

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 186**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/32 (2006.01)

A61N 1/08 (2006.01)

A61N 1/05 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2008** **E 08844104 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013** **EP 2211987**

54 Título: **Dispositivo para la estimulación de redes neuronales**

30 Prioridad:

30.10.2007 DE 102007051848

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

02.12.2013

73 Titular/es:

**FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH (100.0%)
WILHELM-JOHNEN-STRASSE
52425 JÜLICH, DE**

72 Inventor/es:

**TASS, PETER y
HAUPTMANN, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 432 186 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 redes neuronales

5 La solicitud se refiere a un dispositivo para la estimulación de redes neuronales y un procedimiento que no es parte de la invención. En particular, la invención se refiere a un dispositivo para la restauración de la actividad de generadores de ritmos.

10 Los generadores de ritmos (en inglés: central pattern generator; CPG) son un elemento funcional importante del sistema nervioso central y responsables, por ejemplo, del control e iniciación de movimientos. Están alojados, por ejemplo, en la médula espinal y en el tronco cerebral. Los generadores de ritmos son redes neuronales que de manera endógena, es decir sin estimulación externa, generan patrones que se repiten rítmicamente mediante el "disparo" de las neuronas envueltas. Como "disparo" de una neurona se designa la generación de un corto pulso eléctrico mediante el cual se transmiten señales a las neuronas en conexión con la neurona disparadora.

15 Un generador de ritmos se compone de una pluralidad de redes neuronales, siendo las neuronas dentro de cada red neuronal sincronizadamente activas, es decir que disparan de manera sincronizada. La actividad de las redes neuronales entre sí se encuentra desplazada en el tiempo. Las disfunciones de la actividad de generadores de ritmos pueden llevar, por ejemplo a desórdenes motrices importantes.

20 Los documentos US 2003/0028072 A1 y US 2006/0224191 A1 dan a conocer, en cada caso, dispositivos con unidades de medición para el registro de señales de medición de neuronas, unidades generadoras para la generación de señales de estimulación eléctricas en función de las señales de medición y unidades de estimulación para la estimulación de redes neuronales mediante las señales de estimulación. En el documento US 2006/0224191 A1, las señales de estimulación están configuradas, además, como trenes de pulsos modulados mediante una señal de modulación generada a partir de las señales de medición.

25 Con estos antecedentes, la invención es definida de acuerdo al dispositivo indicado en la reivindicación 1. Perfeccionamientos y configuraciones ventajosas de la invención se indican en las reivindicaciones secundarias.

30 De acuerdo con una configuración, el dispositivo comprende al menos una unidad de medición, una unidad generadora y una pluralidad de unidades de estimulación acopladas a la unidad generadora. Mediante la unidad de medición se registran señales de medición de neuronas. La unidad generadora se usa para la generación de señales eléctricas de estimulación que se transmiten a las unidades de estimulación. En este caso, las señales de estimulación se generan en función de las señales de medición. Las unidades de estimulación estimulan, en cada caso, diferentes redes neuronales mediante las señales de estimulación. Además, en cada caso, las unidades de estimulación aplican las señales de estimulación desplazadas en tiempo, por ejemplo cada una de las unidades de estimulación comienza con la estimulación en un momento diferente. Mediante la estimulación desplazada en el tiempo se induce una actividad desplazada en el tiempo en las redes neuronales estimuladas.

35 De acuerdo con otra configuración del dispositivo, las señales de estimulación también se pueden aplicar con diferente polaridad, sin o con un desplazamiento temporal.

40 El dispositivo puede ser usado para la restauración de la actividad de generadores de ritmos. Además, el dispositivo puede ser usado para el tratamiento después de un ataque de apoplejía, en la enfermedad "gait-ignition-disorder" o en el caso de otra disfunción motriz. A continuación, la invención se explica en detalle, a modo de ejemplo, mediante los dibujos. En los mismos muestran:

45 La figura 1, una ilustración esquemática de un dispositivo 100 de acuerdo con un ejemplo de realización;

la figura 2, una ilustración esquemática de un electrodo de estimulación y medición 200;

50 la figura 3, una ilustración esquemática de secuencias de señales de estimulación 300 aplicadas mediante una pluralidad de unidades de estimulación;

la figura 4, una ilustración esquemática de una secuencia de trenes de pulsos 300 aplicada mediante una unidad de estimulación;

55 la figura 5, una ilustración esquemática de secuencias de trenes de pulsos 300 aplicadas mediante una pluralidad de unidades de estimulación;

la figura 6, una ilustración esquemática de un tren de pulsos 300;

60 la figura 7, una ilustración esquemática de señales de estimulación 700 y 701 aplicadas mediante una pluralidad de

unidades de estimulación y generadas a partir de señales de medición;

la figura 8, una ilustración esquemática de señales de medición 800 registradas mediante una unidad de medición;

5 la figura 9, una ilustración esquemática de señales de estimulación 900 aplicadas mediante una pluralidad de unidades de estimulación y obtenidas a partir de señales de medición; y

la figura 10, una ilustración esquemática de un dispositivo 1000 de acuerdo con otro ejemplo de realización.

10 En la figura 1 se muestra esquemáticamente un dispositivos 100. El dispositivo 100 incluye una unidad generadora 10 y una pluralidad de unidades de estimulación 11, 12, 13 y 14 que se encuentran conectadas a la unidad generadora 10. En el presente ejemplo de realización existen cuatro unidades de estimulación, sin embargo también puede haber previstos dos, tres, cinco, seis o más unidades de estimulación.

15 Cada una de las unidades de estimulación 11 a 14 está emplazada en el cerebro o en la zona de la médula espinal de una persona o un animal de tal manera que la unidad de estimulación respectiva estimula una red neuronal 21, 22, 23 o 24, es decir que cada unidad de estimulación 11 a 14 está asignada a una de las redes neuronales 21 a 24. Las redes neuronales 21 a 24 pueden ser parte de un generador de ritmos central.

20 Durante la operación del dispositivo 100, la unidad de generación 10 genera señales de estimulación que alimentan las unidades de estimulación 11 a 14 y son utilizadas por las unidades de estimulación 11 a 14 para la estimulación de las redes neuronales 21 a 24. En este caso, las señales de estimulación aplicadas por diferentes unidades de estimulación 11 a 14 están, en cada caso, desplazadas en tiempo.

25 Mediante la neuroestimulación realizada con la ayuda del dispositivo 100 es posible inducir una actividad rítmica a cada una de las redes neuronales 21 a 24, estando las actividades rítmicas de diferentes redes neuronales 21 a 24, o bien sus fases, desplazadas entre sí en tiempo. La actividad rítmica desplazada en tiempo de las redes neuronales 21 a 24 corresponde, aproximadamente, a la actividad sana normal de generadores de ritmos centrales. En este caso, las neuronas dentro de una red neuronal presentan la misma actividad, es decir que las neuronas que pertenecen a una misma red neuronal disparan de manera sincronizada. En una selección apropiada de puntos de estimulación, la estimulación mediante el dispositivo 100 puede ser usada para contrarrestar la reducción anormal de tal actividad rítmica. Ello conduce a una reducción de los síntomas patológicos.

30 Una reducción anormal de la actividad rítmica de generadores de ritmos puede ser observada, por ejemplo, después de un ataque de apoplejía o en la enfermedad "Gait-Ignition-Disorder" o también en la enfermedad de Parkinson. El dispositivo 100 puede ser aplicado para el tratamiento de las enfermedades de este tipo.

35 La estimulación mediante el dispositivo 100 puede, por ejemplo, provocar que las redes neuronales 21 a 24 asuman el ritmo y el desplazamiento temporal que les fue impuesto mediante la estimulación, es decir que las señales de estimulación imponen a las redes neuronales estimuladas el ritmo y el desplazamiento temporal. El ritmo y el desplazamiento temporal son impuestos a las redes neuronales estimuladas mediante las señales de estimulación. En el caso de pacientes con generadores de ritmos centrales disfuncionales, debido a la estimulación se puede producir una estabilización duradera o, incluso, permanente del modo de funcionamiento sano de las redes neuronales.

40 En el ser humano, los generadores de ritmos se encuentran, por ejemplo, en la zona de la médula espinal. Además de ellos, también en otros puntos del sistema nervioso central, por ejemplo dentro del cerebro, se encuentran estructuras neuronales responsables de la generación de actividad rítmica. Por ejemplo, en la médula espinal se encuentran poblaciones de las denominadas interneuronas que actúan como generadores de actividad motriz coordinada. Por ejemplo, una estructura de generación de ritmos de este tipo puede ser realizada mediante una estimulación epidural en la superficie dorsal de la médula espinal en la zona de la columna lumbar. En pacientes con trauma de la columna vertebral, la restauración en dicha zona de la actividad rítmica por medio de una estimulación de los generadores de ritmos puede conducir a una inicialización y realización motriz mediante el dispositivo 100.

45 En el ser humano, los generadores de ritmos se encuentran, por ejemplo, en la zona de la médula espinal. Además de ellos, también en otros puntos del sistema nervioso central, por ejemplo dentro del cerebro, se encuentran estructuras neuronales responsables de la generación de actividad rítmica. Por ejemplo, en la médula espinal se encuentran poblaciones de las denominadas interneuronas que actúan como generadores de actividad motriz coordinada. Por ejemplo, una estructura de generación de ritmos de este tipo puede ser realizada mediante una estimulación epidural en la superficie dorsal de la médula espinal en la zona de la columna lumbar. En pacientes con trauma de la columna vertebral, la restauración en dicha zona de la actividad rítmica por medio de una estimulación de los generadores de ritmos puede conducir a una inicialización y realización motriz mediante el dispositivo 100.

50 Cuando las señales de estimulación son aplicadas, simultáneamente pero con diferente polaridad, es posible conseguir por medio de las unidades de estimulación 11 a 14 el mismo efecto que en la aplicación desplazada en tiempo de las señales de estimulación. Cuando, por ejemplo, una señal sinusoidal es aplicada al mismo tiempo en dos puntos de estimulación y con polaridad diferente, ello corresponde a una estimulación con una diferencia de fase de 180°.

55 Adicionalmente, el dispositivo 100 incluye otra o más unidades de medición 31 a 34 que reciben señales de medición de células nerviosas, por ejemplo en forma de pulsos eléctricos, y transmiten las mismas a la unidad generadora 10. Las señales de estimulación son generadas por la unidad generadora 10 en función de las señales de medición. Dicho modo de funcionamiento del dispositivo 100 es denominado modo "closed loop".

60

Por ejemplo, como se muestra en la figura 1 una de las unidades de medición 31 a 34 puede estar emplazada en cada una de las zonas de objetivo 21 a 24 y mide la actividad neuronal de la red neuronal 21 a 24 respectiva, es decir el disparo de las neuronas envueltas, y transmite esta información a la unidad generadora 10. Alternativamente, las unidades de medición pueden ser emplazadas en sólo una parte de las redes neuronales estimuladas 21 a 24 o algunas o todas las unidades de medición pueden ser dispuestas fuera de las zonas de objetivo 21 a 24. Por lo tanto, mediante las unidades de medición se puede medir la actividad fisiológica en una o más zonas de objetivo estimuladas y/o una o más zonas relacionadas.

Por ejemplo, las unidades de medición 31 a 34 pueden estar realizadas como electrodos, en particular para la medición de actividad neuronal y/o vegetativa, o como acelerómetros. El número de unidades de medición no está limitado. Puede haber prevista una sola unidad de medición, pero, como en el ejemplo de realización según la figura 1, también es posible implantar múltiples unidades de medición en el cerebro y/o en la zona de la médula espinal.

Son posibles diferentes configuraciones respecto de la interacción de la unidad generadora 10 con las unidades de medición 31 a 34. A modo de ejemplo, la unidad generadora 10 puede realizar una estimulación controlada por requerimiento. Para ello, la unidad generadora 10 detecta la p y/o la manifestación de una o más características anormales mediante las señales de medición registradas por las unidades de medición 31 a 34. A modo de ejemplo, la amplitud o la magnitud de la actividad neuronal pueden ser medidas y, de este modo, poder determinar si el generador de ritmos observado presenta una función normal o patológica. En cuanto se detecte una determinada reducción de la actividad rítmica del generador de ritmos es posible comenzar con la estimulación. Para ello, a modo de ejemplo, la actividad rítmica puede ser comparada con uno o más valores umbral. En una configuración alternativa, la diferencia de fase de la actividad neuronal puede ser usada para el control por requerimiento. En este caso, se determinan las diferencias de fase de las actividades neuronales de la población individual del generador de ritmos registradas mediante las unidades de medición 31 a 34 y la estimulación es activada cuando exista una desviación de las diferencias de fases medidas respecto de magnitudes predeterminadas o la amplitud de estimulación es adaptada a la desviación.

Alternativamente, para el control de los momentos de la estimulación sobre la base de las señales de medición registradas por las unidades de medición 31 a 34 o, adicionalmente, los parámetros de las señales de estimulación pueden ser ajustados mediante la unidad generadora 10 sobre la base de las manifestaciones de las características anormales. A modo de ejemplo, la unidad generadora 10 puede ajustar, sobre la base de las señales de medición, la amplitud de las señales de estimulación o la duración de la estimulación o la duración de los trenes de pulsos estimulatorios. En tanto durante la estimulación se reduzcan las características anormales registradas mediante las señales de medición registradas, puede disminuir la amplitud de las señales de estimulación y, finalmente, tender a cero.

Además, puede estar previsto que las señales de medición registradas por las unidades de medición 31 a 34 sean usadas como señales de estimulación directamente o, dado el caso, después de uno o más pasos de procesamiento y alimentar las unidades de estimulación 11 a 14 mediante la unidad generadora 10. A modo de ejemplo, dado el caso, las señales de medición pueden ser amplificadas y procesadas después del cálculo matemático (por ejemplo, después de mezcladas las señales de medición) con al menos un retardo y pasos de cálculo lineales y/o no lineales y combinaciones, y ser alimentadas a las unidades de estimulación 11 a 14. A modo de ejemplo, el método de cálculo puede ser escogido para que se contrarreste la reducción anormal de la actividad rítmica y también desaparezca, del mismo modo, la señal de estimulación con la reducción de la actividad neuronal anormal o al menos se reduzca ostensiblemente su intensidad.

En la figura 2 se muestra, esquemáticamente, un electrodo 200 como el que puede ser usado, por ejemplo, como unidad de estimulación 11, 12, 13 o 14. El electrodo 200 se compone de un cuerpo de electrodo 201 aislado y al menos una, por ejemplo dos o más superficies de contacto de estimulación 202 que han sido introducidas en el cuerpo de electrodo 201. El cuerpo de electrodo 201 y la superficie de contacto de estimulación 202 pueden estar fabricados de un material biocompatible. Además, las superficies de contacto de estimulación 202 son electroconductoras; por ejemplo están fabricadas de un metal y después del implante se encuentran en contacto eléctrico directo con el tejido nervioso. En el presente ejemplo de realización, cada una de las superficies de contacto de estimulación 202 puede ser activada por medio de una alimentación propia 203 o bien las señales de medición registradas pueden ser conducidas fuera por medio de las alimentaciones 203. Como alternativa, dos o más superficies de contacto de estimulación 202 también pueden estar conectadas a la misma alimentación 203.

Además de las superficies de contacto de estimulación 202, el electrodo 200 puede presentar un electrodo referencial 204 cuya superficie puede ser mayor que las superficies de contacto de estimulación 202. El electrodo referencial 204 es aplicado en la estimulación del tejido nervioso para la generación de un potencial de referencia.

Alternativamente, también es posible usar con dicho propósito una de las superficies de contacto de estimulación 202.

Además de su función como una de las unidades de estimulación 11 a 14, el electrodo 200 también puede ser usado como una de las unidades de medición 31 a 34. En este caso se registran señales de medición por medio de al menos una de las superficies de contacto 202.

- 5 Las superficies de contacto 202 pueden estar conectadas con la unidad generadora 10 por medio de cable o por medio de conexiones telemétricas.

10 En la figura 3 se muestra, esquemáticamente, un procedimiento de estimulación que puede ser aplicado, por ejemplo, por medio del dispositivo 100, puede ser usado cuando es requerido y es apropiado para la restauración de la funcionalidad normal de generadores de ritmos. En la figura 3 se han superpuesto entre sí las señales de estimulación 300 aplicadas por medio de las unidades de estimulación 11 a 14 en contra del tiempo t.

15 A modo de ejemplo, cada una de las unidades de estimulación 11 a 14 aplica periódicamente la señal de estimulación 300 a la red neuronal 21 a 24 respectiva. La frecuencia f_1 , con la cual se repiten las señales de estimulación 300 en cada unidad de estimulación 11 a 14, puede estar situada en el intervalo del ritmo natural con el cual, con un generador de ritmo sano, las neuronas de una red neuronal individual disparan sincronizadamente. A modo de ejemplo, la frecuencia f_1 se encuentra en el intervalo de 0,05 a 20 Hz, en particular en el intervalo de 0,05 a 20 Hz. Diferentes tipos de movimientos pueden estar caracterizadas por diferentes frecuencias y, en particular, distintas diferencias de fase de las poblaciones neuronales individuales del generador de ritmo. El dispositivo toma en cuenta estas diferencias aplicando diferentes programas para los patrones de movimiento respectivos.

25 La aplicación de señales de estimulación 300 por medio de las diferentes unidades de estimulación 11 a 14 se realiza con un retardo entre las diferentes unidades de estimulación individuales 11 a 14. A modo de ejemplo, el inicio de las señales de estimulación sucesivas temporalmente y aplicadas por unidades de estimulación diferentes pueden estar desplazadas en un tiempo ΔT_1 .

30 En el caso de N unidades de estimulación, el retardo ΔT_1 puede estar situado, en cada caso, entre dos señales de estimulación 300 sucesivas, por ejemplo, en la zona de una N-ésima parte del periodo medio del ritmo natural de una red neuronal individual. Debido a que la frecuencia media de la actividad rítmica en el caso de generadores de ritmo sanos es de 0,05 a 20 Hz, aproximadamente, el retardo ΔT_1 se encuentra, por ejemplo, en el intervalo de 0,05 segundos/N a 20 segundos/N. En el mejor de los casos se consigue de esta manera en la zona de objetivo un control inmediato del patrón de descarga neuronal anormal. Además, la estimulación también puede conseguir una reorganización sináptica de larga duración en las redes de células nerviosas afectadas, de modo que las zonas de objetivo reaprenden la capacidad de formar actividad de generador de ritmo como resultado de procesos plásticos.

35 El retardo entre dos señales de estimulación 300 sucesivas ya no es necesario que sea siempre de la misma magnitud. Puede estar previsto, absolutamente, que entre las diferentes unidades de estimulación 11 a 14 la separación sea seleccionada diferente. Además, los tiempos de retardo pueden ser variados también durante el tratamiento de un paciente. Los tiempos de retardo también pueden ser ajustados respecto de la duración de las señales fisiológicas para, de esta manera, tener en cuenta las peculiaridades fisiológicas del generador de ritmo estimulado.

40 Como resultado de la estimulación mediante las unidades de estimulación 11 a 14 es posible imponer a las redes neuronales 21 a 24 estimuladas el ritmo que es prescripto por la estimulación y corresponde al ritmo natural. Consecuentemente, después de una estimulación exitosa realizada, las neuronas dentro de cada una de las redes neuronales 21 a 24 disparan de manera sincronizada con una frecuencia que corresponde, en lo esencial, a la frecuencia f_1 o bien con una frecuencia desviada de la misma en hasta $\pm 10\%$. Además, el desplazamiento temporal de la actividad de las redes neuronales 21 a 24 individuales se corresponde con el desplazamiento temporal ΔT_1 con el cual se han aplicado previamente las señales de estimulación 300. Consecuentemente, después de una estimulación exitosa, el patrón de las señales generadas por las redes neuronales 21 a 24 corresponde al patrón de estimulación de la figura 3.

55 Se debe advertir que en el caso de las enfermedades aquí descritas, por ejemplo ataque de apoplejía, gait-ignition-disorder u otras disfunciones motoras, no se presenta, normalmente, una sincronización completamente anormal de las neuronas de una pluralidad de redes neuronales, es decir que las neuronas de las redes neuronales 21 a 24 no disparan, generalmente, de manera completamente sincronizada al mismo tiempo. No obstante, antes de la estimulación existe, por ejemplo, sólo una reducida correlación entre las diferentes redes neuronales 21 a 24 e incluso es posible que las neuronas de las redes neuronales 21 a 24 disparen sin correlación antes de la estimulación.

60 Como señales de estimulación 300 se pueden usar, por ejemplo, pulsos controlados por corriente o voltaje. Además, una señal de estimulación 300 puede ser un tren de pulsos compuesto de uno o más pulsos individuales 301, como se ilustra en la figura 4 sobre la base del ejemplo de la unidad de estimulación 11. Los trenes de pulsos 300 pueden estar compuestos, cada uno, de 1 a 100, en particular de 2 a 10 pulsos individuales 301 cargados balanceados eléctricamente. Los trenes de pulsos 300 se aplican, por ejemplo, como secuencia de hasta 20 o también más

trenes de pulsos 300. Dentro de una secuencia, los trenes de pulsos 300 se repiten con la frecuencia f_1 en el intervalo de 0,05 a 20 Hz.

5 A modo de ejemplo, la amplitud de los pulsos individuales 301 se puede ajustar mediante las señales de medición registradas mediante las unidades de medición 31 a 34. En tanto el disparo rítmico de las redes neuronales examinadas se presente sólo débil o es inexistente, se selecciona una mayor amplitud para los pulsos individuales 301. Tan pronto el comportamiento de las redes neuronales se aproxime más al comportamiento sano normal de un generador de ritmo es posible reducir la amplitud de los pulsos individuales 301.

10 En la figura 5 se ilustra, nuevamente, el procedimiento de estimulación, ya mostrado en la figura 3, con los trenes de pulsos 300 como señales de estimulación.

15 En la figura 6 se muestra a modo de ejemplo un tren de pulsos 300 que se compone de tres pulsos individuales 301. Los pulsos individuales 301 se repiten con una frecuencia f_2 de entre 50 y 250 Hz, en particular encima de los 100 Hz. Los pulsos individuales 301 pueden ser pulsos controlados por corriente o voltaje que comprenden un componente inicial de pulso 302 y un componente de pulso 303 subsecuente que fluye en sentido opuesto, pudiendo la polaridad de ambos componentes de pulso 302 y 303 también ser intercambiada respecto de la polaridad mostrada en la figura 6. La duración 304 del componente de pulso 302 se encuentra en el intervalo entre 1 μ s y 450 μ s. En el caso de pulsos controlados por corriente en el intervalo entre 0 mA y 25 mA y en el caso de pulsos controlados por voltaje, la amplitud 305 del componente del pulso 302 se encuentra en el intervalo entre 0 y 16 V. La amplitud del componente de pulso 303 es menor que la amplitud 305 del componente de pulso 302. En cambio, la duración del componente de pulso 303 es mayor que la del componente de pulso 302. Idealmente, los componentes de pulso 302 y 303 están dimensionados de tal manera que la carga que es transferida mediante los mismos es de igual magnitud en ambos componentes de pulso 302 y 303, es decir que las superficies rayadas dibujadas en la figura 6 son del mismo tamaño. De esta manera, mediante un impulso individual 301 se introduce al tejido la misma cantidad de carga que la que es extraída del tejido.

25 La forma rectangular de los pulsos individuales 301 mostrada en la figura 6 representa una forma ideal. Se desvía de la forma rectangular ideal en función de la calidad del sistema electrónico generador de los pulsos individuales 301.

30 En lugar de señales de estimulación en forma de pulsos, la unidad generadora 10 también puede generar, por ejemplo, señales de estimulación de otra configuración, por ejemplo patrones de estimulación temporalmente continuos. Las formas de señales descritas anteriormente y sus parámetros deben entenderse solamente a modo de ejemplos. Puede estar previsto, absolutamente, que sea posible un desvío de las formas de señales indicadas anteriormente y sus parámetros. Además, es factible que la estimulación pueda ser realizada por el paciente, por ejemplo mediante una activación telemétrica. En dicho caso, el paciente puede activar la estimulación durante un periodo especificado de, por ejemplo, 5 minutos mediante, por ejemplo, un transmisor externo, o el paciente puede iniciar y terminar la estimulación por sí mismo.

35 Por ejemplo, en la figura 7 se ilustra, esquemáticamente y a modo de ejemplo, un procedimiento de estimulación apropiado para la restauración de la funcionalidad normal de generadores de ritmo, basado en que mediante una o más unidades de medición 31 a 34 se detecta una señal de medición y que dicha señal de medición es usada como señal de estimulación ya sea directamente, es decir sin otros pasos de procesamiento, o bien después de uno o más pasos de procesamiento. En la figura 7 se han superpuesto entre sí las señales de estimulación aplicadas por medio de las unidades de estimulación 11 a 14 en contra del tiempo t .

40 En la presente estimulación, en un momento t_0 se registra una o más señales de medición por medio de al menos una de las unidades de medición 31 a 34. A continuación, las señales de medición pueden ser usadas directamente como señales de estimulación 700 o ser sometidas, primeramente, a un procesamiento, por ejemplo un procesamiento lineal, por ejemplo una amplificación, y después ser alimentadas como señales de estimulación 700 a las unidades de estimulación 11 a 14. En tanto se registren más de una señal de medición, las señales de medición también pueden estar interconectadas.

45 De acuerdo a una configuración, la señal de estimulación 700 se basa en un tren de pulsos, por ejemplo, el tren de pulsos 300 mostrado en la figura 4, cuya amplitud es modulada mediante la señal de medición y alimentada después a las unidades de estimulación 11 a 14.

50 La señal de estimulación 700 es alimentada retardada a las diferentes unidades de estimulación 11 a 14. En la figura 7, los momentos de inicio de las estimulaciones respectivas están designados con t_1 a t_4 . Los momentos t_1 a t_4 están retardados, en cada caso, respecto del momento t_0 a t_3 precedente en intervalos temporales ΔT_3 . Análogamente al intervalo temporal ΔT_1 descrito en relación con la figura 3, es posible seleccionar el intervalo temporal ΔT_3 , es decir que se pueden seleccionar retardos en el intervalo de 0,05 segundos/N a 20 segundos/N, siendo N el número de unidades de estimulación.

55 Después de la estimulación mediante la señal de estimulación 300 es posible realizar una nueva estimulación. Para

ello, la siguiente señal de medición ya puede ser registrada, por ejemplo, en el momento t_4 , pero también es posible que, como se muestra en la figura 7, sea registrado sólo en un momento posterior t_5 . De los datos de medición determinados en el momento t_5 se genera una nueva señal de estimulación 701, la cual alimenta las unidades de estimulación 11 a 14 en momentos t_6 a t_9 . El lapso de tiempo entre los momentos t_5 a t_9 es, otra vez, en cada caso, de ΔT_3 .

Correspondientemente, es posible continuar con la estimulación. La estimulación puede ser finalizada o interrumpida después de determinado número de ciclos o bien es posible comprobar mediante señales de medición si por medio de la estimulación se ha conseguido una actividad rítmica suficiente de las redes neuronales y, correspondientemente, si la estimulación puede continuar o finalizar. Tal como en la estimulación mostrada en las figuras 3 y 5, la estimulación según la figura 7 también puede imponer a las redes neuronales estimuladas 21 a 24 el ritmo que se ha especificado mediante la estimulación y corresponde al ritmo natural.

De acuerdo con una configuración, el intervalo temporal entre dos señales de estimulación sucesivas no es siempre ΔT_3 , sino que los intervalos entre las diferentes unidades de estimulación 11 a 14 son seleccionados distintos y/o son ajustados durante el tratamiento del paciente. De este modo es posible tener en cuenta, por ejemplo, la duración de las señales fisiológicas del generador de ritmo estimulado.

Otra alternativa respecto de los procedimientos de estimulación descritos anteriormente puede consistir en que las señales de medición no sean registradas en un solo momento, sino durante un intervalo de tiempo. Dicho intervalo de tiempo puede corresponder, por ejemplo, a la duración del periodo de actividad rítmica normal. A modo de ejemplo, es posible formar la variancia a partir de las señales registradas durante dicho periodo y usarla como señal de estimulación directamente o después de un procesamiento posterior.

Como ya se ha indicado anteriormente, la separación entre dos estimulaciones sucesivas puede ser seleccionada, básicamente, con toda libertad mediante la misma unidad de estimulación. Para la separación es posible seleccionar, por ejemplo, el intervalo temporal $N \times \Delta T_3$ o un múltiplo entero del mismo, para que las señales de estimulación siempre estimulen la red neuronal estimulada con la misma fase.

Otras formas de estimulación se explican a continuación mediante las figuras 8 y 9. En la figura 8 se han indicado señales de medición 800 durante el tiempo t . Las señales de medición 800 han sido registradas, por ejemplo, mediante la unidad de medición 31 que ha sido implantada en la red neuronal 21. La figura 8 muestra que las neuronas de la red neuronal 21 generan, por ejemplo, señales eléctricas con una determinada periodicidad. Las señales de medición 800 pueden tener la forma de ráfagas dentro de las cuales se encuentran dispuestas las señales generadas por las neuronas envueltas. Las ráfagas 800 se repiten con una frecuencia f_4 en el intervalo de 0,05 a 20 Hz.

Las señales de medición 800 pueden alimentar en forma inalterada las unidades de estimulación 11 a 14 o bien ser sometidas, primeramente, a pasos de procesamiento y después usadas como señales de estimulación. A modo de ejemplo, las señales de medición 800 pueden ser filtradas mediante un filtro de paso de banda o filtro de paso bajo y, eventualmente, ser amplificadas antes de ser usadas como señales de estimulación. Además, las señales de medición 800 pueden alimentar de manera algo retardada a las diferentes unidades de estimulación 11 a 14. Una forma de estimulación de este tipo se muestra, esquemáticamente, en la figura 9. Allí se muestra que las unidades de estimulación 11 a 14 son alimentadas desplazadas en tiempo con señales de estimulación 900 ganadas a partir de las señales de medición 800.

Las señales en estimulación 900 pueden ser, por ejemplo, generadas filtrando las señales de medición 800 mediante un filtro de paso de banda o filtro de paso bajo y modulando la amplitud de trenes de pulsos cortos, por ejemplo los trenes de pulsos 300 mostrados en la figura 4, mediante las señales obtenidas en este proceso. Ello resulta te las señales de estimulación de 900 presenten la misma longitud periódica $1/f_4$ que las señales de medición 800. Las señales de estimulación 800 que al igual que la unidad de medición 31 están implantadas en la red neuronal 21 pueden alimentar la unidad de estimulación 11 con la misma fase que las señales de medición 800. Ello puede tener por resultado que las señales de estimulación 900 aplicadas simultáneamente con las ráfagas 800 generadas por las neuronas establecen el ritmo natural de la red neuronal 21.

Las señales de estimulación 900 pueden, además, ser aplicadas a las redes neuronales 22 a 24 por medio de las unidades de estimulación 12 a 14 con los retardos ΔT_{12} , ΔT_{13} o ΔT_{14} mostrados en la figura 9. De esta manera se puede estabilizar el ritmo natural de las redes neuronales 22 a 24 o el mismo puede ser inducido en dichas redes neuronales, en tanto antes de la estimulación las redes neuronales afectadas no han presentado un ritmo o han presentado sólo un ritmo anormal.

Los retardos ΔT_{12} , ΔT_{13} y ΔT_{14} pueden ser seleccionados libremente de acuerdo con lo descrito anteriormente o bien se pueden determinar mediante mediciones. A modo de ejemplo, la unidad de estimulación 11 puede aplicar una señal de excitación, por ejemplo una señal con forma de pulso. A continuación se reciben señales de respuesta mediante las unidades de medición 32 a 34 y los tiempos que, en cada caso, transcurren entre la señal de excitación

y las señales de respuesta son usados como tiempos de retardo ΔT_{12} , ΔT_{13} y ΔT_{14} para las unidades de estimulación 12 a 14 respectivas. Como resultado, mediante este tipo de estimulación se puede inducir en las redes neuronales 21 a 24 una actividad rítmica que es igual o al menos similar al patrón de estimulación, tal como se muestra en la figura 9, y que se corresponde con la actividad rítmica sana normal del generador de ritmo estimulado.

5 En la figura 10 se muestra un dispositivo 1000 para la restauración del modo de funcionamiento normal de generadores de ritmo mediante la estimulación de neuronas durante su operación de acuerdo con el objetivo. Para ello se han implantado electrodos de estimulación 1001 y 1002 en la zona de la médula espinal de un paciente. Cada uno de los electrodos de estimulación 1001 y 1002 está en conexión con una red neuronal diferente que pertenece al mismo generador de ritmo. Además, el dispositivo 1000 dispone de al menos un sensor que, por ejemplo, está integrado a los electrodos de estimulación 1001 y/o 1002. Cada uno de los electrodos de estimulación 1001 y 1002 están conectados mediante un cable de electrodo 1003 con una unidad generadora 1006 por medio de un conector 1004 y un cable de conexión 1005. Todas las partes del dispositivo 1000 están implantadas en el cuerpo del paciente. La unidad generadora 1006 puede incluir un sistema electrónico de control que realiza el procedimiento de estimulación. Como fuente de energía, la unidad generadora 1006 puede disponer de una batería de larga vida o un acumulador recargable. A modo de ejemplo, la unidad generadora 1006 puede estar emplazada subcutáneamente en la zona del vientre inferior del paciente. En una configuración alternativa, la unidad generadora 1006 puede ser un semiimplante con una fuente de energía exterior al cuerpo del paciente. La unidad generadora 1006 puede disponer de un conmutador de seguridad que asegura los límites de seguridad conocidos por el experto en la materia, por ejemplo una entrada de carga máxima admisible.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo (100; 1000) que comprende:

- 5 - al menos una unidad de medición (31 – 34) para el registro de señales de medición de neuronas,
- una unidad generadora (10) para la generación de señales de estimulación eléctricas en función de las señales de medición, siendo las señales de estimulación secuencias de trenes de pulsos y estando los trenes de pulsos modulados mediante una señal de modulación obtenida de las señales de medición, y
- 10 - una pluralidad de unidades de estimulación (11 – 14) conectadas con la unidad generadora (10), estando la unidad generadora configurada de tal manera que las unidades de estimulación (11 – 14) con las señales de estimulación estimulen, en cada caso desplazadas en tiempo, una pluralidad de redes neuronales y, de esta manera, induzcan en las redes neuronales estimuladas una actividad desplazada en tiempo, siendo las señales de estimulación de cada una de las unidades de estimulación (11 – 14) aplicadas con una frecuencia f_1 , caracterizado porque
- 15 - la cantidad de unidades de estimulación (11 - 14) es N y el retardo entre las señales de estimulación aplicadas por las unidades de estimulación (11 – 14) corresponden, esencialmente, en promedio, a un factor $1/(f_1 \times N)$.
- 20 2. Dispositivo (100; 1000) según la reivindicación 1, decidiendo la unidad generadora (10) en función de las señales de medición si se realiza una estimulación mediante las unidades de estimulación (11 – 14).
3. Dispositivo (100; 1000) según las reivindicaciones 1 o 2, determinando la unidad generadora (10) un parámetro de las señales de estimulación en función de las señales de medición.
- 25 4. Dispositivo (100; 1000) según una de las reivindicaciones precedentes, generando la unidad generadora (10) las señales de estimulación en función de una comparación de las señales de medición con uno o más valores umbral especificados.
- 30 5. Dispositivo (100; 1000) según una de las reivindicaciones precedentes, correspondiendo la frecuencia f_1 a una frecuencia mediante la cual una red neuronal de un generador de ritmo sano genera señales eléctricas.
6. Dispositivo (100; 1000) según una de las reivindicaciones precedentes, siendo las redes neuronales estimuladas componentes de un generador de ritmo.
- 35

40

45

50

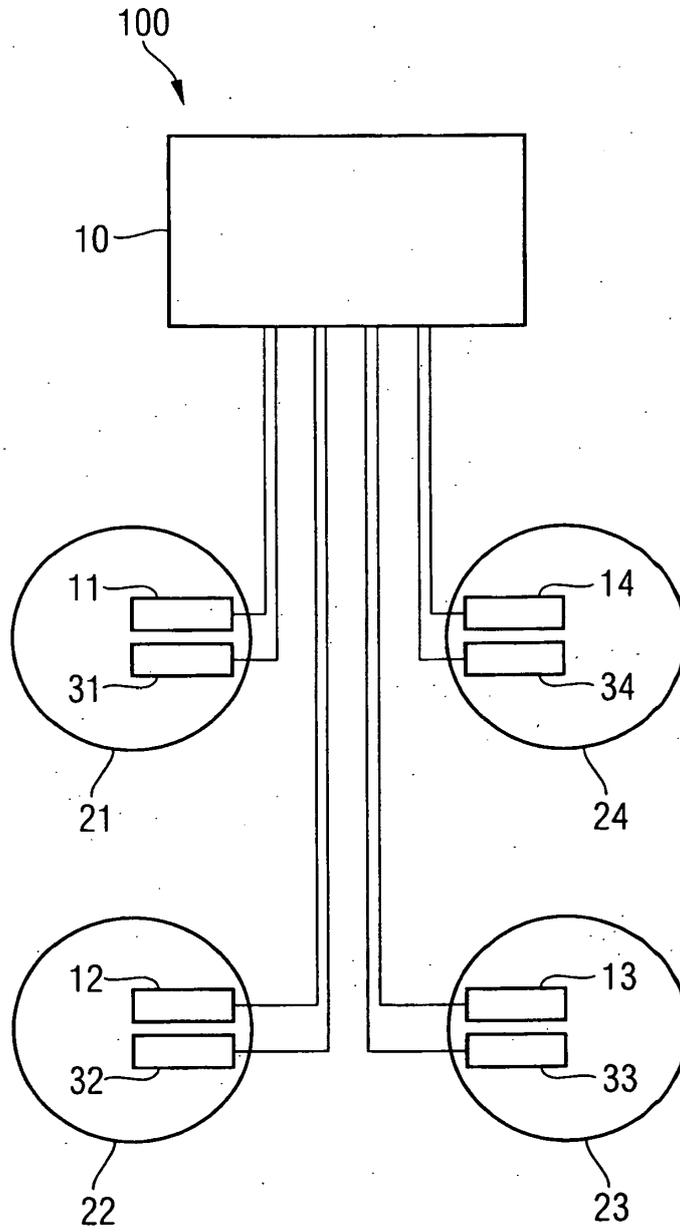


Fig. 1

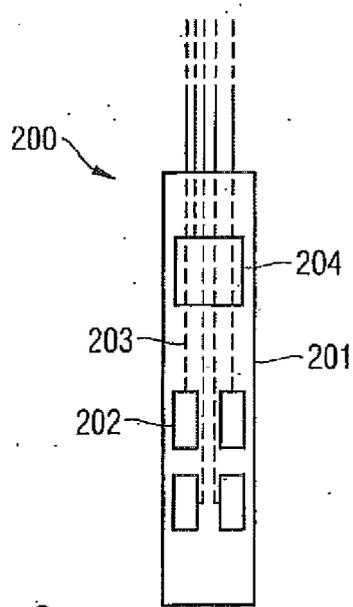


Fig. 2

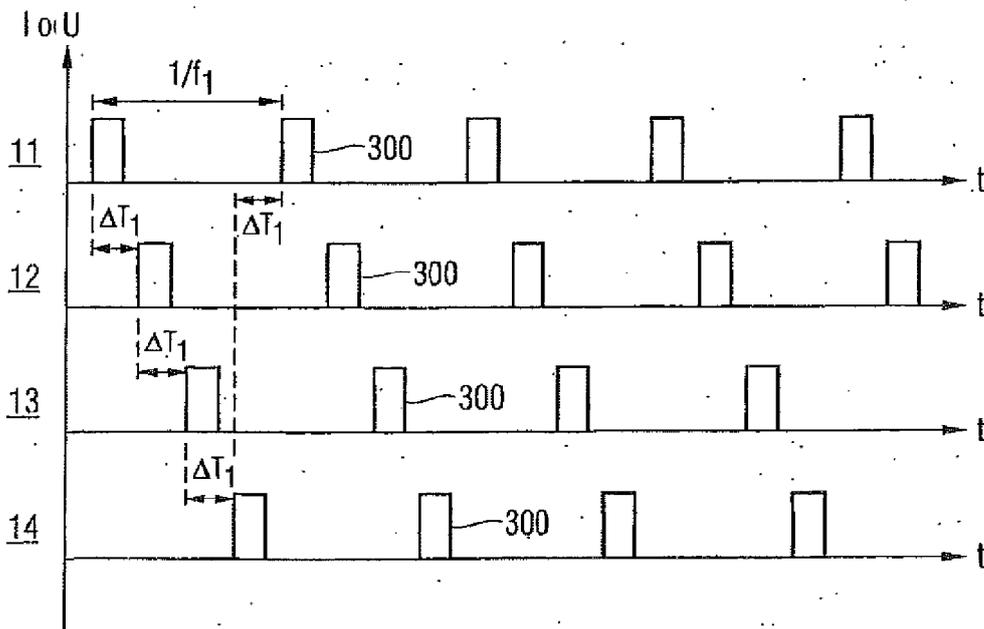


Fig. 3

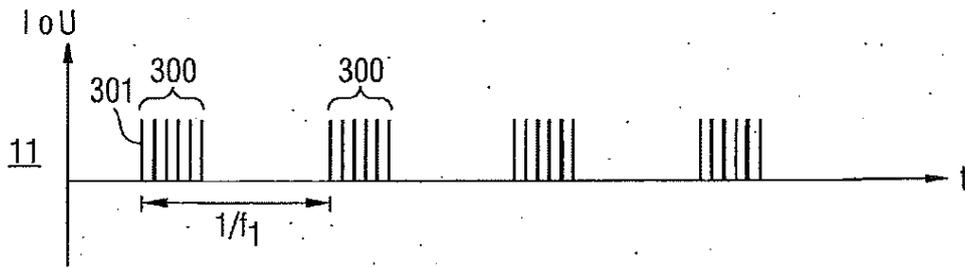


Fig. 4

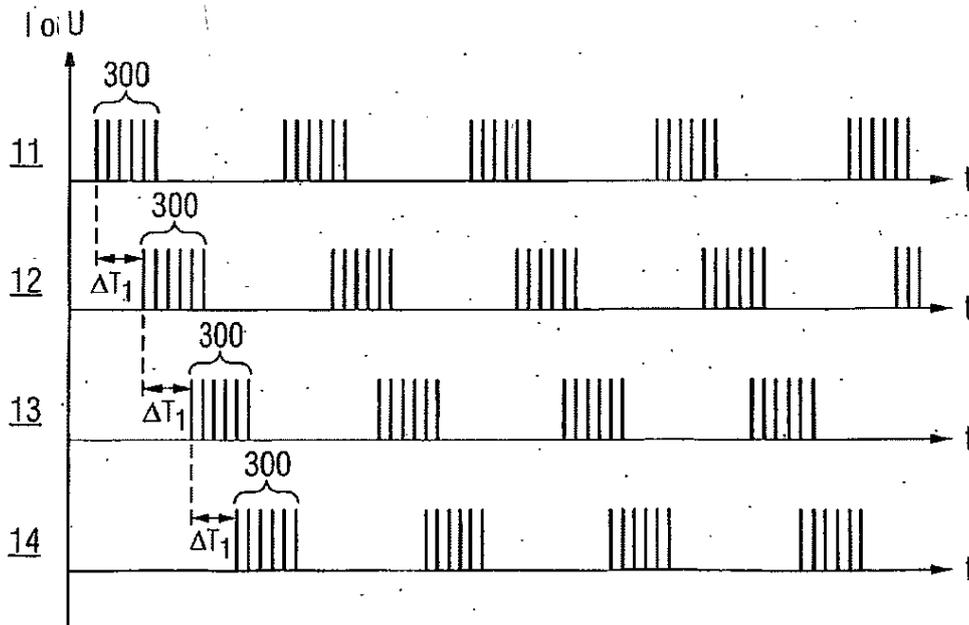


Fig. 5

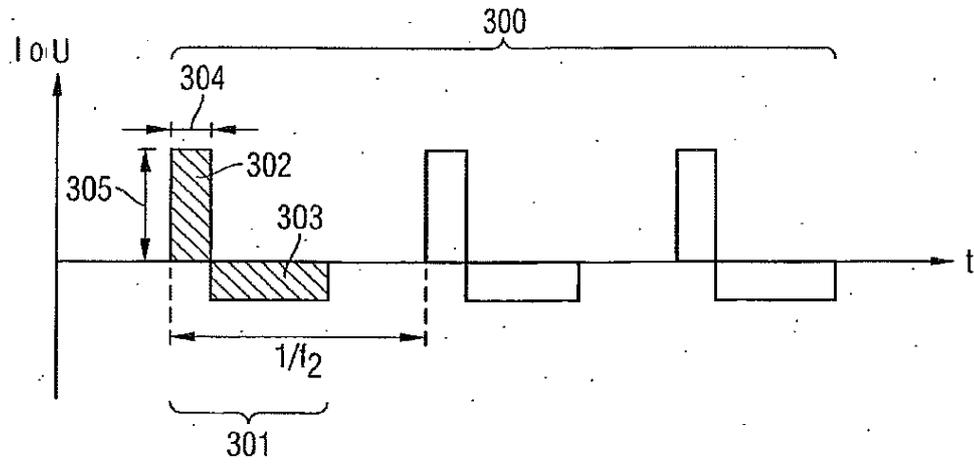


Fig. 6

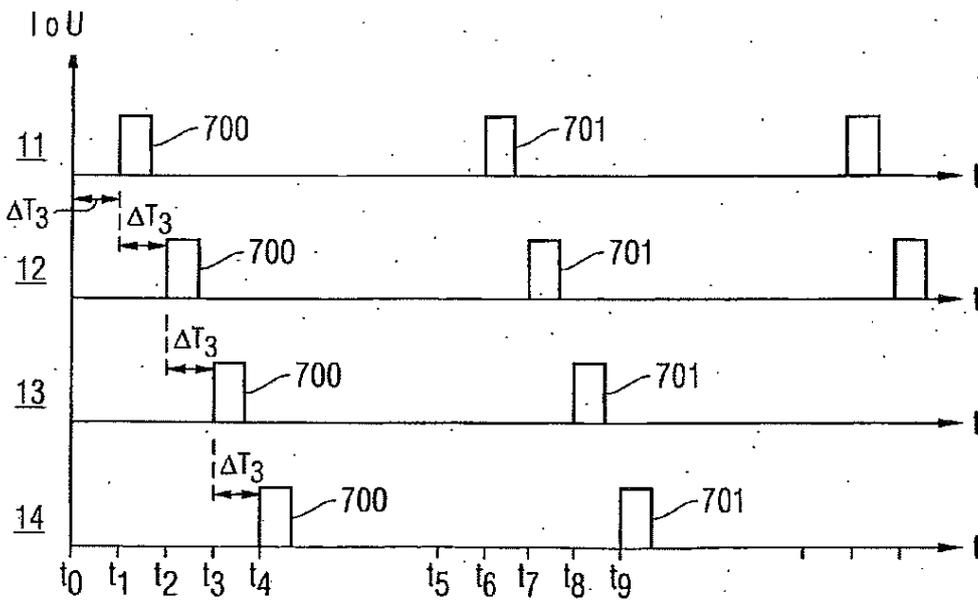


Fig. 7

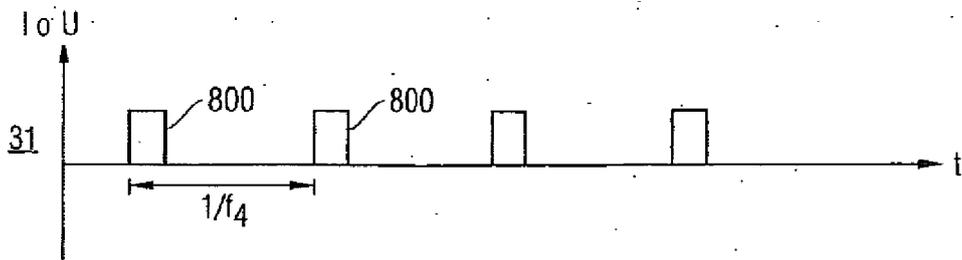


Fig. 8

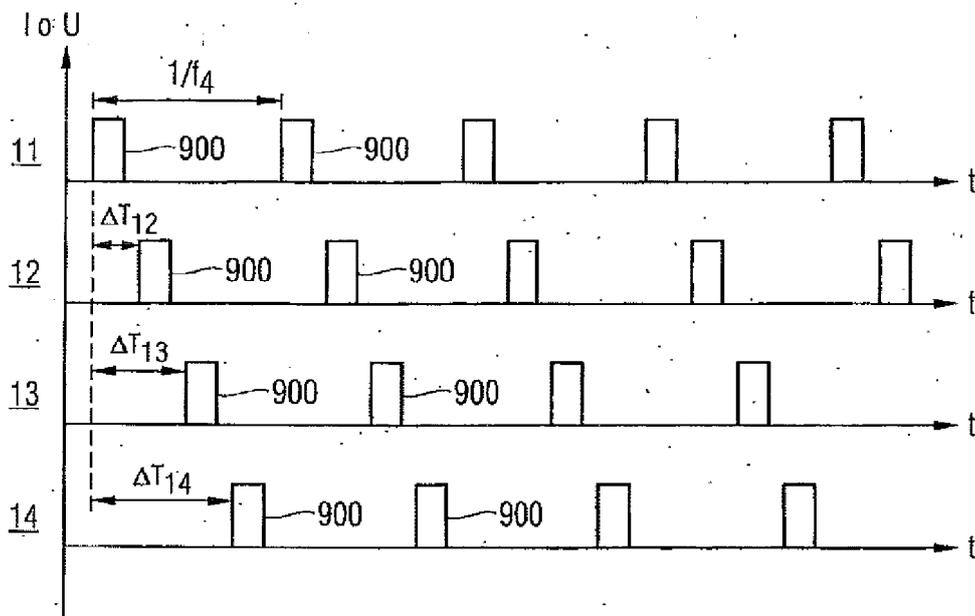


Fig. 9

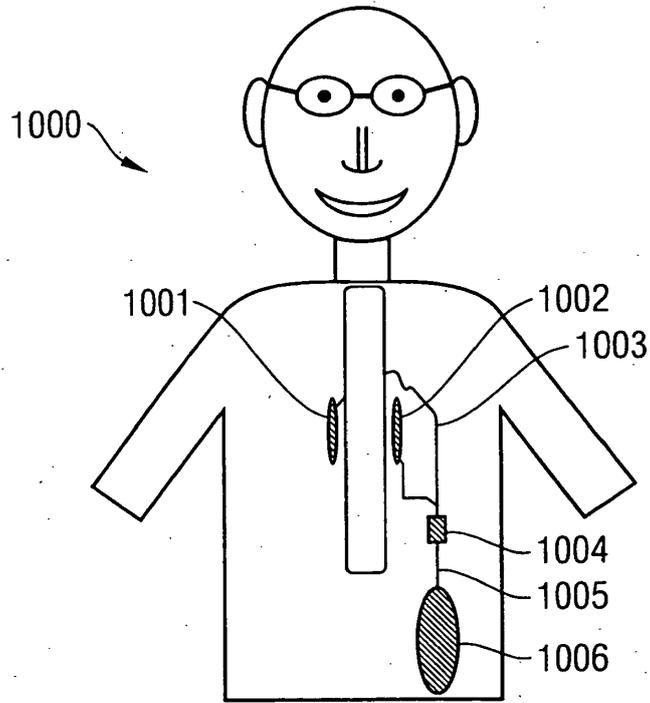


Fig. 10