiento galvánico no ha de tener lugar obligatoriamente mediante un acoplamiento óptico de las señales de control, más bien pueden usarse también otros controles alternativos. Éstos pueden ser por ejemplo acoplamientos acústicos por ejemplo en el intervalo de ultrasonidos. Un control exento de parásitos puede realizarse también por ejemplo con la ayuda de filtros adecuados analógicos o digitales.

65 En otra forma de realización, el dispositivo de acuerdo con la invención está en contacto preferentemente con medios para la visualización y procesamiento de las señales así como para el aseguramiento de datos 13 mediante el receptor telemétrico 12. A este respecto, la unidad 13 puede disponer de los procedimientos anteriormente mencionados para el análisis de datos de una variable y/o de dos variables y/o de múltiples variables.

En otra forma de realización, el dispositivo de acuerdo con la invención puede estar en contacto mediante el receptor telemétrico 13 con un banco de datos de referencia adicional, para acelerar por ejemplo el procedimiento de contraste.

5 A continuación se ocupará del modo de funcionamiento de acuerdo con la invención del dispositivo así como el procedimiento de acuerdo con la invención.

10 La descripción del modo de funcionamiento del dispositivo describe implícitamente un dispositivo y un control así como un procedimiento para el tratamiento de enfermedades, que funcionan de acuerdo con el modo de funcionamiento indicado.

15 De acuerdo con la invención, se aplican a las neuronas cerebrales a través de al menos dos puntos de contacto 14 secuencias de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia, preferentemente trenes de pulsos de alta frecuencia cortos que están constituidos por pulsos individuales.

15 Por una secuencia de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia en el sentido de la invención ha de entenderse una sucesión esencialmente periódica de trenes de pulsos de alta frecuencia con una frecuencia de 0,1 Hz a 50 Hz, preferentemente de 1 Hz a 10 Hz, de manera especialmente preferente de 2 Hz a 8 Hz.

20 A continuación se describirán las posibles características de los pulsos individuales:

Los pulsos individuales pueden tener una duración de ≥ 0 a 10 μs , o de ≥ 0 a 50 μs , de ≥ 0 a 100 μs , de ≥ 0 a 200 μs o (menos preferentemente) hasta 3000 μs .

25 Por un pulso individual eléctrico se entiende un pulso eléctrico individual esencialmente de carga neutra, conocido por el experto.

30 De carga neutra en el sentido de la invención significa que la integral temporal de la entrada de carga es esencialmente cero.

30 La amplitud preferente de los pulsos individuales se encuentra en el intervalo de 0 a 16 V, preferentemente entre 2 y 6 V.

35 Por la amplitud de un pulso individual se entiende el máximo de la magnitud del patrón temporal de la entrada de carga de este pulso individual.

A continuación se explican las posibles características de un tren de pulsos de alta frecuencia:

40 Por un tren de pulsos de alta frecuencia corto en el sentido de la invención se entiende una sucesión de alta frecuencia corta de pulsos individuales eléctricos.

La duración de los pulsos individuales está limitada en un tren de pulsos de alta frecuencia únicamente por la distancia temporal hacia el siguiente pulso individual dentro del mismo tren de pulsos de alta frecuencia.

45 Con una frecuencia del tren de pulsos de alta frecuencia de por ejemplo 130 Hz resulta, por consiguiente, el periodo del tren de pulsos de alta frecuencia de aproximadamente 7,69 ms como límite superior principal de la longitud de un pulso individual.

50 Corto significa que esta sucesión de alta frecuencia está constituida por al menos dos, preferentemente 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 50 o hasta 100 pulsos individuales.

Preferentemente, el número de pulsos individuales, por los que está constituido un tren de pulsos de alta frecuencia corto, se encuentra en el intervalo de 3 a 15 pulsos individuales.

55 El límite superior principal del número de pulsos individuales en un tren de pulsos de alta frecuencia se determina mediante la duración de periodo de la sucesión de baja frecuencia periódica, con la que se aplica los trenes de pulsos de alta frecuencia.

60 Si, por ejemplo, la frecuencia de la sucesión de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia asciende a 5 Hz, entonces la duración de un tren de pulsos de alta frecuencia individual no puede exceder de 200 ms. Con una frecuencia de 100 Hz del tren de pulsos de alta frecuencia y una duración de 100 μs , el tren de pulsos de alta frecuencia individual puede contener en principio como máximo 20 pulsos individuales.

65 Dado que la acción de un tren de pulsos de alta frecuencia depende de la fase de un ritmo neuronal estimulado, para poder modular eficazmente la dinámica de fases, la longitud del tren de pulsos de alta frecuencia debería ser esencialmente como máximo 3/4 tan larga como el periodo de la sucesión de baja frecuencia y por ejemplo debería

ascender esencialmente de manera preferente a $1/10 - 1/4$ de este periodo.

De alta frecuencia significa en el sentido de la invención que la frecuencia se encuentra preferentemente entre 50 y 250 Hz, preferentemente entre 80 y 150 Hz, de manera especialmente preferente entre 100 y 140.

5 En una forma de realización menos preferente pueden usarse también trenes de pulsos de alta frecuencia cortos de carga neutra que están constituidos por distintos pulsos individuales no de carga neutra.

10 La forma de los pulsos individuales, es decir el desarrollo temporal de la entrada de carga, puede ser a este respecto simétrica o asimétrica. Es decir, en caso de estos pulsos individuales bifásicos pueden ser simétricas o asimétricas la parte catódica y anódica del pulso individual. En el caso simétrico son idénticas, a este respecto, la parte catódica y la parte anódica del pulso individual excepto el flujo de la corriente. Además de pulsos individuales bifásicos pueden aplicarse también pulsos individuales trifásicos y multifásicos.

15 Preferentemente, la forma de los pulsos individuales para todos los pulsos individuales de un tren de pulsos de alta frecuencia es igual, sin embargo puede ser también distinta para al menos dos pulsos individuales dentro de un tren de pulsos de alta frecuencia.

20 Preferentemente, la amplitud para todos los pulsos individuales es igual, sin embargo puede ser también distinta para al menos dos pulsos individuales dentro de un tren de pulsos de alta frecuencia.

Preferentemente, la duración para todos los pulsos individuales es igual, sin embargo puede ser también distinta para al menos dos pulsos individuales dentro de un tren de pulsos de alta frecuencia.

25 La amplitud de los trenes de pulsos de alta frecuencia puede encontrarse en un orden de magnitud de 0 a 16 V. Preferentemente, la amplitud de los trenes de pulsos de alta frecuencia se encuentra entre 2 y 7 V. La resistencia habitual de electrodo y tejido cerebral se encuentra por ejemplo en el intervalo de 800 a 1200 Ω .

30 La frecuencia de un tren de pulsos de alta frecuencia que está constituido por pulsos individuales idénticos es la tasa con la que se aplican los pulsos individuales. Es decir el periodo de un tren de pulsos de alta frecuencia es la distancia temporal entre el inicio de pulsos individuales consecutivos. En caso de que el tren de pulsos de alta frecuencia contenga al menos dos pulsos individuales que se diferencian con respecto a su forma y/o duración, se entiende como periodo del tren de pulsos de alta frecuencia la distancia temporal entre los eventos marcadores de pulsos individuales consecutivos. Por un evento marcador se entiende un rasgo característico al que va a recurrirse, como por ejemplo el inicio de un pulso individual, el final de un pulso individual, en caso de pulsos individuales bifásicos o multifásicos el inicio o el final de una determinada fase de un pulso individual, el momento de máxima amplitud, el momento del baricentro de la magnitud del patrón temporal de la entrada de carga, el n-ésimo máximo o el n-ésimo mínimo o el n-ésimo punto de inflexión del patrón temporal de la entrada de carga, siendo n un número entero positivo.

40 Dentro de un tren de pulsos de alta frecuencia, el periodo no ha de ser constante. Más bien pueden ser distintos al menos dos de los periodos dentro de un tren de pulsos de alta frecuencia. Es decir la frecuencia momentánea, que se refiere al periodo individual, de un tren de pulsos de alta frecuencia puede variar dentro de un tren de pulsos de alta frecuencia. La sucesión de los periodos individuales en un tren de pulsos de alta frecuencia puede proporcionarse por normas determinísticas y/o normas estocásticas y/o combinaciones de ambas.

50 Un tren de pulsos de alta frecuencia puede estar constituido también por pulsos individuales, de los cuales al menos dos pulsos individuales tienen forma distinta y/o amplitud distinta y/o duración distinta. La forma y/o la duración y/o la amplitud de pulsos individuales pueden proporcionarse mediante normas determinísticas y/o estocásticas y/o combinaciones de ambas. En caso de una combinación de normas estocásticas y determinísticas se trata de una relación funcional en la que están asociados entre sí términos determinísticos y estocásticos funcionalmente, por ejemplo mediante suma o multiplicación. Por ejemplo, la amplitud del j-ésimo pulso individual puede proporcionarse mediante $f(j)$, siendo f una función determinística y/o un procedimiento estocástico y/o una combinación de ambos.

55 A continuación se describirán posibilidades de los trenes de pulsos de alta frecuencia aplicados a través de un contacto de estimulación individual dentro de la sucesión de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia:

60 Una sucesión de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia cortos comprende preferentemente 2-100, de manera especialmente preferente 2-20 o 2-10 trenes de pulsos de alta frecuencia.

65 La sucesión de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia cortos está constituida preferentemente por una sucesión periódica de trenes de pulsos de alta frecuencia cortos, cuya frecuencia corresponde esencialmente a la frecuencia patológica (por ejemplo en la enfermedad de Parkinson aproximadamente 5 Hz) o un múltiplo pequeño de números enteros, por ejemplo al doble, al triple o al cuádruple. El periodo de la sucesión de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia cortos se denomina a continuación como periodo de estimulación. Por baja frecuencia en el sentido de la invención ha de entenderse frecuencias de 0,5-50 Hz, preferentemente 2-20 Hz, de

manera especialmente preferente 2-10 Hz.

5 Una sucesión de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia cortos está constituida preferentemente por los mismos trenes de pulsos de alta frecuencia. Al menos 2 trenes de pulsos de alta frecuencia de una sucesión de baja frecuencia de este tipo pueden diferenciarse sin embargo con respecto a su patrón.

El patrón de un tren de pulsos de alta frecuencia comprende las siguientes propiedades:

- 10
- A) el número de pulsos individuales,
 - B) la forma de pulsos individuales,
 - C) la duración de los pulsos individuales,
 - D) las amplitudes de los pulsos individuales,
 - E) los periodos entre los pulsos individuales.

15 Dentro de una sucesión de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia cortos puede variarse el patrón entre pulsos de alta frecuencia de manera determinística y/o estocástica y/o de manera combinada determinística-estocástica. En particular, dentro de una sucesión de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia cortos puede diferenciarse la frecuencia de al menos dos trenes de pulsos de alta frecuencia cortos. Preferentemente todos los trenes de pulsos de alta frecuencia de una secuencia de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia tienen el mismo número de pulsos individuales. Sin embargo pueden estar constituidos también al menos dos trenes de pulsos de alta frecuencia por un número distinto de pulsos individuales.

20 Preferentemente todos los trenes de pulsos de alta frecuencia de una secuencia de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia tienen la misma frecuencia. Sin embargo pueden estar constituidos también al menos dos trenes de pulsos de alta frecuencia por pulsos individuales de distinta frecuencia.

25 Preferentemente es igual la amplitud de pulsos individuales para todos los trenes de pulsos de alta frecuencia de una secuencia de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia, sin embargo puede ser distinta también para al menos dos trenes de pulsos de alta frecuencia.

30 Estructura temporal de la sucesión de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia:

35 La sucesión de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia no ha de ser estrictamente periódica. Dentro de una sucesión de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia puede variarse la distancia temporal de trenes de pulsos de alta frecuencia consecutivos de manera determinística y/o estocástica y/o determinística-estocástica.

40 Dentro de una sucesión de baja frecuencia de trenes de pulsos de AF pueden variarse la distancia temporal de trenes de pulsos de alta frecuencia consecutivos y/o el patrón del respectivo tren de pulsos de alta frecuencia de manera determinística y/o estocástica y/o de manera combinada determinística-estocástica.

El control del dispositivo de acuerdo con la invención puede regular la sucesión de baja frecuencia de trenes de pulsos de AF, a este respecto de la siguiente manera:

45 Con H_j se designa el patrón del j-ésimo tren de pulsos de alta frecuencia.

Con p_j se designa la pausa tras el j-ésimo tren de pulsos de alta frecuencia.

50 Una sucesión de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia que está constituida por ejemplo por 4 trenes de pulsos de alta frecuencia tiene correspondientemente la siguiente estructura:

$$H_1 p_1 H_2 p_2 H_3 p_3 H_4 p_4$$

55 El control del dispositivo de acuerdo con la invención puede determinar el patrón H_j ($j=1,2,..$) y las pausas p_j ($j=1,2,..$) según un algoritmo determinístico y/o estocástico y/o de manera combinada determinístico-estocástico.

H_j es, a este respecto, el siguiente vector:

$$H_j = (m_j, \underline{p}_{jk}, \underline{z}_{j1}, \underline{z}_{j2}, \dots, \underline{z}_{jm}),$$

60 con guion bajo (-) como símbolo de un vector,
 m_j = número de pulsos individuales en el j-ésimo tren de pulsos de alta frecuencia,

P_{jk} = duración de la pausa tras el k-ésimo pulso individual en el j-ésimo tren de pulsos de alta frecuencia,
 Z_{jk} = vector que determina las propiedades $Z_{jk} = (Z_{jk}^{(1)}, Z_{jk}^{(2)}, \dots, Z_{jk}^{(m)})$ del k-ésimo pulso individual en el j-ésimo tren de pulsos de alta frecuencia.

5 En el caso más general, Z_{jk} es el patrón temporal del k-ésimo pulso individual en el j-ésimo tren de pulsos de alta frecuencia. A este respecto se determina la longitud del vector por la tasa de muestreo.

Preferentemente se limita el inventario de formas posibles de pulsos individuales, de modo que puede caracterizarse de manera unívoca la forma con claramente pocos parámetros, lo que conduce a un control más sencillo.

10 Si se usan por ejemplo sólo pulsos individuales bifásicos, rectangulares, entonces Z_{jk} está constituido por sólo seis componentes:

1. Inicio del pulso individual, por ejemplo $Z_{jk}^{(1)} = 0 \mu s$
- 15 2. Final del pulso individual, por ejemplo $Z_{jk}^{(2)} = 500 \mu s$
3. Las informaciones binarias codifican si la primera fase del pulso individual es catódica, la segunda anódica ($Z_{jk}^{(3)} = 1$) o la primera fase del pulso individual es anódica y la segunda fase catódica ($Z_{jk}^{(3)} = 0$),
4. Duración de la primera fase (por ejemplo $Z_{jk}^{(4)} = 100 \mu s$)
5. Amplitud de la primera fase (por ejemplo $Z_{jk}^{(5)} = 4 V$),
- 20 6. Amplitud de la segunda fase (por ejemplo $Z_{jk}^{(6)} = 1 V$).

De acuerdo con la invención se aplican las sucesiones de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia cortos a través al menos de dos puntos de contacto 14 que se encuentran sobre al menos un electrodo 2.

25 De acuerdo con el estado de la técnica, tal como se describe en el documento WO 2004/093981 A1, puede realizarse la aplicación de los trenes de pulsos de alta frecuencia cortos a través de n electrodos o puntos de contacto 14 con un desplazamiento temporal de los trenes de pulsos de alta frecuencia individuales de esencialmente T/n, siendo T el periodo de la sucesión de baja frecuencia de los trenes de pulsos de alta frecuencia. La desviación de T/n puede ascender a este respecto a $\pm 0,25 T$ y más, hasta $\pm 0,75 T$, sin que se pierda la acción de acuerdo con la invención.

30 Por ejemplo, con 2, 3, 4, 5 ó 6 electrodos 2 o puntos de contacto 14 se aplican los respectivos trenes de pulsos de alta frecuencia con un desplazamiento temporal de T/2, T/3, T/4, T/5 o T/6.

35 Por ejemplo, en el caso de tres electrodos 2 con respectivamente un punto de contacto 14 o puntos de contacto 14 se aplica en primer lugar para el tiempo $t = 0 s$ un tren de pulsos de alta frecuencia a través del electrodo número uno o punto de contacto 14 (n.º 1), para el tiempo $t = T/3$ se suministra un tren de pulsos de alta frecuencia a través del electrodo número dos o punto de contacto 14 (n.º 2) y para el tiempo $t = 2T/3$ finalmente se aplica un tren de pulsos de alta frecuencia a través del electrodo número tres o punto de contacto 14 (n.º 3). Para el accionamiento de los electrodos individuales o de los puntos de contacto 14 puede usarse sin embargo también cualquier otra sucesión posible. Es decir en lugar de la sucesión seleccionada a modo de ejemplo 1-2-3 serían también 1-3-2, 2-1-3, 2-3-1, 3-1-2 y 3-2-1 posibles sucesiones.

45 Si en caso de n trenes de pulsos de alta frecuencia que se aplican secuencialmente se aplica un par de trenes de pulsos de alta frecuencia con un desplazamiento temporal de aproximadamente medio periodo, entonces puede realizarse alternativamente lo siguiente:

1. El tren de pulsos de alta frecuencia aplicado en primer lugar se aplica de manera no modificada. El tren de pulsos de alta frecuencia retrasado esencialmente medio periodo se aplica sin retraso temporal pero con la inversión de la polaridad.

2. El tren de pulsos de alta frecuencia posterior se aplica de manera no modificada. El tren de pulsos de alta frecuencia anterior se aplica con un retraso temporal de aproximadamente medio periodo esencialmente pero con inversión de la polaridad.

55 De acuerdo con la invención, por la población objetivo se entiende la población de células nerviosas estimulada directamente mediante un electrodo implantado.

60 Una población objetivo se estimula directamente mediante un electrodo implantado en la misma o alrededor de la misma.

La población de células nerviosas que es sincrónicamente activa de manera anómala se designa como zona que va a desincronizarse o como población de células nerviosas que va a desincronizarse o como poblaciones de neuronas que va desincronizarse. Esto último no está fijado a límites anatómicos. Más bien puede entenderse por esto también al menos un componente, constituido por el grupo
 - al menos una parte de al menos una zona anatómica,

- al menos una zona anatómica completa.

La zona que va a desincronizarse puede estimularse o bien directamente o bien indirectamente.

5 Estimulación directa a través de un electrodo de estimulación 2: en este caso se encuentra el electrodo de estimulación 2 en la zona que va a desincronizarse. Este electrodo 2 influye a este respecto en la población objetivo que se encuentra en la zona que va a desincronizarse.

10 Estimulación indirecta a través de un electrodo de estimulación 2:

10 En este caso no se estimula directamente la zona que va a desincronizarse por medio del electrodo 2. Más bien se estimula, a través del electrodo de estimulación 2, una población objetivo o un haz de fibras que está unido de manera estrecha funcionalmente con la zona que va a desincronizarse. Según esto se transmite el efecto de estimulación sobre la zona que va a desincronizarse preferentemente a través de conexiones anatómicas. Para la estimulación indirecta debe introducirse como término mayor para la población objetivo y haz de fibras el término zona objetivo. Por el término zona objetivo debe entenderse a continuación la población de neuronas unida estrechamente de manera funcional con la zona que va a desincronizarse y el haz de fibras conectivo.

20 La duración entre el inicio de la aplicación de estímulos a través del j-ésimo electrodo 2 o punto de contacto 14 y el primer máximo de la respuesta al estímulo o de la magnitud de la respuesta al estímulo, $\tau_j^{(k)}$, se determina para cada aplicación de estímulo individual. En $\tau_j^{(k)}$, el índice j representa el j-ésimo electrodo 2 o punto de contacto 14, mientras que el índice k representa el k-ésimo estímulo aplicado. A partir de esto se determina entonces para cada electrodo de estimulación 2 o punto de contacto 14, a través del cual se estimula indirectamente, de manera separada la duración promedio entre el inicio del estímulo y la respuesta al estímulo según la siguiente fórmula 1:

$$\bar{\tau}_j = \frac{1}{L_j} \sum_{k=1}^{L_j} \tau_j^{(k)} .$$

Fórmula 1

30 Según esto, L_j es el número de estímulos aplicados a través del j-ésimo electrodo de estimulación 2 o punto de contacto 14. L_j , sin embargo, no ha de ser igual para todos los electrodos de estimulación 2 o puntos de contacto 14 a través de los cuales se estimula indirectamente.

35 Para la estimulación desincronizada se tiene en cuenta el tiempo de conducción determinado de esta manera $\bar{\tau}_j$ de la siguiente manera:

35 Si en caso de estimulación directa de la población de neuronas que va a desincronizarse con respecto al tiempo t se aplicara un estímulo a través del j-ésimo electrodo de estimulación 2 o punto de contacto 14, entonces en caso de estimulación indirecta, es decir en caso de una estimulación que no se realiza directamente en la población de neuronas que va a desincronizarse, sino en un haz de fibras unido con la misma y/o una población de neuronas unida con la misma, se suministra el estímulo con respecto al tiempo t- $\bar{\tau}_j$ a través del j-ésimo electrodo de estimulación 2 o punto de contacto 14.

45 En una forma de realización especialmente preferente, dentro de una sucesión de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia suministrada a través de varios electrodos 2 o puntos de contacto 14 se varía la sucesión de la aplicación de estímulos a través de los distintos electrodos / puntos de contacto 14 de manera determinística y/o estocástica y/o de manera combinada determinística-estocástica.

La estructura de una sucesión de baja frecuencia de secuencias:

50 La sucesión de los trenes de pulsos de alta frecuencia individuales aplicados a través de n electrodos 2 o puntos de contacto 14 de manera temporalmente retardada se designa como secuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia.

Accionamiento temporal de las secuencias:

55 El dispositivo de acuerdo con la invención puede controlar los momentos de secuencias consecutivas de modo que éstos se apliquen de manera estrictamente periódica. En este caso se trata de una sucesión de baja frecuencia de secuencias. Si, a este respecto, al menos dos de estas secuencias indican una sucesión distinta del accionamiento de electrodos, entonces no todas las sucesiones de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia suministradas a través de los n electrodos 2 o puntos de contacto 14 pueden presentar el mismo periodo que la sucesión de baja frecuencia de las secuencias.

Las distancias temporales entre secuencias consecutivas pueden seleccionarse de manera determinística y/o estocástica y/o de manera combinada determinística-estocástica.

5 Selección de los m electrodos de en total n electrodos o puntos de contacto, a través de los cuales se estimula en una secuencia determinada; $m = n$:

De acuerdo con la invención se accionan en una secuencia sólo $m \geq 2$ de los en total n ($m \leq n$) electrodos 2 o puntos de contacto 14 con un retraso temporal de T/m .

10 Como configuración de una secuencia se entiende (i) la selección de los $m = 2$ electrodos 2 o puntos de contacto 14 de en total n ($m \leq n$) electrodos o puntos de contacto 14 y (ii) su sucesión en el accionamiento. Por ejemplo la configuración de una secuencia con en total $n=4$ electrodos 2 o puntos de contacto 14 puede ser 2-3-1, es decir se accionan sólo los electrodos 2 o puntos de contacto 14 1, 2 y 3 y concretamente en la sucesión 2-3-1.

15 La configuración dentro de una sucesión de secuencias puede variarse de manera determinística y/o estocástica y/o de manera combinada determinística-estocástica.

20 En total, dentro de una sucesión de secuencias pueden variarse de manera determinística y/o estocástica y/o de manera combinada determinística-estocástica sus configuraciones, las distancias temporales entre secuencias consecutivas y los patrones de los trenes de pulsos de alta frecuencia usados en las respectivas secuencias adaptados uno a otro.

Por consiguiente, la estructura de las secuencias aplicadas es de la forma

25 $S_1 P_1 S_2 P_2 S_3 P_3 \dots S_k P_k$.

S_j designa el número y el tipo incluyendo la configuración y el patrón de los trenes de pulsos de AF usados de las secuencias usadas en la j -ésima sucesión de secuencias. P_j designa la duración de la siguiente pausa.

30 En una forma de realización posible, pero no preferente del dispositivo de acuerdo con la invención se determina la sucesión

$S_1 P_1 S_2 P_2 S_3 P_3 \dots S_k P_k$

35 sin control a demanda, es decir sin respuesta de manera estocástica y/o determinística y o de manera combinada determinística-estocástica. En el caso más sencillo, en caso de $S_1 P_1 S_2 P_2 \dots$ se trata de una sucesión estrictamente periódica $S_1 P_1 S_1 P_1 \dots$

40 En una forma de realización preferente, el dispositivo de acuerdo con la invención presenta un control a demanda. Para ello se mide la actividad neuronal a través de al menos uno de los electrodos de estimulación y/o al menos un electrodo 2 o punto de contacto 14 adicional (detector 3), por medio de procedimientos de análisis de datos de una variable y/o de dos variables y/o de múltiples variables.

45 Dependiendo de los resultados conseguidos con ello se modifica la sucesión $S_1 P_1 S_2 P_2 \dots$ de manera que se consiga una desincronización lo más eficaz posible con a ser posible poca corriente de estimulación.

Según esto existen varias posibilidades:

50 (i) Sincronización controlada a demanda:

Las sucesiones de secuencias S_1, S_2, S_3 , etc. no se regulan, es decir no se modifican dependiendo de la señal de respuesta y/o de las señales de respuesta. Se regula preferentemente de manera exclusiva la duración de las pausas P_1, P_2, P_3, \dots etc. de manera controlada a demanda, es decir cuando se detecta siempre un valor umbral de la característica patológica, se finaliza la pausa P_k y se aplica la sucesión de secuencias posterior S_{k+1} .

55 En el caso más sencillo se aplica siempre la misma sucesión de secuencias S_1 de manera controlada a demanda con distintas pausas:

60 $S_1 P_1 S_1 P_2 S_1 P_3 S_1 P_4 \dots$

(ii) Variación controlada a demanda de la sucesión de secuencias S_1, S_2, S_3 etc. sin regulación de las pausas P_1, P_2, P_3 etc.:

65 Durante las pausas P_1, P_2, P_3 etc. se mide la expresión de la característica patológica. Dependiendo de esto se regula la sucesión de secuencias respectivamente siguiente S_k o se regulan las sucesiones de secuencias respectivamente siguientes $S_k, S_{k+1}, S_{k+2}, \dots, S_{k+q}$, siendo q un número entero positivo.

En una forma de realización sencilla se mide la expresión de la característica patológica durante respectivamente pausas constantes y dependiendo de esto se regula la amplitud de los trenes de pulsos de alta frecuencia de la sucesión de secuencias posterior S_k .

5 Si X_{k-1} es la variable que describe la expresión de la característica patológica durante la pausa P_{k-1} , entonces en una forma de realización sencilla puede regularse por ejemplo la amplitud A_k de todos los trenes de pulsos de alta frecuencia de la sucesión de secuencias S_k dependiendo de X_{k-1} .

En esta solicitud se entiende por el término " A_k se regula dependiendo de X_{k-1} " lo siguiente.

10 A_k se regula con procedimientos de la técnica de regulación que son conocidos por el experto, dependiendo de X_{k-1} . Por ejemplo, A_k se determina de acuerdo con $A_k = F(X_{k-1})$, siendo F una función que es lineal a trozos o no es lineal y A_k en cada caso está limitada hacia arriba es decir hacia valores máximos de por ejemplo 5 V para impedir una estimulación demasiado intensa.

15 En esta forma de realización a modo de ejemplo resulta la sucesión

$$S_1 P_1 S_2 P_1 S_3 P_1 S_4 P_1 \dots ,$$

20 introduciéndose entre las sucesiones de secuencias $S_1, S_2, S_3 \dots$ etc. respectivamente la misma pausa P_1 . Las sucesiones de secuencias $S_1, S_2, S_3 \dots$ se diferencian sólo con respecto a la amplitud A_k de sus trenes de pulsos de alta frecuencia.

25 En otra forma de realización sencilla alternativa se realiza el control a demanda de las sucesiones de secuencias S_1, S_2, S_3 etc. de modo que no se regula la amplitud de los trenes de pulsos de alta frecuencia de la sucesión de secuencias S_1, S_2, S_3 etc. sino la longitud de las sucesiones de secuencias S_1, S_2, S_3 etc. dependiendo de la expresión de la característica patológica X_k . Por ejemplo puede proporcionarse en una forma de realización sencilla una "sucesión de secuencias de patrón" S_M que está constituida por una sucesión de secuencias Seq_1, Seq_2 etc. con pausas introducidas en medio Pa_1, Pa_2 etc. y concretamente de la forma

30
$$S_M = Seq_1, Pa_1, Seq_2, Pa_2, Seq_3, Pa_3 \dots \text{etc.}$$

Dependiendo de la expresión de la característica patológica X_k se regula la longitud L de S_M , significando S_M de longitud L :

35
$$S_M = Seq_1, Pa_1, Seq_2, Pa_2, Seq_3, Pa_3, Seq_L.$$

En el caso más sencillo, las secuencias Seq_1, Seq_2 , etc. son idénticas, de modo que S_M de longitud L es una sucesión temporalmente equidistante de L secuencias individuales Seq_1 .

40 (iii) Regulación combinada, es decir variación controlada a demanda de las pausas P_1, P_2 , etc. y variación controlada a demanda de la sucesión de secuencias S_1, S_2 etc.:

45 En una forma de realización sencilla del dispositivo de acuerdo con la invención se regula por ejemplo la longitud l_k de los trenes de pulsos de alta frecuencia en la sucesión de secuencias S_k dependiendo de la expresión de la característica patológica X_{k-1} durante la pausa P_{k-1} .

50 Para poder aplicar las sucesiones de secuencias S_1, S_2 etc. en una forma de realización a modo de ejemplo con desplazamientos estrictamente periódicos (es decir puntos finales de la estimulación), lo que es ventajoso para una desincronización rápida, deberían variarse las longitudes de las pausas P_1, P_2 , etc. correspondientemente de manera compensatoria. Los trenes de pulsos de alta frecuencia largos en S_k conducen a un alargamiento de la sucesión de secuencias S_k . Para que el desplazamiento de S_k pueda realizarse al final del último tren de pulsos de alta frecuencia de S_k , de acuerdo con una estricta periodicidad, la pausa anterior P_{k-1} ha de acortarse correspondientemente. Por tanto resulta la siguiente sucesión: $S_1, P_1, S_2, P_2, S_3, P_3, \dots$, diferenciándose las S_1, S_2 etc. únicamente con respecto a la longitud de sus trenes de pulsos de alta frecuencia y seleccionándose P_{k-1} respectivamente de modo que el desplazamiento (es decir el momento del final), o menos preferentemente, el comienzo (es decir el momento del inicio) de S_k se realice de manera estrictamente periódica.

60 En otra forma de realización del dispositivo de acuerdo con la invención puede variarse además de la longitud de los trenes de pulsos de alta frecuencia adicionalmente aún la longitud de las pausas P_1, P_2 etc.

En una forma de realización a modo de ejemplo del dispositivo de acuerdo con la invención, la regulación mencionada anteriormente de la longitud l_k de los trenes de pulsos de alta frecuencia de la sucesión de secuencias S_k se complementa debido a que con el descenso del valor X_{k-1} por debajo de un determinado valor umbral X_{\min} de la característica patológica durante la pausa P_{k-1} se alarga la pausa P_{k-1} .

65

El alargamiento de la fase P_{k-1} puede realizarse por ejemplo de manera cuantificada. Es decir, P_{k-1} se alarga en un periodo T que corresponde habitualmente al periodo de la actividad patológica neuronal o a un múltiplo de números enteros pequeño del mismo. Si tras el alargamiento de P_{k-1} , el valor X_{k-1} queda por debajo adicionalmente de X_{\min} , entonces se alarga P_{k-1} otra vez en T etcétera, hasta que finalmente X_{k-1} sobrepasa X_{\min} . Entonces se regula la longitud de los trenes de pulsos de alta frecuencia en S_k dependiendo de X_{k-1} tal como se ha descrito anteriormente.

Para el control a demanda descrito anteriormente, el dispositivo de acuerdo con la invención dispone preferentemente de medios que determinan la expresión de la característica patológica. Para ello se mide mediante el detector 3 la señal de respuesta que representa la actividad de la población de neuronas que va desincronizarse. Esta señal de respuesta se transmite a la unidad 4 para el procesamiento de señales y/o regulación que actúa como medio para la identificación de una característica patológica. Tan pronto como la unidad 4 para el procesamiento de señales y/o regulación identifique en la señal de respuesta una característica patológica se aplica un estímulo. Por una característica patológica ha de entenderse por ejemplo las siguientes propiedades de la señal de respuesta:

a) La amplitud de la señal de respuesta sobrepasa un valor umbral. El dispositivo de acuerdo con la invención está dotado, por tanto, en una forma de realización preferente de medios para la identificación de un valor umbral de la señal de respuesta. En este caso se compara preferentemente la propia señal de respuesta o su magnitud o su amplitud con el valor umbral. El medio para la identificación del valor umbral puede estar programado en esta forma de realización de modo que compare por ejemplo la propia señal de respuesta y/o su magnitud y/ o su amplitud con el valor umbral. La determinación de la amplitud se realiza o bien en una versión sencilla por medio de la determinación de la magnitud de la señal, o bien con filtración de paso de banda y transformación de Hilbert posterior o análisis de Wavelet. La unidad 4 para el procesamiento de señales y/o regulación está programada en este caso de modo que pueda realizar una determinación de la magnitud de la señal y/o una filtración de paso de banda con transformación de Hilbert y/o un análisis de Wavelet. La señal de respuesta o su magnitud se usa de manera especialmente preferente, dado que el cálculo de la amplitud significa un trabajo de cálculo claramente más alto, y la precisión de este cálculo depende de la elección correcta de parámetros algorítmicos. Además, la determinación de la amplitud no puede realizarse sobre un valor de medición individual de la señal de respuesta, sino que debe realizarse en un intervalo de tiempo suficientemente grande, conocido por el experto. Mediante esta forma de análisis de la señal de respuesta en un intervalo de tiempo variable, la identificación de la característica patológica está algo retardada.

La forma descrita en a) del análisis de la forma de la señal de respuesta puede usarse cuando se mide la actividad patológica que va a desincronizarse a través del detector 3 exclusivamente o predominantemente.

b) En caso de que se mida a través del detector 3 además de esta actividad adicionalmente aún actividad no específica de la enfermedad, por ejemplo de otras poblaciones de neuronas, ha de añadirse en el análisis de la señal de respuesta otra etapa algorítmica. Dado que la actividad específica de la enfermedad habitualmente aparece en un intervalo de frecuencia que es distinto del intervalo de frecuencia de la actividad patológicamente no específica, es suficiente para ello realizar preferentemente una estimación de la actividad en el intervalo de frecuencia específico de la enfermedad. La frecuencia de la actividad específica de la enfermedad se realiza por ejemplo mediante una determinación de la diferencia temporal de puntos de disparo consecutivos. Los puntos de disparo son puntos característicos tales como máximos, mínimos, puntos de inflexión y puntos cero. Preferentemente se realiza este análisis en un intervalo temporal variable, formándose el valor medio por varias diferencias temporales, de manera que aumenta la estabilidad de la estimación de la frecuencia. Como alternativa puede determinarse la estimación de la frecuencia también con los procedimientos de estimación espectrales conocidos por el experto y otros estimadores de frecuencia. Para ello el dispositivo de acuerdo con la invención dispone en una forma de realización especial de medios para la estimación de la actividad en el intervalo de frecuencia específico de la enfermedad, tales como procedimientos de estimación espectral, análisis de Wavelet etcétera. Esto se realiza por ejemplo mediante un análisis de frecuencia mediante medios para la realización de un análisis de frecuencia. Puede determinarse por ejemplo la energía espectral en el intervalo de frecuencia específico de la enfermedad en un intervalo variable. Como alternativa, tras la filtración de paso de banda puede determinarse la amplitud en el intervalo de frecuencia específico de la enfermedad mediante la determinación del máximo de la señal pasada por el filtro de paso de banda o mediante determinación del valor promedio de la magnitud de la señal pasada por el filtro de paso de banda o con transformación de Hilbert posterior o por medio de análisis de Wavelet. Para ello, el dispositivo de acuerdo con la invención comprende por ejemplo medios para la filtración de paso de banda de la amplitud y medios para la determinación del máximo de la señal pasada por filtro de paso de banda y/o medios para la determinación del valor promedio de la magnitud de la señal pasada por el filtro de paso de banda y/o medios para la realización de una transformación de Hilbert y/o un análisis de Wavelet.

El dispositivo de acuerdo con la invención puede funcionar con un criterio de valor umbral tal como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo puede modificarse la estimulación dependiendo del valor de una característica patológica. En particular puede suspenderse la estimulación tanto tiempo hasta que la característica patológica sobrepase un valor umbral. La superación del valor umbral señala en esta forma de realización la demanda de una nueva estimulación.

Determinación de la demanda:

Por al menos dos motivos no existe ninguna relación biunívoca entre la expresión de la característica patológica y el valor de los síntomas específicos de la enfermedad. Por un lado, la retirada del detector 3 en la zona en la que se genera la señal de respuesta condiciona la amplitud en el intervalo de frecuencia específico de la enfermedad. Por otro lado, un valor determinado de la característica específica de la enfermedad, es decir el valor de la actividad rítmica en el intervalo de frecuencia específico de la enfermedad, no está unido de manea biunívoca con los síntomas específicos de la enfermedad. Dado que el ritmo específico de la enfermedad tiene efectos sobre redes nerviosas complejas en el cerebro, que normalmente además no obedecen normas dinámicas lineales sencillas, no se aplica ninguna relación biunívoca entre el ritmo específico de la enfermedad y valor de los síntomas. Cuando, por ejemplo, el ritmo específico de la enfermedad no coincide suficientemente con la frecuencia propia predeterminada biomecánicamente de una extremidad, el temblor condicionado por el ritmo específico de la enfermedad es claramente más bajo que cuando el ritmo específico de la enfermedad coincide en resonancia con la frecuencia propia predeterminada biomecánicamente de la extremidad. La actividad medida se encuentra, en caso de una capa del detector 3 que detecta la señal de respuesta, en un intervalo empírico conocido por el experto. El valor de la expresión de la característica específica de la enfermedad de la señal de respuesta medida mediante el detector 3 se designa como umbral, en caso de cuya superación se llega habitualmente a la aparición de síntomas, por ejemplo del temblor. El umbral es un parámetro que debe seleccionarse para la forma de realización de la sincronización controlada a demanda descrita en la sección 4.3. El dispositivo de acuerdo con la invención comprende, por tanto, medios para la identificación de un valor umbral. Con el procedimiento de acuerdo con la invención de la sincronización controlada a demanda se alcanza la ventaja de que la actividad del dispositivo de acuerdo con la invención no depende críticamente de la elección del umbral, sino que con respecto a la elección del umbral se proporciona una gran tolerancia de fallos que se encuentra por ejemplo en un intervalo de hasta el 50% del valor máximo de la característica específica de la enfermedad. La elección del umbral se realiza o bien de manera intraoperatoria o preferentemente en los primeros días tras la operación mediante la medición de la señal de respuesta por medio del detector 3, con determinación de la expresión de la característica específica de la enfermedad y la comparación con la expresión de los síntomas, por ejemplo la intensidad del temblor. En una forma de realización menos preferente de la sincronización controlada a demanda se toma como umbral un valor representativo, por ejemplo el valor promedio, de un colectivo de valores umbrales medidos en pacientes.

De acuerdo con la invención por la población objetivo se entiende la población de células nerviosas estimulada directamente mediante un electrodo implantado.

Una población objetivo se estimula directamente mediante un electrodo implantado en la misma o alrededor de la misma.

La población de células nerviosas que es sincrónicamente activa de manera anómala se designa como la zona que va a desincronizarse o como la población de células nerviosas que va a desincronizarse o como población de neuronas que van a desincronizarse. Esto último no está asociado a límites anatómicos. Más bien puede entenderse por esto también al menos un componente constituido por el grupo

- al menos una parte de al menos una zona anatómica,
- al menos una zona anatómica completa.

La zona que va a desincronizarse puede estimularse o bien directamente o bien indirectamente.

Estimulación directa a través de un electrodo de estimulación 2: en este caso se encuentra el electrodo de estimulación 2 en la zona que va a desincronizarse. Este electrodo 2 influye a este respecto en la población objetivo que se encuentra en la zona que va a desincronizarse.

Estimulación indirecta a través de un electrodo de estimulación 2:

En este caso no se estimula directamente la zona que va a desincronizarse por medio del electrodo 2. Más bien se estimula, a través del electrodo de estimulación 2, una población objetivo o un haz de fibras que está unido de manera estrecha funcionalmente con la zona que va a desincronizarse. Según esto se transmite el efecto de estimulación sobre la zona que va a desincronizarse preferentemente a través de conexiones anatómicas. Para la estimulación indirecta debe introducirse como término mayor para la población objetivo y haz de fibras el término zona objetivo. Por el término zona objetivo debe entenderse a continuación la población de neuronas unida estrechamente de manera funcional con la zona que va a desincronizarse y el haz de fibras conectivo.

En el mecanismo de estimulación de acuerdo con la invención se estimula dentro de un periodo de la actividad oscilatoria en la población de neuronas que va a desincronizarse a través de los electrodos individuales 2 en momentos determinados, habitualmente distintos. Los espacios de tiempo entre estos estímulos individuales se indican como fracciones del periodo de la actividad oscilatoria que va a desincronizarse.

Forma de realización para el caso de que todos los electrodos o puntos de contacto 14 estén colocados en la población de células nerviosas que va a desincronizarse:

5 Los N electrodos o puntos de contacto 14 deben estar dispuestos preferentemente de modo que con cada electrodo o punto de contacto 14 individual pueda estimularse a aproximadamente una N-ésima parte de la población de células nerviosas que van a desincronizarse. Esto puede realizarse con distinto número de electrodos o puntos de contacto 14 y con distinta disposición geométrica de los electrodos o puntos de contacto 14 uno con respecto a otro. Puede seleccionarse, por ejemplo, una disposición discrecional asimétrica. Sin embargo se prefieren disposiciones esencialmente simétricas, dado que en éstas se facilita la distribución funcional condicionada por la estimulación en subpoblaciones con la más baja entrada de corriente. A modo de ejemplo, los puntos finales de los electrodos o los puntos de contacto 14 pueden proyectarse a lo largo de los electrodos, obteniendo esencialmente un cuadrado. Pueden usarse por ejemplo también 6 electrodos o puntos de contacto 14. A este respecto 4 se encuentran dispuestos preferentemente de manera esencialmente cuadrada en un plano, mientras que los otros dos se encuentran de manera esencialmente equidistante perpendicularmente a este plano, formando su línea de unión esencialmente el eje de rotación de los 4 electrodos dispuestos de manera cuadrada. Para la realización de distintas disposiciones geométricas, los electrodos o puntos de contacto 14 pueden presentar al menos parcialmente distintas longitudes.

20 Forma de realización para el caso de que al menos un electrodo 2 o punto de contacto 14 no esté colocado en la población de células nerviosas que va a desincronizarse:

25 En esta forma de estimulación se estimula en al menos una zona objetivo distinta de la zona que va a desincronizarse. Según esto puede realizarse, tal como se ha descrito anteriormente, la estimulación indirecta mediante estimulación de una población de neuronas distinta de la población de células nerviosas que va a desincronizarse y/o mediante estimulación de un haz de fibras unido con la población de células nerviosas que va a desincronizarse. A este respecto puede usarse en una zona objetivo, o en la zona que va a desincronizarse, o bien al menos un electrodo 2 o punto de contacto 14 o bien una disposición descrita anteriormente de múltiples electrodos o múltiples puntos de contacto 14.

30 El mecanismo de acción de las técnicas de estimulación de acuerdo con la invención descritas anteriormente se basa en que a través de la estimulación temporalmente desplazada de partes de la población de neuronas que va a desincronizarse se obtiene únicamente un desplazamiento de fase de las oscilaciones colectivas en las respectivas poblaciones parciales una con respecto a otra. A diferencia del estado de la técnica, es decir en particular de distinta manera que en el procedimiento descrito en la solicitud DE 103 18 071, las técnicas de estimulación de acuerdo con la invención permiten por un lado con mínima intensidad de estímulo y por otro lado en pacientes gravemente afectados establecer por primer vez el desplazamiento de fase entre las oscilaciones colectivas en las respectivas poblaciones parciales. La interacción anómala entre las neuronas de la población objetivo conduce entonces a que como reacción al desplazamiento de fase entre las poblaciones parciales, toda la población objetivo pasa temporalmente por un estado desincronizado. Esta desincronización temporal que aparece mediante las interacciones anómalas entre las neuronas afectadas como consecuencia del efecto de estímulo dirigido de acuerdo con la invención es el principio de acción del dispositivo de acuerdo con la invención. Una aplicación repetitiva de estímulos conduce a una desincronización repetitiva, de modo que mediante la regulación de acuerdo con la invención y descrita anteriormente se mantiene un estado de desincronización acentuada en la población objetivo.

45 Ya de manera intraoperatoria puede comprobarse el éxito de la estimulación en la introducción de los electrodos profundos. Mediante esto puede mejorarse claramente el encuentro del punto objetivo adecuado. Para los procedimientos controlados a demanda anteriores se requiere una calibración que dura por electrodo más de 30 minutos. Esto no puede realizarse de manera intraoperatoria y no puede exigirse a los pacientes (no anestesiados). Los nuevos procedimientos de estimulación pueden usarse también en enfermedades neurológicas o psiquiátricas, en las que los ritmos patológicos presentan frecuencias que fluctúan mucho. En particular pueden desincronizarse con los nuevos procedimientos también ritmos intermitentes (es decir que aparecen brevemente). De esto resulta que los nuevos procedimientos de estimulación pueden usarse en ampliamente más enfermedades, sobre todo también en las epilepsias.

55 Con el dispositivo de acuerdo con la invención pueden tratarse con el nuevo procedimiento de estimulación las siguiente enfermedades o síntomas mediante desincronización de zonas del cerebro adecuadas.

60 En todas las enfermedades neurológicas y psiquiátricas en las que una sincronización neuronal patológica desempeña un papel relevante para la expresión de los síntomas específicos de la enfermedad, por ejemplo: enfermedad de Parkinson, temblor esencial, distonía, enfermedades obsesivas-compulsivas, temblor en esclerosis múltiple, temblor como consecuencia de una apoplejía u otro daño tisular por ejemplo tumoral, por ejemplo en la zona del tálamo y/o de los ganglios basales, coreoatetosis y epilepsia, no debiendo ser limitativa la lista.

65 En el procedimiento convencional usado en este momento, la estimulación duradera de alta frecuencia, se usan a modo de ejemplo las siguientes zonas objetivo:

En caso de la enfermedad de Parkinson el núcleo subtalámico o el globo pálido interno o en caso de la enfermedad de Parkinson temblor-dominante el tálamo, por ejemplo el núcleo ventral intermedio del tálamo.

En caso de temblor esencial el tálamo, por ejemplo el núcleo ventral intermedio del tálamo.

En caso de distonía y coreoatetosis el globo pálido interno.

5 En caso de epilepsia el núcleo subtalámico, el hipocampo, la sustancia negra, el cerebelo, zonas nucleares del tálamo, por ejemplo el núcleo ventral intermedio del tálamo, los núcleos anteriores del tálamo, el núcleo centromediano del tálamo o el núcleo caudado. En caso de temblor como consecuencia de esclerosis múltiple el núcleo ventral intermedio del tálamo.

10 En caso de enfermedades obsesivas-compulsivas la cápsula interna o el núcleo accumbens.

15 Con el dispositivo de acuerdo con la invención pueden seleccionarse por ejemplo las zonas objetivo mencionadas anteriormente para las respectivas enfermedades. Ya que con el dispositivo de acuerdo con la invención o bien no es necesaria una calibración o bien puede realizarse la calibración muy rápidamente, resulta la posibilidad de someter a prueba zonas objetivo alternativas en el contexto de la implantación de electrodos, en las que puede desarrollarse aún mejor la acción desincronizante del dispositivo de acuerdo con la invención.

20 La invención comprende igualmente un control que controla el modo de funcionamiento indicado del dispositivo de acuerdo con la invención así como el uso del dispositivo y el control para el tratamiento de enfermedades enfermedad de Parkinson, temblor esencial, distonía, enfermedades obsesivas-compulsivas, coreoatetosis, temblor en esclerosis múltiple, temblor como consecuencia de una apoplejía u otro daño tisular por ejemplo tumoral, por ejemplo en la zona del tálamo y/o de los ganglios basales, epilepsia y trastornos funcionales tras apoplejía.

25 En caso de los trastornos funcionales tras apoplejía se estimula la zona de función trastornada, que rodea el foco de apoplejía.

30 El dispositivo de acuerdo con la invención puede usarse tanto como implante para la terapia permanente de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas mencionadas anteriormente como para el diagnóstico del punto objetivo intraoperatorio, es decir el encuentro intraoperatorio del punto objetivo óptimo para la implantación de electrodos.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo que comprende:

- 5 - al menos un electrodo (2) y/o al menos una pastilla para la estimulación de neuronas cerebrales que presentan una actividad oscilatoria patológica con una duración de periodo T;
 - n puntos de contacto (14) que están distribuidos sobre el al menos un electrodo (2) y/o sobre la al menos una pastilla, que emiten señales eléctricas de estimulación al cerebro; y
10 - un control (4) que acciona los puntos de contacto (14) de modo que emiten secuencias de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia al cerebro,

caracterizado por que

- 15 - el control (4) acciona los puntos de contacto (14) de manera que aplican una sucesión de baja frecuencia de secuencias de trenes de pulsos de alta frecuencia al cerebro,
 - para cada secuencia se seleccionan m puntos de contacto (14) de los n puntos de contacto (14) por medio de los que se estimula en la secuencia respectiva, y la sucesión en la que se aplican los trenes de pulsos de alta frecuencia por medio de los m puntos de contacto seleccionados (14), valiendo $m \geq 2$ y $m < n$,
20 - dentro de una secuencia determinada, el desplazamiento temporal entre dos trenes de pulsos de alta frecuencia consecutivos y aplicados por medio de puntos de contacto distintos de los m puntos de contacto seleccionados (14) asciende a T/m , y
 - dentro de la sucesión de las secuencias se varían los m puntos de contacto (14) y la sucesión en la que se aplican los trenes de pulsos de alta frecuencia por medio de los m puntos de contacto seleccionados (14) de manera determinística y/o estocástica y/o de manera combinada determinística-estocástica.

25 2. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las distancias temporales entre secuencias consecutivas se varían de manera determinística y/o estocástica y/o de manera combinada determinística-estocástica.

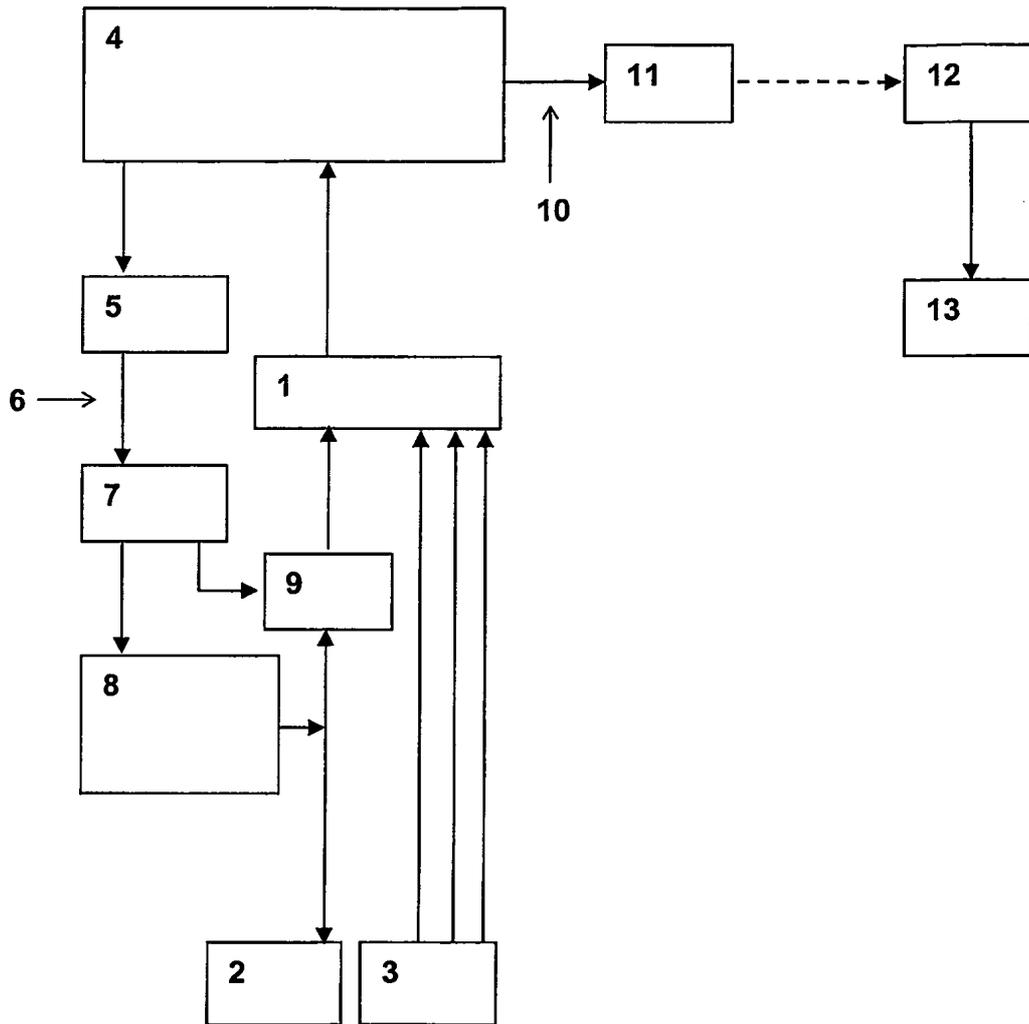


Fig.1

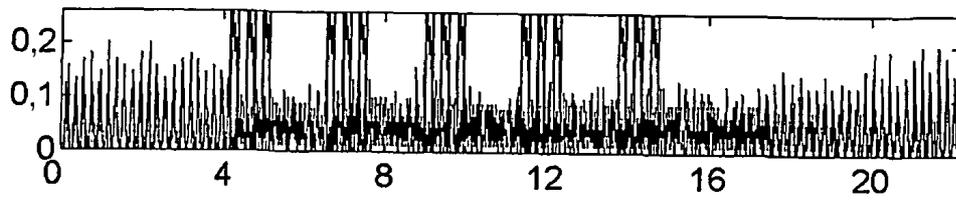


Fig. 2a

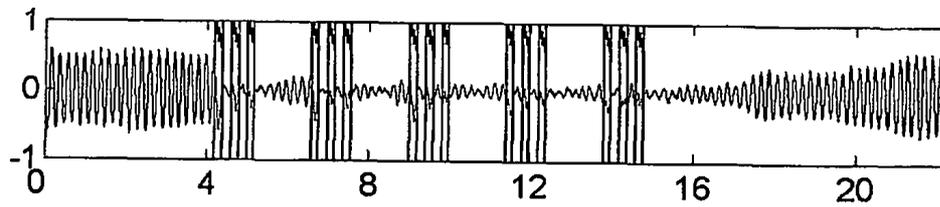


Fig. 2b

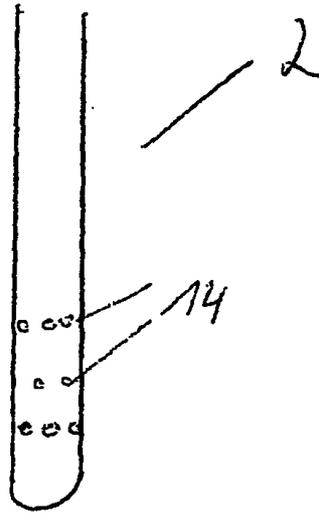


Fig:3