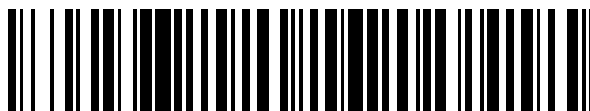


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 459 142**

51 Int. Cl.:

A61N 5/06 (2006.01)

A61M 21/00 (2006.01)

A61H 23/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2011 E 11720022 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 2547398**

54 Título: **Dispositivo para la estimulación no invasiva de desincronización no condicionada**

30 Prioridad:

12.04.2010 DE 102010016404

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

08.05.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

TASS, PETER ALEXANDER

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 459 142 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 no invasiva de desincronización no condicionada

5 La invención se refiere a un dispositivo para la estimulación no invasiva de desincronización no condicionada.

10 En pacientes con enfermedades neurológicas o psiquiátricas, por ejemplo enfermedad de Parkinson, temblor esencial, distonía o trastornos obsesivo-compulsivos, asociaciones de células nerviosas en zonas circunscritas del cerebro, por ejemplo del tálamo y de los ganglios basales, se encuentran patológicamente activas, por ejemplo
síncronas en exceso. En este caso un gran número de neuronas desarrollan potenciales de acción síncronos, es decir las neuronas implicadas se disparan de manera excesivamente síncrona. En personas sanas, por el contrario, las neuronas se disparan en estos campos del cerebro de manera cualitativamente distinta, por ejemplo de manera no correlacionada.

15 En la enfermedad de Parkinson la actividad patológicamente síncrona altera la actividad neuronal en otros campos del cerebro, por ejemplo en áreas de la corteza cerebral tales como la corteza motora primaria. A este respecto, la actividad patológicamente síncrona, en la zona del tálamo y de los ganglios basales por ejemplo las áreas de la corteza cerebral impone su ritmo, de modo que finalmente los músculos controlados por estas áreas desarrollan actividad patológica, por ejemplo un temblor rítmico (*tremor*).

20 Las enfermedades neurológicas y psiquiátricas con una sincronización neuronal excesivamente muy marcada se tratan hasta el momento, en caso de fallar una terapia medicamentosa, mediante estimulación cerebral eléctrica.

25 El documento EP 2 103 288 A2 describe un dispositivo para la estimulación auditiva con la que puede desincronizarse una población de neuronas patológicamente síncronas. El documento WO 2009 / 136 931 A describe un dispositivo con una pluralidad de unidades de estimulación para la aplicación de estímulos vibratorios.

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

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

35 la figura 1 una representación esquemática de un dispositivo para la estimulación no invasiva de desincronización condicionada de acuerdo con un ejemplo de realización durante el funcionamiento;

40 las figuras 2A y 2B representaciones esquemáticas de dos modos de funcionamiento diferentes del dispositivo representado en la figura 1;

la figura 3 una representación esquemática de un dispositivo para la estimulación no invasiva de desincronización condicionada de acuerdo con un ejemplo de realización adicional durante el funcionamiento;

45 las figuras 4A y 4B representaciones esquemáticas de una unidad de estimulación para la generación y aplicación de estímulos ópticos, acústicos, táctiles, vibratorios y/o térmicos no específicos de acuerdo con un ejemplo de realización;

50 la figura 5 una representación esquemática de una unidad de estimulación para la generación y aplicación de estímulos acústicos no específicos de acuerdo con un ejemplo de realización adicional;

55 la figura 6 una representación esquemática de una unidad de estimulación para la generación y aplicación de estímulos ópticos específicos de acuerdo con un ejemplo de realización;

la figura 7 una representación esquemática del campo visual de un paciente;

60 la figura 8 una representación esquemática de una unidad de estimulación para la generación y aplicación de estímulos ópticos específicos de acuerdo con un ejemplo de realización adicional;

65 la figura 9 una representación esquemática de una unidad de estimulación para la generación y aplicación de estímulos ópticos específicos de acuerdo con un ejemplo de realización adicional;

ES 2 459 142 T3

	la figura 10	una representación esquemática de un dispositivo para la estimulación no invasiva de desincronización condicionada de acuerdo con un ejemplo de realización adicional durante el funcionamiento;
5	las figuras 11 y 12	representaciones esquemáticas de gafas de transmisión;
	las figuras 13 a 16	representaciones esquemáticas estímulos ópticos específicos generados por medio de unas gafas de transmisión;
10	las figuras 17 y 18	representaciones esquemáticas de gafas de luz;
	la figura 19	una representación esquemática de estímulos ópticos específicos generados por medio de unas gafas de luz;
15	la figura 20	una representación esquemática de una unidad de estimulación para la generación y aplicación de estímulos acústicos específicos de acuerdo con un ejemplo de realización;
	la figura 21	una representación de oscilaciones sinusoidales con distintas frecuencias;
20	la figura 22	una representación de una oscilación sinusoidal modulada en amplitud con una función rectangular;
	la figura 23	una representación esquemática de una unidad de estimulación para la generación y aplicación de estímulos acústicos específicos de acuerdo con un ejemplo de realización adicional;
25	la figura 24	una representación esquemática de una unidad de estimulación para la generación y aplicación de estímulos acústicos específicos de acuerdo con un ejemplo de realización adicional;
30	la figura 25	una representación esquemática de un dispositivo para la estimulación no invasiva de desincronización condicionada de acuerdo con un ejemplo de realización adicional durante el funcionamiento;
35	las figuras 26 a 30	representaciones esquemáticas de procedimientos de estimulación acústicos;
	las figuras 31A y 31B	representaciones esquemáticas de la generación de señales de modulación;
40	la figura 32	una representación esquemática de una unidad de estimulación para la generación y aplicación de estímulos táctiles, vibratorios y/o térmicos específicos de acuerdo con un ejemplo de realización;
	la figura 33	una representación esquemática de un procedimiento de estimulación táctil, vibratorio y/o térmico;
45	las figuras 34A a 34D	representaciones esquemáticas de estímulos vibratorios específicos;
	la figura 35	una representación esquemática de un estímulo táctil específico;
50	las figuras 36A a 36C	representaciones esquemáticas de estímulos térmicos específicos;
	la figura 37	una representación esquemática de una unidad de estimulación para la generación y aplicación de estímulos táctiles, vibratorios y/o térmicos específicos de acuerdo con un ejemplo de realización;
55	las figuras 38 a 40	representaciones esquemáticas de procedimientos de estimulación táctiles, vibratorios y/o térmicos;
60	la figura 41	una representación esquemática de una unidad de estimulación para la generación y aplicación de estímulos táctiles, vibratorios y/o térmicos específicos de acuerdo con un ejemplo de realización adicional;
	las figuras 42A a 44C	representaciones esquemáticas de un elemento de estimulación para la generación y aplicación de estímulos táctiles y/o vibratorios específicos;
65		

- las figuras 45A a 46C representaciones esquemáticas de un elemento de estimulación para la generación y aplicación de estímulos térmicos específicos;
- 5 las figuras 47 y 48 representaciones esquemáticas de procedimientos de estimulación táctiles, vibratorios y/o térmicos específicos;
- las figuras 49 a 50C representaciones esquemáticas de una unidad de estimulación para la generación y aplicación de estímulos táctiles, vibratorios y/o térmicos específicos de acuerdo con un ejemplo de realización adicional; y
- 10 la figura 51 una representación esquemática de un dispositivo para la estimulación no invasiva de desincronización condicionada de acuerdo con un ejemplo de realización adicional durante el funcionamiento.
- 15 En la figura 1 está representado esquemáticamente un dispositivo 100 para la estimulación no invasiva de desincronización no condicionada. El dispositivo 100 se compone de una unidad de control 10, una primera unidad de estimulación 11 y una segunda unidad de estimulación 12. La primera unidad de estimulación 11 genera primeros estímulos 21 y la segunda unidad de estimulación genera segundos estímulos 22. Tanto la primera unidad de estimulación 11 como la segunda unidad de estimulación 12 son unidades no invasivas, es decir durante el funcionamiento del dispositivo 100 se encuentran fuera del cuerpo del paciente y no se implantan mediante operación en el cuerpo del paciente. Los primeros y segundos estímulos 21, 22 pueden ser en cada caso estímulos del grupo de estímulos ópticos, acústicos, táctiles, vibratorios y térmicos. Los primeros y/o segundos estímulos 21, 22 pueden ser conscientemente perceptibles por el paciente. La unidad de control 10 sirve para el control de las dos unidades de estimulación 11 y 12 por medio de señales de control 23 o 24.
- 20 De todos modos puede estar previsto que los componentes individuales del dispositivo 100, en particular la unidad de control 10, la primera unidad de estimulación 11 y/o la segunda unidad de estimulación 12, estén separadas entre sí desde el punto de vista constructivo. El dispositivo 100 puede entenderse por lo tanto también como sistema.
- 25 El dispositivo 100 puede usarse en particular para el tratamiento de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, por ejemplo enfermedad de Parkinson, temblor esencial, distonía, epilepsia, temblor a consecuencia de esclerosis múltiple así como otros temblores patológicos, depresión, trastornos del movimiento, enfermedades del cerebelo, trastornos obsesivo-compulsivos, síndrome de Tourette, trastornos funcionales después de accidente cerebrovascular, espasticidad, acúfenos, trastornos del sueño, esquizofrenia, síndrome del intestino irritable, enfermedades de adicción, trastornos de personalidad, síndrome de déficit de atención, síndrome de hiperactividad con déficit de atención, ludopatía, neurosis, glotonería, síndrome de desgaste profesional, fibromialgia, migraña, cefalea en racimos, cefalea general, neuralgia, ataxia, trastorno de tic o hipertonia, pero también otras enfermedades.
- 30 Las enfermedades mencionadas anteriormente puede provocarlas un aumento de la comunicación bioeléctrica de asociaciones neuronales, que están conectadas en circuitos de conexión específicos. En este sentido una población de neuronas genera una actividad neuronal patológica de manera constante y posiblemente una conectividad patológica relacionada con ello (estructura de red). A este respecto un gran número de neuronas desarrollan potenciales de acción de manera sincrónica, es decir las neuronas implicadas se disparan de manera excesivamente sincrónica. Por otra parte, la población de neuronas enfermas presenta una actividad neuronal oscilatoria, es decir las neuronas se disparan de manera rítmica. En el caso de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, la frecuencia media de la actividad rítmica patológica de las asociaciones de neuronas afectadas se encuentra aproximadamente en el intervalo de 1 a 30 Hz, pero también puede encontrarse fuera de este intervalo. En seres humanos sanos las neuronas se disparan por el contrario de manera cualitativamente distinta, por ejemplo de manera no correlacionada.
- 35 En la figura 1 está representado el dispositivo 100 durante su funcionamiento previsto. En el cerebro 29 o médula espinal 29 del paciente, al menos una población de neuronas 30 presenta una actividad neuronal patológicamente sincrónica tal como se describió anteriormente. La primera unidad de estimulación 11 administra al paciente los primeros estímulos 21 de tal manera que los primeros estímulos 21 en función de la modalidad se reciben a través de los ojos, los oídos o la piel del paciente y desde allí se transmiten a través del sistema nervioso a la población de neuronas patológicamente activa 30 en el cerebro 29 y/o médula espinal 29. Los primeros estímulos 21 están diseñados de modo que supriman la actividad patológicamente sincrónica de la población de neuronas 30. Una supresión de la actividad sincrónica puede significar que la tasa de coincidencia de las neuronas se reduce o que la población de neuronas 30 incluso se desincroniza. Una disminución provocada por la estimulación de la tasa de coincidencia de las neuronas puede llevar a una disminución de los pesos sinápticos y por lo tanto a una pérdida de la tendencia a la producción de actividad patológicamente sincrónica. Dado que en el caso de los primeros estímulos 21 se trata de estímulos sensoriales terapéuticamente efectivos, se denominan también estímulos "específicos".
- 40 Los segundos estímulos 22 generado por la segunda unidad de estimulación 12 se reciben en función de la modalidad así mismo a través de los ojos, los oídos o la piel así como tejidos más profundos del paciente y desde allí se transmiten al sistema nervioso. Los segundos estímulos 22 empleados por sí solos, es decir sin la interacción descrita más adelante con los primeros estímulos 21 en la fase de aprendizaje, no tienen ningún o apenas un efecto
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

de desincronización o de disminución de la tasa de coincidencia sobre la actividad neuronal patológicamente sincrónica de la población de neuronas 30. Los segundos estímulos 22 aplicados por la segunda unidad de estimulación 12 se denominan por lo tanto también estímulos “no específicos”.

5 En el caso de la aplicación de primeros o segundos estímulos 21, 22 ópticos (o visuales) o acústicos (o auditivos) estos se reciben a través de al menos un ojo o al menos un oído del paciente. Los primeros o segundos estímulos 21, 22 táctiles, vibratorios y térmicos (o estímulos del tacto, de vibración o térmicos) se reciben por receptores colocados en o bajo la piel y se transmiten al sistema nervioso. Entre estos receptores figuran por ejemplo células de Merkel, corpúsculos de Ruffini, corpúsculos de Meissner y receptores de los folículos pilosos, que actúan en particular como receptores para los estímulos táctiles 21, 22. Los estímulos vibratorios 21, 22 van dirigidos principalmente a la sensibilidad profunda. Los estímulos vibratorios 21, 22 pueden recibirse por receptores colocados en la piel, los músculos, el tejido subcutáneo y/o los tendones del paciente. Como receptores para los estímulos vibratorios 21, 22 se mencionan a modo de ejemplo los corpúsculos de Vater-Pacini, que proporcionan las sensaciones de vibración y aceleraciones. Los estímulos térmicos 21, 22 se reciben por los termorreceptores de la piel. Éstos son receptores térmicos (también denominados receptores de calor, sensores térmicos o sensores de calor) y sensores fríos (también denominados sensores de frío, receptores fríos o receptores de frío). En la piel del ser humano los sensores fríos se encuentran más superficialmente, los receptores térmicos algo más profundos.

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

25 En un primer modo de funcionamiento, que también se denomina fase de aprendizaje, se administran al paciente los segundos estímulos no específicos 22 al menos en parte acoplados estrechamente en el tiempo con la aplicación de los primeros estímulos específicos 21, es decir los primeros y segundos estímulos 21, 22 se administran en el primer modo de funcionamiento al menos en parte en parejas. El sistema nervioso del paciente se condiciona de este modo, es decir aprende a reaccionar a los segundos estímulos no específicos 22 tal como a los primeros estímulos específicos 21 (o de forma un tanto atenuada), también cuando no se aplican los primeros estímulos específicos 21. Esto se aprovecha en el segundo modo de funcionamiento, la verdadera fase de estimulación, no administrándose siempre emparejados los primeros y segundos estímulos 21, 22; más bien se aplican solos entre tales parejas de primeros y segundos estímulos 21, 22 también segundos estímulos no específicos 22. Dado que los segundos estímulos no específicos 22 mediante el condicionamiento del sistema nervioso del paciente conseguido en el primer modo de funcionamiento, es decir la fase de aprendizaje, también consiguen efectos terapéuticos, se reduce la necesidad de primeros estímulos específicos 21 en el segundo modo de funcionamiento.

40 En el caso de un condicionamiento eficaz puede estimularse a lo largo de periodos de tiempo más largos sólo con los segundos estímulos no específicos 22, sin que el paciente deba llevar o usar la primera unidad de estimulación 11, que sirve para la administración de los primeros estímulos específicos 21. A diferencia de la primera unidad de estimulación 11 la segunda unidad de estimulación 12, con la que se generan los segundos estímulos no específicos 22, es por regla general claramente más cómoda (véase por ejemplo el reloj de condicionamiento que se describe más adelante).

45 En el caso de la estimulación visual con primeros estímulos ópticos específicos 21 se usan por ejemplo gafas de transmisión, que oscurecen el campo visual por ejemplo temporal o parcialmente, lo que con la ejecución de las actividades diarias y en particular al conducir un vehículo puede ser considerablemente molesto o peligroso. Un segundo estímulo vibratorio no específico agradable 22 es por el contrario claramente más cómodo y por ejemplo también más agradable que una aplicación durante horas de secuencias sonoras específicas. Siempre que los primeros estímulos específicos 21 se apliquen mediante varios actuadores de vibración, portar los actuadores, en función de su ubicación espacial, puede ser opcionalmente difícil e incluso ser molesto en el caso de ejecuciones diarias.

50 Por la mayor comodidad al llevar a cabo la terapia puede aumentarse en conjunto la disposición del paciente para llevar a cabo la terapia (cumplimiento) y de este modo aumentarse en conjunto el éxito terapéutico.

55 En las figuras 2A y 2B están representadas gráficamente a modo de ejemplo las diferencias en la aplicación de los primeros y segundos estímulos 21, 22 en el primer y el segundo modo de funcionamiento. En la figura 2A están representados, uno debajo de otro, primeros intervalos de tiempo Δt_1 y segundos intervalos de tiempo Δt_2 frente al tiempo t, durante los cuales se generan los primeros estímulos 21 o los segundos estímulos 22 en el primer modo de funcionamiento y se administran al paciente. Los intervalos de tiempo Δt_1 y Δt_2 están representados en cada caso mediante rectángulos. A partir de la figura 2A se deduce que en el primer modo de funcionamiento la generación y aplicación de los segundos estímulos no específicos 22 está acoplada con la generación y aplicación de los primeros estímulos específicos 21. Los intervalos de tiempo Δt_1 y Δt_2 aparecen en la fase de aprendizaje por parejas. Mediante la aplicación emparejada de los primeros y segundos estímulos 21, 22 se condiciona el cerebro 29 y/o la médula espinal 29 del paciente, es decir después de la fase de aprendizaje (por ejemplo ya después de dos o más intervalos de tiempo emparejados Δt_1 y Δt_2), también un segundo estímulo no específico 22, que se aplica sin un

primer estímulo específico adicional 21, provoca un efecto terapéutico tal como un primer estímulo específico 21. Antes de esta fase de aprendizaje, un segundo estímulo no específico 22 no habría provocado efecto terapéutico alguno.

5 La duración de los intervalos de tiempo Δt_1 , en los que los primeros estímulos específicos 21 se aplican, asciende por ejemplo a entre 30 minutos y 6 horas, pero también puede encontrarse fuera de este intervalo. La duración de los intervalos de tiempo Δt_2 , en los que los segundos estímulos no específicos 22 se aplican, asciende por ejemplo a entre 10 minutos y 6 horas, pero también puede encontrarse fuera de este intervalo. Por ejemplo, en el primer modo de funcionamiento los intervalos de tiempo Δt_1 solapan con los intervalos de tiempo Δt_2 correspondientes en cada caso. Este solapamiento Δt_{12} asciende por ejemplo al menos al 10 % o al 20 % o al 30 % o al 40 % o al 50 % o al 60 % o al 70 % o al 80 % o al menos al 90 % o incluso al 100 % del intervalo de tiempo respectivo Δt_2 . En el caso de intervalos de tiempo asociados entre sí Δt_1 y Δt_2 , tal como se representa en la figura 2A el intervalo de tiempo Δt_2 puede comenzar en primer lugar, pero, como alternativa, es también posible, que se comience con el intervalo de tiempo Δt_1 . Entre parejas sucesivas de primeros y segundos estímulos 21, 22 se mantienen pausas, cuya duración Δt_{Pausa} puede ascender por ejemplo a entre 3 horas y 24 horas. Tanto las duraciones de los intervalos de tiempo Δt_1 y Δt_2 como los periodos de tiempo de solapamiento Δt_{12} así como las pausas de estimulación Δt_{Pausa} pueden variarse durante una fase de estimulación. La duración la fase de aprendizaje, es decir la duración en la que el dispositivo se hace funcionar en el primer modo de funcionamiento, puede estar predeterminada y puede comprender por ejemplo un número predeterminado de intervalos de tiempo emparejados Δt_1 y Δt_2 .

20 A continuación se describen ejemplos de la aplicación de los primeros y segundos estímulos 21, 22 durante la fase de aprendizaje. De acuerdo con un ejemplo, durante un intervalo de tiempo Δt_1 de 6 horas y un intervalo de tiempo Δt_2 de 6,25 horas pueden aplicarse primeros estímulos 21 o segundos estímulos 22, comenzando el intervalo de tiempo Δt_2 15 minutos antes del antes del intervalo de tiempo Δt_1 y finalizando ambos intervalos de tiempo Δt_1 y Δt_2 por lo tanto al mismo tiempo. Después de una pausa Δt_{Pausa} de por ejemplo 6 horas podría repetirse este proceso. Para conseguir un aprendizaje o condicionamiento rápido del sistema nervioso, el número de acontecimientos de aprendizaje, es decir la administración emparejada de primeros y segundos estímulos 21, 22, puede aumentarse aún adicionalmente con respecto al ejemplo anterior. De este modo, los intervalos de tiempo Δt_1 y Δt_2 podrían reducirse por ejemplo hasta 3 o 3,125 horas, comenzando el intervalo de tiempo Δt_2 7,5 minutos antes del intervalo de tiempo Δt_1 . Después de una pausa Δt_{Pausa} de por ejemplo 3 horas podría llevarse a cabo de nuevo la estimulación acoplada.

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

40 Durante la fase de aprendizaje no tiene que estar asociado necesariamente cada intervalo de tiempo Δt_2 a uno de los intervalos de tiempo Δt_1 . Por ejemplo después de un número determinado de intervalos de tiempo Δt_1 y Δt_2 acoplados entre sí puede introducirse un intervalo de tiempo Δt_1 o Δt_2 , que no está acoplado con un intervalo de tiempo Δt_2 o Δt_1 correspondiente y mientras tanto se generan y se aplican únicamente primeros estímulos 21 o segundos estímulos 22. Por ejemplo, en el primer modo de funcionamiento pueden estar acoplados al menos el 50 % o el 60 % o el 70 % o el 80 % o el 90 % o incluso el 100 % de los intervalos de tiempo Δt_2 con un intervalo de tiempo Δt_1 correspondiente. Así mismo en el primer modo de funcionamiento pueden estar acoplados al menos el 50 % o el 60 % o el 70 % o el 80 % o el 90 % o incluso el 100 % de los intervalos de tiempo Δt_1 con un intervalo de tiempo Δt_2 correspondiente.

50 A continuación de la fase de aprendizaje llevada a cabo en el primer modo de funcionamiento tiene lugar la verdadera fase de estimulación. Para ello la unidad de control 10 cambia al segundo modo de funcionamiento. A modo de ejemplo en la figura 2B están representados, uno debajo de otro, los intervalos de tiempo Δt_1 y Δt_2 frente al tiempo t , durante los cuales los primeros estímulos 21 o los segundos estímulos 22 se generan y se aplican en el segundo modo de funcionamiento.

55 En la verdadera fase de estimulación se aprovecha la circunstancia de que segundos estímulos no específicos 22 debido al condicionamiento del sistema nervioso del paciente conseguido en la fase de aprendizaje también tienen efecto terapéutico. Para ello se aplican, a diferencia de en la fase de aprendizaje, no principalmente parejas, compuestas por primeros y segundos estímulos 21 y 22, más bien se aplican también de nuevo durante un intervalo de tiempo Δt_2 sólo segundos estímulos 22, que no están acoplados con la aplicación de un primer estímulo 21. Por ejemplo en el segundo modo de funcionamiento al menos el 10 % o el 20 % o el 30 % o el 40 % o el 50 % o el 60 % o el 70 % o el 80 % o el 90 % de los intervalos de tiempo Δt_2 no está asociado ningún intervalo de tiempo Δt_1 , es decir en total el número de intervalos de tiempo Δt_1 en el segundo modo de funcionamiento es menor que el número de segundos intervalos de tiempo Δt_2 . Ocasionalmente en el segundo modo de funcionamiento de acuerdo con una realización también pueden introducirse intervalos de tiempo Δt_1 , que no están acoplados con un intervalo de tiempo

Δt_2 . De acuerdo con una realización adicional puede estar previsto por ejemplo también que en el segundo modo de funcionamiento a todos los intervalos de tiempo Δt_2 no está asociado ningún intervalo de tiempo Δt_1 y que no se aplique ningún primer estímulo 21.

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

10 En el caso de la aplicación de parejas "P" de primeros y segundos estímulos 21, 22 los primeros y segundos estímulos 21, 22 de acuerdo con una forma de realización de diferente modalidad, es decir por ejemplo los primeros estímulos 21 son estímulos acústicos y los segundos estímulos 22 son estímulos vibratorios. De acuerdo con una forma de realización adicional los primeros y segundos estímulos 21, 22 aplicados como pareja "P" tienen la misma modalidad.

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

20 La unidad de medición 15 puede estar implantada en forma de uno o varios sensores en el cuerpo del paciente. Como sensores invasivos pueden servir por ejemplo electrodos cerebrales profundos, electrodos cerebrales sub- o epidurales, electrodos EEG subcutáneos y electrodos de la médula espinal sub- o epidurales. Además en nervios periféricos pueden utilizarse electrodos que van a fijarse como sensores.

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

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

35 Como alternativas a los sensores invasivos o también adicionalmente pueden utilizarse también uno o varios sensores no invasivos. La ventaja del uso de sensores no invasivos exclusivamente es que en este caso no tiene que implantarse ningún único componente del dispositivo. Sensores no invasivos son por ejemplo electrodos de electroencefalografía (EEG), sensores de magnetoencefalografía (MEG) y electrodos de electromiografía (EMG). Así mismo puede medirse por ejemplo a través de un acelerómetro la actividad patológicamente oscilatoria en el intervalo de frecuencias de temblor o la falta de movimiento (en el sentido de una disminución de los movimientos totales). Si se supera un valor predeterminado de la actividad de temblor o se queda por debajo de un valor crítico de la actividad por hora media (fuera de las horas nocturnas), entonces comienza por ejemplo la siguiente fase de aprendizaje en el primer modo de funcionamiento.

40 De acuerdo con una forma de realización se usan dos valores umbral para el control de los dos modos de funcionamiento. Por ejemplo pueden predeterminarse dos valores umbral A_L y A_S , con los que se compara la amplitud medida por la unidad de medición 15 por ejemplo de un síntoma. El valor umbral A_L puede ser mayor que el valor umbral A_S y representar el mayor de los dos valores umbral. Si la amplitud del síntoma supera el valor A_L , entonces se cambia del segundo modo de funcionamiento al primer modo de funcionamiento y se lleva a cabo una nueva fase de aprendizaje.

45 En caso de que la amplitud del síntoma supere su valor umbral A_S más fino durante el segundo modo de funcionamiento, entonces no se cambia al primer modo de funcionamiento, sino que el dispositivo 300 permanece en la verdadera fase de estimulación, sin embargo se aplican cada vez más parejas "P" de primeros estímulos

específicos 21 y segundos estímulos no específicos 22. Para ello puede saltarse por ejemplo una sucesión parcial compuesta por estímulos no específicos "U" (-U-U-UU- U-) y se salta a la sección siguiente en la secuencia, la pareja "P" de estímulos específicos y no específicos 21, 22. Siempre que en el segundo modo de funcionamiento por ejemplo esté predeterminado que se aplica un porcentaje determinado de segundos estímulos 22 junto con primeros estímulos 21, entonces puede aumentarse este porcentaje de parejas "P" al superarse el valor umbral A_S en un porcentaje determinado. Como ejemplo se considera que en el segundo modo de funcionamiento el 30 % de los segundos estímulos 22 se aplican como parejas "P" junto con primeros estímulos 21. Al superarse el valor umbral A_S puede aumentarse este porcentaje por ejemplo en del 20 % al 50 %. En cuanto la amplitud medida del síntoma queda por debajo después de nuevo de un valor umbral predeterminado adicional, puede regresarse de nuevo al 30 % previsto en el segundo modo de funcionamiento a modo de ejemplo.

Como valor de medición, cuya amplitud se compara con los valores umbral A_L y A_S , puede recurrirse por ejemplo a la actividad de banda beta medida por un sensor invasivo de la población de neuronas 30. En el caso de un sensor no invasivo puede usarse por ejemplo la amplitud media medida por un acelerómetro de la actividad de temblor como valor de medición.

Así mismo puede recurrirse al movimiento del paciente medido por el acelerómetro como valor de comparación. En este caso el mayor valor umbral A_L es sin embargo menor que el valor umbral A_S . Siempre que la amplitud media del movimiento del paciente quede por debajo del valor umbral A_S más fino, se aplican en el segundo modo de funcionamiento cada vez más pares "P" de primeros estímulos específicos 21 y segundos estímulos no específicos 22. Si la amplitud media del movimiento queda por debajo del valor A_L , entonces se cambia del segundo modo de funcionamiento al primer modo de funcionamiento y se lleva a cabo una nueva fase de aprendizaje. Este tratamiento puede utilizarse en particular en pacientes con Parkinson acinéticos.

La transición del segundo al primer modo de funcionamiento puede controlarse también por el paciente mediante un aparato de programación de paciente externo. Es decir el paciente tiene la posibilidad de pulsar una tecla en un pequeño aparato externo de mano, cuando siente que no está recibiendo suficiente terapia, es decir, cuando por ejemplo su temblor o su rigidez son demasiado intensos. Después de un modo predefinido, la unidad de control 10 cambia entonces del segundo modo de funcionamiento al primer modo de funcionamiento, es decir, a una nueva fase de aprendizaje. El modo predefinido significa en este caso que este cambio al primer modo de funcionamiento se desencadena por ejemplo ya mediante la primera pulsación de tecla del paciente. El dispositivo 100 o 300 puede ajustarse también por el médico, de modo que sólo después de un menor número de pulsaciones de tecla por intervalo de tiempo predeterminado, por ejemplo después de 3 pulsaciones de tecla cada media hora, tiene lugar el cambio al primer modo de funcionamiento. Así mismo también en esta forma de realización pueden utilizarse dos valores umbral A_L y A_S . En caso de que el número de las pulsaciones de tecla del paciente dentro de un intervalo de tiempo predeterminado supere el valor umbral A_S más fino durante el segundo modo de funcionamiento, entonces se aplican cada vez más parejas "P" de primeros estímulos específicos 21 y segundos estímulos no específicos 22. Si el número de pulsaciones de tecla supera el valor umbral A_S , se cambia a la fase de aprendizaje.

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

Además, puede estar previsto que después de una duración predeterminada se cambie del segundo modo de funcionamiento de nuevo al primer modo de funcionamiento, es decir, a la fase de aprendizaje. Para este modo de cambio no se requiere necesariamente un control de terapia con ayuda de la unidad de medición 15, es decir este modo de cambio puede implementarse tanto en el dispositivo 100 como en el dispositivo 300.

Para la generación de los segundos estímulos no específicos 22, la segunda unidad de estimulación 12 puede contener por ejemplo un altavoz, una fuente de luz (o fuente de imagen), un vibrador y/o un termoelemento. Generalmente, los segundos estímulos 22 serán más que suficiente para percibirse conscientemente por el paciente. En cambio se no sentirán por ejemplo ni como fuertemente desagradables ni molestos o incluso distractores. Como segundos estímulos acústicos 22 se tienen en cuenta por ejemplo un zumbido, un zumbido reverberante o una melodía, que se generan durante los intervalos de tiempo Δt_2 por el altavoz. Siempre que las señales ópticas se utilicen como segundos estímulos 22, éstas pueden ser por ejemplo patrones abstractos o figurativos, que durante los intervalos de tiempo Δt_2 o bien son estáticos o bien varían en el tiempo, por ejemplo una flor que se mueve en el viento, un pez que nada en el agua, un pájaro que vuela, un sol que sale, etc. Los segundos estímulos táctiles o vibratorios 22 pueden ser vibraciones con frecuencias perceptibles para el paciente, que se generan durante los intervalos de tiempo Δt_2 por un vibrador mecánico. Los estímulos de vibración perceptibles pueden presentar además frecuencias en el intervalo de 10 a 160 Hz o también, durante estímulos táctiles tener claramente frecuencias menores que son por ejemplo menores de 1 Hz. Pueden utilizarse también formas mixtas de estímulos táctiles y vibratorios. Los segundos estímulos táctiles o vibratorios 22 pueden seleccionarse por ejemplo por el propio paciente como agradables. Por medio del vibrador puede ejercerse así mismo durante los intervalos de tiempo Δt_2 sobre la piel del paciente un ligero efecto de masaje agradable. Como segundos estímulos térmicos 22 pueden usarse estímulos de calor o también estímulos de frío. Aunque los estímulos de frío tienen una mejor resolución temporal (lo que, en cambio, no es necesario en el caso de la estimulación no específica), se prefieren los

estímulos de calor, dado que los estímulos de frío no se sienten como agradables por el paciente (excepto en pleno verano).

Los segundos estímulos no específicos 22 pueden administrarse desde el principio hasta el final de un intervalo de tiempo Δt_2 respectivo al paciente de manera continua. Como alternativa pueden mantenerse también pausas de aplicación durante los intervalos de tiempo Δt_2 , por ejemplo los segundos estímulos 22 pueden administrarse en intervalos de tiempo determinados con pausas de aplicación intermedias durante los intervalos de tiempo Δt_2 . Estos patrones de tiempo pueden variarse también, por ejemplo de manera estocástica o determinista o estocástica-determinista mixta. Puede estar previsto que durante al menos el 60 % o el 70 % o el 80 % o el 90 % de la duración de un intervalo de tiempo Δt_2 respectivo se apliquen los segundos estímulos 22.

Como primeros estímulos específicos 21 se usan estímulos ópticos, acústicos, táctiles, vibratorios y/o térmicos, que tienen un efecto de desincronización o al menos provocan una disminución de la tasa de coincidencia de las neuronas enfermas. Más adelante se describe que es posible, por medio de la unidad de estimulación 11 estimular por separado diferentes zonas de cerebro 29 o médula espinal 29, transmitiéndose los primeros estímulos 21 aplicados a través de conducciones nerviosas a diferentes campos objetivo, que se encuentran en el cerebro 29 y/o médula espinal 29. Los campos objetivo pueden estimularse durante el periodo de tiempo de estimulación Δt_1 con primeros estímulos 21 eventualmente diferentes y/o desplazados en el tiempo.

De acuerdo con una configuración se administran a la población de neuronas 30, que presenta una actividad patológicamente sincrónica y oscilatoria, primeros estímulos 21, que provocan en la población de neuronas 30 un reinicio, un denominado restablecimiento, de la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas. Mediante el reinicio se sitúa la fase de las neuronas estimuladas independientemente del valor de fase actual en un valor de fase determinado, por ejemplo 0° . Por lo tanto, la fase de la actividad neuronal de la población de neuronas patológica 30 se controla por medio de estimulación dirigida. Dado que así mismo es posible estimular la población de neuronas patológica 30 en un sitio diferente, puede reiniciarse la fase de la actividad neuronal de la población de neuronas patológica 30 en los diferentes sitios de estimulación en diferentes instantes. Como resultado, se divide de este modo la población de neuronas patológica 30, cuyas neuronas eran previamente activas de manera sincrónica y con la misma frecuencia y fase, en varias subpoblaciones, que están representadas esquemáticamente en la figura 3 y que se caracterizan con los números de referencia 31, 32, 33 y 34 (a modo de ejemplo están representadas en este caso cuatro subpoblaciones). Dentro de una de las subpoblaciones 31 a 34 las neuronas son además sincrónicas después de un reinicio de la fase y se disparan también además con la misma frecuencia patológica, pero cada una de las subpoblaciones 31 a 34 presenta con respecto a su actividad neuronal la fase que se le impuso mediante el estímulo de estimulación. Esto significa que las actividades neuronales de las subpoblaciones 31 a 34 individuales después del reinicio de sus fases tienen además una evolución aproximadamente sinusoidal con la misma frecuencia patológica, pero diferentes fases.

Debido a la interacción patológica entre las neuronas, el estado generado por la estimulación con al menos dos subpoblaciones es inestable, y toda la población de neuronas 30 se aproxima rápidamente a un estado de desincronización completa, en la que las neuronas se disparan de forma no correlacionada. El estado deseado, es decir, la desincronización completa, no está presente inmediatamente por lo tanto después de la aplicación de los primeros estímulos 21, sino que, en la mayoría de los casos, en el plazo de pocos periodos o incluso en menos de un periodo, se ajusta la frecuencia patológica.

Una teoría para explicar el éxito de la estimulación se basa en que la desincronización deseada finalmente se permite sólo por la interacción patológicamente aumentada entre las neuronas. En este sentido se aprovecha un proceso de auto-organización, que es responsable de la sincronización patológica. Esto mismo provoca que a una división de una población completa 30 en subpoblaciones 31 a 34 con diferentes fases le siga una desincronización. Por el contrario, sin interacción patológicamente aumentada de las neuronas no tendría lugar desincronización alguna.

Además mediante la estimulación eléctrica con el dispositivo 100 o 300 puede conseguirse una reorganización de la conectividad de las redes neuronales perturbadas, de modo que puedan provocarse efectos terapéuticos que se mantienen durante un largo tiempo. La reconstrucción sináptica conseguida es de gran importancia para el tratamiento eficaz de enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

Unidades de estimulación para la generación de estímulos no específicos:

En las figuras 4A, 4B y 5 están representados ejemplos de realización de la segunda unidad de estimulación no invasiva 12 para la generación de los segundos estímulos no específicos 22. En el ejemplo de realización mostrado en las figuras 4A y 4B, la segunda unidad de estimulación 12 está realizada como el denominado "reloj de condicionamiento", que se portará cómodamente por el paciente. En la figura 4A se muestra la vista delantera, en la figura 4B la vista posterior del reloj de condicionamiento 12. El reloj de condicionamiento 12 se compone de una parte central 40, pulseras 41, una parte de cierre 42 y agujeros 43 correspondientes. Como alternativa puede usarse también un cierre de velcro o cualquier otro cierre equivalente. La parte central 40 contiene un altavoz 44 para la

generación de estímulos acústicos no específicos 22, por ejemplo una melodía o un zumbido agradable, así como un visualizador 45 para la generación de un impulso óptico no específico 22 agradable, no cegador, por ejemplo una flor que se mueve en el viento o un patrón luminoso abstracto con colores claros y cálidos. Así mismo, el reloj de condicionamiento 12 puede dotarse de uno o varios vibradores 46, que generan estímulos táctiles y/o vibratorios no específicos 22. Para la generación de estímulos táctiles 22 los vibradores pueden hacerse funcionar por ejemplo con frecuencias inferiores a 1 Hz. En particular, las partes móviles de los vibradores 46 pueden estar ajustadas en este caso de modo que puedan realizarse mejor estímulos de presión, es decir, la dirección de movimiento principal de los vibradores 46 se dirigirá a la piel. Así mismo los estímulos táctiles 22 podrían generarse también mediante actuadores de presión o elementos que se mueven lentamente con respecto a la piel, que pueden estar integrados por ejemplo en el reloj de condicionamiento. Siempre que por medio de los vibradores 46 se generen estímulos vibratorios 22, pueden utilizarse frecuencias de vibración en el intervalo de 10 a 160 Hz o superiores. En este caso, las partes móviles de los vibradores 46 pueden tener una dirección de movimiento marcada esencialmente en paralelo a la superficie de la piel. Así mismo, son posibles movimientos en perpendicular a la superficie de la piel. Los vibradores 46 pueden hacerse funcionar también de modo que generan al mismo tiempo estímulos táctiles y vibratorios 22.

De acuerdo con una forma de realización, en el lado posterior del reloj de condicionamiento 12 está dispuesto un termoestimulador, con el que pueden administrarse segundos estímulos térmicos 22 a la piel del paciente.

El reloj de condicionamiento 12 puede estar diseñado también de modo que genere sólo un estímulo no específico 22 de una modalidad sensorial, por ejemplo sólo un estímulo óptico. La alimentación de corriente del reloj de condicionamiento 12 tiene lugar mediante una batería y/o células solares y/o un volante mecánico en el interior del reloj de condicionamiento 12.

Para el control del efecto de estimulación, el reloj de condicionamiento 12 puede incluir adicionalmente un acelerómetro, con el que puede medirse la actividad oscilatoria patológica, por ejemplo de temblor patológico, o también el nivel de actividad media del paciente. El nivel de actividad media del paciente refleja la ralentización o empobrecimiento de los movimientos o de la incapacidad de movimiento del paciente (es decir la bradicinesia, hipocinesia y acinesia).

Un ejemplo de realización adicional de la segunda unidad de estimulación no invasiva 12 está representado esquemáticamente en la figura 5. A este respecto se trata de un estimulador por ejemplo en forma de teléfono móvil, que puede portarse por ejemplo en el bolsillo de la camisa o bolsillo del pantalón del paciente y que genera por medio de un altavoz 47 acústicos estímulos no específicos 22.

Así mismo puede estar previsto un aparato de programación externo para el médico, con el que pueden ajustarse los parámetros de la unidad de control 10, de la unidad de estimulación específica 11 y/o de la unidad de estimulación fisiológica, no específica 12. Además puede proporcionarse al paciente así mismo un aparato de programación externo, con el que el paciente puede exponer los aparatos de estimulación o puede modificar los parámetros de las unidades de estimulación 11 y 12 en límites estrechos, predeterminados por el médico. Así mismo el aparato de programación determinado para el paciente puede contener la funcionalidad ya anteriormente descrita adicionalmente, por medio de la cual el paciente puede provocar por sí solo, por ejemplo mediante el accionamiento de una tecla, un cambio del segundo modo de funcionamiento al primer modo de funcionamiento, es decir, la fase de aprendizaje, cuando éste no siente que la terapia sea suficiente, es decir, cuando por ejemplo su temblor o su rigidez son demasiado intensos. Los aparatos de programación pueden comunicar por ejemplo a través de comunicaciones por radio con los componentes respectivos del aparato de estimulación.

Unidades de estimulación para la generación de estímulos ópticos específicos:

A continuación se describen configuraciones de la primera unidad de estimulación no invasiva 11 para la generación de primeros estímulos ópticos 21. Las unidades de estimulación de este tipo pueden tomarse también de la solicitud de patente alemana N° 10 2008 012 669.1 con el título "Vorrichtung und Verfahren zur visuellen Stimulation", que se ha depositado el 5 de marzo de 2008 en la Oficina Alemana de Patentes y Marcas. El contenido completo de la divulgación de la solicitud de patente alemana N° 10 2008 012 669.1 se recoge por la presente en la divulgación de la presente solicitud.

A continuación se trata la generación de los primeros estímulos ópticos 21. Se entiende que estos primeros estímulos específicos 21 se aplican en combinación con los segundos estímulos no específicos 22, tal como se describió anteriormente por ejemplo en relación con las figuras 1 a 5.

La figura 6 muestra esquemáticamente una configuración de la primera unidad de estimulación 11, que incluye una pluralidad de elementos de estimulación. En el presente ejemplo de realización, la unidad de estimulación 11 presenta dos elementos de estimulación 112 y 113, que se controlan por la unidad de control 10. En la figura 6 está representado así mismo un ojo 114 de un paciente.

Durante el funcionamiento de la primera unidad de estimulación 11 los elementos de estimulación 112 y 113

generan primeros estímulos ópticos 115 o 116, que se reciben por el paciente a través de uno o los dos ojos 114 y se transmiten a través de los nervios ópticos a poblaciones de neuronas en el cerebro. La unidad de control 10 controla los elementos de estimulación 112 y 113 a este respecto de tal manera que se generan los primeros estímulos ópticos 115 y 116 por ejemplo de manera desplazada en el tiempo.

5 En lugar de una aplicación desplazada en el tiempo de los primeros estímulos ópticos 115 y 116 pueden aplicarse los mismos también con diferentes fases o diferentes polaridades. Así mismo pueden concebirse también formas mixtas, es decir los primeros estímulos ópticos 115 y 116 pueden estar por ejemplo desplazados en el tiempo y presentar diferentes polaridades. La primera unidad de estimulación 11 puede estar diseñada de modo que con ella
10 pueda realizarse por ejemplo sólo una de las variantes de estimulación mencionadas anteriormente, o la primera unidad de estimulación 11, como alternativa, puede estar diseñada de modo que con ella puedan realizarse varias de las variantes de estimulación mencionadas.

15 Los primeros estímulos ópticos 115 y 116 pueden basarse en una variación de la luminosidad o del brillo (o variación de la intensidad de la luz o de la luminosidad), por ejemplo pueden aplicarse como impulsos o como secuencias de impulsos con luminosidad o brillo variados. Los primeros estímulos ópticos 115 y 116 pueden administrarse en función de la configuración de la primera unidad de estimulación 11 como modulación de la luminosidad de estímulos ópticos naturales, por ejemplo por medio de unas gafas de transmisión homogéneas o segmentadas, como estímulo óptico modulado que aparece adicionalmente a un estímulo óptico natural, por ejemplo
20 por medio de unas gafas de luz parcialmente transparentes, o como estímulo de brillo artificial, por ejemplo por medio de unas gafas de luz no transparentes. En caso de que el paciente reciba los primeros estímulos ópticos 115, 116 a través de los dos ojos 114, los primeros estímulos ópticos respectivos 115, 116 de los dos ojos 114 pueden correlacionarse o coordinarse.

25 Los primeros estímulos ópticos 115, 116 generados por los elementos de estimulación 112, 113 están diseñados de modo que cuando se reciben por la retina y se conducen a través del nervio óptico a una población de neuronas con una actividad patológicamente sincrónica y oscilatoria, provocan en la población de neuronas un reinicio de la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas.

30 En la figura 7 está representado esquemáticamente el campo visual 117 de un paciente. Como campo visual se denomina el espacio que se abarca con un ojo sin movimientos oculares. En la figura 7, para simplificar, el campo visual 117 está representado de forma circular. Habitualmente el campo visual tiene una forma ovalada abombada. El tamaño y la forma precisos del campo visual están sujetos a este respecto a oscilaciones individuales y además dependen de la edad.

35 Pueden describirse puntos en el campo visual 117 por ejemplo con ayuda de sus coordenadas polares. En la figura 7 están representadas a modo de ejemplo las posiciones espaciales de los elementos de estimulación 112 y 113 en el campo visual 117. Para la ilustración está caracterizado en cada caso un vértice de los elementos de estimulación 112 y 113 con un vector 118 o 119. Los vectores 118 y 119 pueden describirse en el sistema de coordenadas
40 polares a través de su valor y los ángulos ϕ_{118} o ϕ_{119} , que forman con el eje x.

Diferentes sitios en el campo visual 117 se representan a través del cristalino del ojo en diferentes sitios de la retina. Los diferentes sitios de la retina están unidos a su vez a través del nervio óptico con diferentes neuronas en el cerebro. Esto significa que con los elementos de estimulación 112 y 113 dispuestos en diferentes lugares espaciales
45 pueden estimularse en cada caso diferentes neuronas. En consecuencia, los elementos de estimulación 112 y 113 así como eventualmente otros elementos de estimulación pueden estar dispuesto en el espacio en el campo visual 117 del paciente de modo que se transmitan los estímulos ópticos recibidos por la retina a diferentes campos objetivo en el cerebro. Por consiguiente pueden estimularse de manera dirigida diferentes subpoblaciones de una población de neuronas patológica con los elementos de estimulación 112 y 113, y puede llevarse a cabo un reinicio
50 desplazado en el tiempo de las fases de esta subpoblación, tal como se ha descrito anteriormente en relación con la figura 3.

La asociación de las zonas del campo visual a zonas correspondientes del cerebro se describe por ejemplo en el artículo "Visual Field Maps in Human Cortex" de B. A. Wandell, S. O. Dumoulin y A. A. Brewer, publicado en Neuron
55 56, Oktober 2007, páginas 366 a 383.

La primera unidad de estimulación 11 puede hacerse funcionar por ejemplo en un denominado modo de "bucle abierto", en el que la unidad de control 10 controla la unidad de estimulación 11 de tal manera que los elementos de estimulación 112, 113 generan primeros estímulos ópticos 115, 116 predeterminados. Además la primera unidad de estimulación 11 junto con la unidad de control también se perfecciona en un sistema de "bucle cerrado"
60 representado esquemáticamente en la figura 8. En esta realización está prevista adicionalmente aún una unidad de medición 15, que proporciona señales de medición registradas en el paciente y transmite las mismas a la unidad de control 10. En el caso de la unidad de medición 15 puede tratarse de sensores no invasivos o invasivos (véase la descripción anterior en relación con la figura 3).

65 Con respecto a la interacción de la unidad de control 10 con la unidad de medición 15 pueden concebirse distintas

configuraciones. Por ejemplo, tal como se describió anteriormente, por medio de las señales de medición puede cambiarse entre el primer modo de funcionamiento, la fase de aprendizaje, y el segundo modo de funcionamiento, la verdadera fase de estimulación. Así mismo, por la unidad de control 10 por medio de la manifestación de las características patológicas pueden ajustarse parámetros de los primeros estímulos ópticos^{115, 116}, tal como por ejemplo la intensidad (amplitud) de los estímulos o la frecuencia de la estimulación o las pausas entre las secuencias de estimulación.

Además puede estar previsto que las señales de medición registradas por la unidad de medición 15 se conviertan directa u opcionalmente después de una o varias etapas de procesamiento en primeros estímulos ópticos y se apliquen por la primera unidad de estimulación 11. Por ejemplo, las señales de medición pueden alimentarse de manera intensificada y opcionalmente según cálculo matemático (por ejemplo después de mezclarse las señales de medición) con un retardo de tiempo y etapas de cálculo lineal y/o no lineal como señales de control en las entradas de control de los elementos de estimulación 112, 113. El modo de cálculo se selecciona en este sentido de modo que se contrarreste la actividad neuronal patológica y las señales de estimulación con actividad neuronal patológica decreciente así mismo desaparecen o al menos se reduce claramente su intensidad.

En la figura 9 se muestra esquemáticamente una configuración de la primera unidad de estimulación 11 como gafas de transmisión, que se compone de los siguientes componentes: (i) dos partes de borde 121 con en cada caso un cristal de gafa 122 modulado en transmisión (individualmente para cada ojo), (ii) dos ganchos de oreja 123, con los que se sujetan de forma mecánica las gafas detrás de la oreja del paciente, y (iii) la unidad de control 10, que controla la transmisión de los cristales 122 modulados en transmisión de las gafas. En lugar de unas gafas de transmisión pudrían usarse también una de las gafas que se describen más adelante, tal como por ejemplo unas gafas de luz parcialmente transparente o no transparentes, como gafas de estimulación. Una batería o un acumulador para la alimentación de corriente de los elementos constructivos eléctricos pueden colocarse en la unidad de control 10 o también separados constructivamente de la unidad de control 10 en o sobre las gafas. Las gafas pueden encenderse por el paciente por medio de una unidad de accionamiento 124 (por ejemplo botón de encendido y/o regulador giratorio). Con el regulador giratorio puede ajustarse por ejemplo la intensidad de estimulación máxima. Adicionalmente a los componentes mencionados anteriormente, puede estar previsto un medio de control 125, que está conectado por ejemplo de forma telemétrica o a través de un cable de conexión con la unidad de control 10. En el caso de una conexión a través de un cable pueden usarse conexiones enchufables para la conexión o desconexión.

Así mismo puede proporcionarse también un medio de control (no representado) adicional, que se hace funcionar por ejemplo por el médico, que está conectado de manera telemétrica o a través de un cable de conexión con la unidad de control 10. En el caso de una conexión a través de un pueden usarse conexiones enchufables para la conexión o desconexión.

Además pueden estar previstos uno o varios sensores, por ejemplo electrodos EEG o un acelerómetro, para el registro y/o la documentación del éxito de la estimulación y para el examen por el médico.

La figura 10 muestra esquemáticamente un dispositivo 1000, que presenta una primera unidad de estimulación 11 diseñada tal como en la figura 9, una unidad de medición que se compone de electrodos EEG 126 así como una segunda unidad de estimulación 12 para la aplicación de los segundos estímulos no específicos. Todas las unidades del dispositivo 1000, es decir la primera y segunda unidad de estimulación 11, 12 así como la unidad de medición, son unidades no invasivas, que no tienen que implantarse por medio de una operación en el cuerpo del paciente. Los electrodos EEG 126 son epicutáneos, es decir se fijan sobre la piel del paciente y se conectan a través de cables de conexión 127 con la unidad de control 10. La unidad de control 10 usa las señales de medición suministradas por los electrodos EEG 126 por ejemplo para el ajuste del modo de funcionamiento. La unidad de control 10 puede intensificar también por ejemplo la diferencia de potencial medida por medio de los electrodos EEG 126 y usar esta señal después de un cálculo opcional lineal o no lineal para el control de los cristales modulados en transmisión 122 de las gafas de transmisión. Como alternativa a los cables de conexión 127, los electrodos EEG 126 pueden estar conectados también sin cable, es decir de manera telemétrica con la unidad de control 10. Esto tiene la ventaja de que el paciente no se obstaculiza por cables de conexión y por ejemplo pueden quedar colgando obstáculos. Como segunda unidad de estimulación 12 el dispositivo 1000 presenta el reloj de condicionamiento mostrado en las figuras 4A y 4B. Los segundos estímulos no específicos pueden generarse como alternativa también por medio de una segunda unidad de estimulación 12 diseñada de otro modo.

En la figura 11 están representadas esquemáticamente unas gafas de transmisión 11 diseñadas como primera unidad de estimulación con cristales de transmisión homogéneos 122. Las gafas de transmisión 11 comprende además ganchos de oreja 123 para la fijación mecánica a la cabeza del paciente, un nervio 140, que conecta los dos cristales de transmisión 122, y partes de borde 121, en las que están engastados los cristales de transmisión 122. Los cristales de transmisión 122 son homogéneos, es decir no están divididos en diferentes segmentos. La transmisión del cristal de transmisión derecho e izquierdo 122 puede regularse por separado, es decir los cristales de transmisión 122 pueden usarse como elementos de estimulación 112 y 113 en el sentido de la configuración representada en la figura 6. Por medio de las gafas de transmisión 11 pueden estimularse los dos ojos del paciente con primeros estímulos ópticos diferentes en cada caso.

En la figura 12 están representadas unas gafas de transmisión 11 con cristales de transmisión segmentados. Los cristales de transmisión están divididos en cada caso en segmentos diferentes, cuya transmisión puede controlarse por separado. La segmentación puede ser por ejemplo radial y/o circular (ambas posibilidades se muestran en la figura 12). La realización mostrada en la figura 12 de unas gafas de transmisión segmentadas 11 ha de entenderse únicamente a modo de ejemplo. El número de segmentos así como las formas geométricas de los segmentos individuales pueden seleccionarse de otro modo.

Los segmentos de las gafas de transmisión 11 corresponden a los elementos de estimulación mostrados en la figura 6. En la figura 12 están caracterizados a modo de ejemplo cuatro de los segmentos con los números de referencia 141, 142, 143 y 144.

Por medio de los segmentos 141 a 144 se explicará a continuación a modo de ejemplo cómo mediante reinicio desplazado en el tiempo de las fases de subpoblaciones de una población de neuronas patológicamente síncrona y oscilatoria, puede conseguirse una desincronización de toda la población de neuronas. Los segmentos 141 a 144 se han seleccionado de modo que los primeros estímulos ópticos generados por los mismos se reciben en cada caso preferentemente por una parte determinada de la retina del paciente, a partir de donde se transmiten los estímulos a zonas determinadas del cerebro, de modo que se haga posible la escisión descrita anteriormente de una población de neuronas patológica en subpoblaciones. Para que se formen subpoblaciones con diferentes fases, los primeros estímulos ópticos pueden generarse por ejemplo de manera desplazada en el tiempo por los segmentos 141 a 144. Es equivalente a la generación desplazada en el tiempo de los estímulos una generación desplazada en fase de los estímulos, que como resultado lleva así mismo a un reinicio desplazado en el tiempo de las fases de las diferentes subpoblaciones.

Un procedimiento de estimulación adecuado para los fines descritos anteriormente, que puede llevarse a cabo por ejemplo con las gafas de transmisión 11 descritas anteriormente, está representado esquemáticamente en la figura 13. En la figura 13 están representados, uno debajo de otro, los primeros estímulos ópticos 145 aplicados por medio de los segmentos 141 a 144 frente al tiempo t . En el caso de la forma de realización mostrada en la figura 13 se parte de que sólo los segmentos 141 a 144 de las gafas de transmisión 11 generan primeros estímulos ópticos 145, es decir sólo la transmisión de estos segmentos se modula por la unidad de control 10. Naturalmente esto ha de entenderse sólo a modo de ejemplo. En configuraciones alternativas, en lugar de los segmentos 141 a 144 puede recurrirse a otros segmentos para la generación de los estímulos ópticos. Es posible, tal como en la figura 13 usar sólo una selección de los segmentos de las gafas de transmisión 11 para la estimulación o también todos los segmentos.

En el procedimiento representado en la figura 13, cada uno de los segmentos 141 a 144 aplica periódicamente el primer estímulo óptico 145. Por segmento 141 a 144 se aplica tres veces el estímulo 145 en el presente ejemplo. Como alternativa, el estímulo 145 podría repetirse por secuencia por ejemplo también de una a cinco veces. La frecuencia $f_{\text{stim}} = 1/T_{\text{stim}}$, con la que los estímulos 145 se repiten por segmento 141 a 144, puede encontrarse en el intervalo de 1 a 30 Hz y en particular en el intervalo de 5 a 20 Hz, pero también puede adoptar valores menores o mayores. Las secuencias de este tipo de estímulos ópticos son adecuadas para reiniciar la fase neuronal de una subpoblación de neuronas patológica estimulada.

La frecuencia f_{stim} puede encontrarse por ejemplo en el intervalo de la frecuencia media de la actividad patológicamente rítmica de la red objetivo. En el caso de enfermedades neurológicas y psiquiátricas, la frecuencia media se encuentra habitualmente en el intervalo de 1 a 30 Hz, pero también puede encontrarse fuera de este intervalo. En este sentido ha de tenerse en cuenta que la frecuencia, con la que las neuronas patológicas se disparan de forma síncrona, habitualmente no es constante, sino que de todos modos puede presentar variaciones y además muestra desviaciones individuales en cada paciente.

Para la determinación de la frecuencia f_{stim} puede determinarse por ejemplo la frecuencia de pico media de la actividad rítmica patológica del paciente. Esta frecuencia de pico puede usarse entonces como la frecuencia de estimulación f_{stim} o también variarse, por ejemplo en un intervalo de $f_{\text{stim}} - 3 \text{ Hz}$ a $f_{\text{stim}} + 3 \text{ Hz}$. Como alternativa, puede seleccionarse también sin medición previa una frecuencia f_{stim} en el intervalo de 1 a 30 Hz y variarse la misma por ejemplo durante la estimulación, hasta hallarse la frecuencia f_{stim} , con la que puedan conseguirse los mejores éxitos de estimulación. Como alternativa adicional, para la frecuencia de estimulación f_{stim} puede recurrirse a un valor de la bibliografía conocido para la enfermedad respectiva. Eventualmente, este valor puede incluso variarse, hasta que se consigan por ejemplo resultados de estimulación óptimos.

La estructura de un primer estímulo óptico 145 individual se explicará a continuación por medio del primer estímulo 145 generado por el segmento 141. En este caso, en el instante t_1 se controla el segmento 141 por la unidad de control 10 de tal manera que se minimiza la transmisión, es decir la transparencia del segmento 141. En el instante t_2 la unidad de control 10 conecta la transmisión del segmento 141 al valor máximo. En otras palabras, esto significa que el segmento 141 es menos transparente cuando se estimula. De manera correspondiente, el paciente percibe un brillo reducido de la luz del entorno en la zona del segmento 141 durante la estimulación. Como alternativa es también posible conectar al máximo la transmisión del segmento 141 en el instante t_1 y al

mínimo en el instante t_2 , de modo que el segmento 141 se hace más transparente durante la estimulación.

En principio puede concebirse seleccionar como transmisión máxima el 100 %, es decir en este caso no se atenúa en absoluto la luz del entorno mediante el segmento respectivo. Sin embargo, una alta transmisión de este tipo no puede alcanzarse con frecuencia, debido a limitaciones técnicas, de modo que pueden seleccionarse valores de transmisión más pequeños para la transmisión máxima en el intervalo del 60 % al 100 %. La transmisión mínima puede adoptar un valor en el intervalo del 0 % al 30 %. Pero pueden conseguirse también éxitos de estimulación con valores de transmisión que se encuentran fuera de los intervalos indicados.

La duración de un primer estímulo óptico 145, es decir el periodo de tiempo entre los instantes t_1 y t_2 , puede ascender por ejemplo a $T_{stim}/2$. En este caso, el periodo de tiempo, durante el que se estimula, y la pausa de estimulación posterior, son de igual duración. En cambio, es también posible seleccionar otras duraciones de estimulación, por ejemplo en el intervalo de $T_{stim}/2 - T_{stim}/10$ a $T_{stim}/2 + T_{stim}/10$. También son posibles otras duraciones de estimulación y puede determinarse por ejemplo experimentalmente.

De acuerdo con la configuración mostrada en la figura 13, la administración de los primeros estímulos ópticos 145 tiene lugar de los segmentos 141 a 144 individuales de las gafas de transmisión 11 con un retardo temporal entre los segmentos 141 a 144 individuales. Por ejemplo, el comienzo de estímulos 145 sucesivos en el tiempo y aplicados por diferentes segmentos 141 a 144 puede estar desplazado un tiempo τ .

En el caso de N elementos de estimulación o segmentos, que se utilizan para la estimulación, el retardo temporal τ entre en cada caso dos estímulos sucesivos 145 puede encontrarse por ejemplo en el intervalo de una enésima parte del periodo $T_{stim} = 1/f_{stim}$. En el ejemplo de realización mostrado en la figura 13 (N = 4) el retardo temporal τ asciende por consiguiente a $T_{stim}/4$. A partir del requisito de que el retardo temporal τ entre en cada caso dos estímulos sucesivos 145 ascienda a T_{stim}/N , puede desviarse hasta cierto grado. Por ejemplo puede desviarse del valor T_{stim}/N para el retardo temporal τ en hasta el $\pm 10\%$, $\pm 20\%$ o $\pm 30\%$. En el caso de una desviación de este tipo se consiguieron aún éxitos de estimulación, es decir pudo observarse aún un efecto de desincronización.

La forma rectangular representada en la figura 13 de los impulsos individuales 145 representa una forma ideal. En función de la calidad de la electrónica que genera los impulsos individuales 145 y de los cristales de transmisión 122 se desvía de la forma rectangular ideal. En cambio, pueden usarse también, por ejemplo en función de la enfermedad de base del paciente así como del estado psíquico-físico individual, por ejemplo la sensibilidad al deslumbramiento, estímulos con pendientes menos marcadas, es decir, evoluciones más suaves.

En lugar de estímulos de forma rectangular 145, la unidad de control 10 puede generar por ejemplo también primeros estímulos ópticos diseñados de otro modo, tal como se representan a modo de ejemplo en las figuras 14 a 16. En la figura 14 se muestran primeros estímulos ópticos de forma triangular 146. En el instante t_1 se conecta por ejemplo a la transmisión mínima y hasta el instante t_2 aumenta la transmisión de manera continua al valor máximo. Como alternativa puede estar previsto que la transmisión al comienzo del estímulo 146 sea máxima y que a continuación caiga hasta el valor mínimo.

En la figura 15 se muestran primeros estímulos ópticos de forma triangular 147 con una pendiente ascendente y una descendente. Empezando en el instante t_1 en este caso se aumenta la transmisión por ejemplo y después de alcanzarse el máximo se reduce de nuevo hasta el instante t_2 .

Así mismo puede estar previsto que las pendientes ascendentes y descendentes de los estímulos estén "redondeadas" (por ejemplo exponencialmente). Esto se muestra en la figura 16 por medio de primeros estímulos ópticos de forma rectangular 148 redondeados. Además, los estímulos pueden sustituirse también por una forma sinusoidal sencilla.

Las formas de señal descritas anteriormente y sus parámetros han de entenderse sólo a modo de ejemplo. Es de todos modos posible desviarse de las formas de señal indicadas anteriormente y sus parámetros.

Puede desviarse de diferente manera del patrón de estimulación estrictamente periódico mostrado en las figuras 13 a 16. Por ejemplo el retardo temporal τ entre dos estímulos sucesivos 145, 146, 147 o 148 no necesita ser necesariamente siempre igual. Puede estar previsto que las separaciones temporales entre los estímulos individuales 145, 146, 147 o 148 se seleccionen de forma diferente. Así mismo, los tiempos de retardo pueden variarse también durante el tratamiento de un paciente. También los tiempos de retardo pueden ajustarse con respecto a los tiempos de propagación de señal fisiológicos.

Además, durante la aplicación de los estímulos 145, 146, 147 o 148 pueden preverse pausas, durante las cuales no tiene lugar estimulación alguna. Las pausas pueden seleccionarse con cualquier duración y en particular ascender a un múltiplo entero del periodo T_{stim} . Las pausas pueden mantenerse después de un número aleatorio de estimulaciones. Por ejemplo puede llevarse a cabo una estimulación durante N periodos sucesivos de duración T_{stim} y a continuación se mantiene una pausa de estimulación durante M periodos de duración T_{stim} , siendo N y M

números enteros bajos, por ejemplo en el intervalo de 1 a 15. Este esquema o bien puede seguirse de manera periódica o bien modificarse de manera estocástica y/o determinista, por ejemplo de manera caótica.

Una posibilidad adicional de desviarse del patrón de estimulación estrictamente periódico mostrado en las figuras 13 a 16, consiste en variar las distancias temporales entre estímulos sucesivos 145, 146, 147 o 148 por segmento 141 a 144 de manera estocástica o determinista o de manera estocástica-determinista mixta.

Además, por periodo T_{stim} (o en otros pasos de tiempo) puede variarse el orden en el que los segmentos 141 a 144 aplican los estímulos 145, 146, 147 o 148. Esta variación puede tener lugar de manera estocástica o determinista o de manera estocástica-determinista mixta.

Además, en el caso del patrón de estimulación, en el que N periodos de estimulación van seguidos de M periodos de pausa y se repiten como ciclo, en el plazo de N periodos de estimulación correspondientes puede seleccionarse el mismo orden de los segmentos 141 a 144, que en cambio puede variarse entre diferentes bloques con N periodos de estimulación. Esta variación puede tener lugar de manera estocástica o determinista o de manera estocástica-determinista mixta.

Así mismo, por periodo T_{stim} (o en un intervalo de tiempo distinto) puede recurrirse sólo a un número determinado de los segmentos 141 a 144 para la estimulación y los segmentos implicados en la estimulación pueden variarse en cada intervalo de tiempo. También esta variación puede tener lugar de manera estocástica o determinista o de manera estocástica-determinista mixta.

En lugar de los estímulos 145 a 148 en forma de impulso y desplazados en el tiempo uno con respecto a otro, representados en las figuras 13 a 16, pueden utilizarse también estímulos ópticos con otras formas de señal. Por ejemplo, cada uno de los segmentos 141 a 144 puede generar una señal sinusoidal (por ejemplo continua), estando desplazadas una con respecto a otra las fases de las señales sinusoidales generadas por diferentes segmentos 141 a 144. La frecuencia media de las señales sinusoidales puede ser igual a este respecto. Los desplazamientos de fase entre las señales sinusoidales individuales pueden estar o bien predeterminadas, por ejemplo, la desviación de fases entre en cada caso dos de N señales de estimulación puede ascender a $2\pi/N$, lo que corresponde a un desplazamiento de tiempo de T_{stim}/N , o los desplazamientos de fases pueden variarse por ejemplo de manera caótica y/o estocástica. Así mismo, los estímulos ópticos pueden presentar diferentes polaridades. En el caso de una señal sinusoidal como estímulo óptico puede aplicarse por ejemplo la señal sinusoidal por dos segmentos simultáneamente, pero con polaridad inversa (corresponde a un desplazamiento de fases de π).

Además es posible que cada uno de los segmentos 141 a 144 aplique una señal sinusoidal con en cada caso diferente frecuencia. Por ejemplo, uno de los segmentos puede aplicar una señal sinusoidal con 5 Hz y los otros tres segmentos pueden aplicar señales sinusoidales con 4 Hz, 3 Hz o 2 Hz (es decir en el caso de unas gafas de transmisión se varía la transmisión del segmento respectivo 141 a 144 con la frecuencia correspondiente). En lugar de señales sinusoidales pueden usarse también otras formas de señal (oscilantes), por ejemplo señales rectangulares, con la frecuencia fundamental correspondiente. Las señales no necesitan aplicarse de manera desplazada en el tiempo, sino que los segmentos 141 a 144 pueden generar los estímulos ópticos por ejemplo también al mismo tiempo. Los estímulos ópticos pueden aplicarse de manera continua durante un periodo de tiempo más largo, pero pueden mantenerse también pausas durante la aplicación.

La aplicación de estímulos ópticos con diferentes frecuencias no lleva necesariamente a un rápido reinicio de la fase de la actividad neuronal en las subpoblaciones estimuladas respectivas, sin embargo mediante la estimulación con estas señales se impone a las subpoblaciones estimuladas en cada caso durante un cierto periodo de tiempo, una fase determinada, dependiente de la frecuencia de estimulación respectiva. Por último, esto lleva también a una desincronización de toda la población de neuronas.

En la figura 17 están representadas esquemáticamente como forma de realización adicional de la primera unidad de estimulación, unas gafas de luz parcialmente transparentes 11. En el caso de las gafas de luz parcialmente transparentes 11 no se usa cristal alguno, cuya transmisión puede variarse. Más bien, sólo una parte 149 de cada uno de los cristales de gafa es transparente, mientras que la otra parte 150 de los cristales de gafa no es transparente. En al menos un lugar, está dispuesta por cristal de gafa, una fuente de luz. La fuente de luz puede ser por ejemplo un diodo fotoemisor o un cable de fibra de vidrio, que transmite por ejemplo la luz de un diodo fotoemisor fijado en otro sitio o de otro diodo fotoemisor a este sitio en el cristal de gafa. Las gafas de luz 11 mostradas en la figura 17 disponen, por cristal de gafa, de cuatro fuentes de luz 151, 152, 153 y 154. Las gafas de luz 11 pueden disponer también de cualquier otro número de fuentes de luz, que pueden estar dispuestas en cualquier geometría. Así mismo, también la parte transparente 149 puede estar diseñada de manera distinta a la figura 17.

El paciente puede mirar sólo a través de la parte transparente 149 de los cristales de gafa. Cuando esta parte es pequeña en comparación con todo el cristal de gafa, se obliga al paciente a mantener situados constantemente sus ojos con respecto a las gafas. Las fuentes de luz 151 a 154 estimulan sólo la retina del paciente, mientras que no estimulan visualmente a un observador en el otro lado de las gafas. Las diferentes fuentes de luz 151 a 154

estimulan por ejemplo determinados campos parciales de la retina del paciente. El espacio intermedio entre el borde de gafa y la cara puede estar cerrado de manera estanca a la luz (no representado).

5 En la figura 18, están representadas esquemáticamente como forma de realización adicional de la primera unidad de estimulación, unas gafas de luz no transparentes 11. En el caso de las gafas de luz no transparentes 11, el cristal de gafa 155 es completamente no transparente. En al menos un lugar de cada uno de los cristales de gafa 155 está instalada una fuente de luz. Las fuentes de luz pueden estar diseñadas al igual que en el caso de las gafas de luz parcialmente transparentes, es decir, por ejemplo como diodos fotoemisores o cables de fibra de vidrio. En el ejemplo mostrado en la figura 18, cada uno de los cristales de gafa no presentan ninguna fuente de luz. Cuatro de estas fuentes de luz están dotadas de los números de referencia 151 a 154. Las gafas de luz 11 pueden presentar en cambio también cualquier otro número de fuentes de luz, que pueden estar dispuestas de cualquier manera.

15 El paciente no puede mirar a través de los cristales de gafa, sino que éste se estimula exclusivamente por las fuentes de luz. Las fuentes de luz estimulan, tal como en el caso de las gafas de luz parcialmente transparentes, sólo la retina del paciente. Las diferentes fuentes de luz estimulan determinados campos parciales de la retina del paciente. El espacio intermedio entre el borde de gafa y la cara puede estar cerrado de manera estanca a la luz (no representado).

20 Las gafas de luz no transparentes 11 pueden contener un objetivo de fijación (*fixation target*), que puede fijar el paciente de manera agradable (por ejemplo sin efectos de deslumbramiento). Mediante la instrucción de fijar durante la terapia el objetivo de fijación, se evita que el paciente siga con movimientos oculares las diferentes fuentes de luz intermitentes. En este último caso se estimularía sobre todo la parte central de la retina, la fovea, mientras que con un objetivo de fijación pueden estimularse las diferentes partes de la retina.

25 Un procedimiento de estimulación, que puede llevarse a cabo por ejemplo con las gafas de luz 11 mostradas en las figuras 17 y 18, está representado esquemáticamente en la figura 19. En la figura 19 están representados uno debajo de otro los primeros estímulos ópticos 156 aplicados por las fuentes de luz 151 a 154 de las gafas de luz 11 frente al tiempo t.

30 El procedimiento representado en la figura 19 corresponde esencialmente al procedimiento mostrado en la figura 13 para las gafas de transmisión. En el caso de procedimiento representado en la figura 19, cada una de las fuentes de luz 151 a 154 aplica periódicamente el estímulo 156. La frecuencia $f_{\text{stim}} = 1/T_{\text{stim}}$, con la que se repiten los estímulos 156 por fuente de luz 151 a 154, puede encontrarse en el intervalo de 1 a 30 Hz y en particular en el intervalo de 5 a 20 Hz, pero puede adoptar también valores menores o mayores.

35 Para una representación más sencilla, en la figura 19 está representado el procedimiento de estimulación sólo para cuatro fuentes de luz 151 a 154. Este procedimiento puede ampliarse sin embargo de manera correspondiente a cualquier número de fuentes de luz.

40 En el caso de la generación de los estímulos 156 por medio de fuentes de luz se conecta habitualmente la fuente de luz afectada en el instante t_1 y se desconecta en el instante t_2 . La amplitud máxima (brillo) de los estímulos de luz individuales se encuentra por ejemplo en un intervalo de 1 a 20 cd/m^2 . Durante la estimulación, es decir durante el periodo de tiempo entre t_1 y t_2 , pueden usarse también menores valores de brillo.

45 Todas las configuraciones descritas en relación con las figuras 13 a 16 pueden trasladarse de manera correspondiente también a la estimulación por medio de las gafas de luz 11 representadas en las figuras 17 y 18.

Unidades de estimulación para la generación de estímulos acústicos específicos:

50 A continuación se describen configuraciones de la primera unidad de estimulación no invasiva 11 para la generación de primeros estímulos acústicos. Las unidades de estimulación de este tipo pueden deducirse también de la solicitud de patente alemana N° 10 2008 015 259.5 con el título "Vorrichtung und Verfahren zur auditorischen Stimulation", que se ha depositado el 20 de marzo de 2008 en la Oficina Alemana de Patentes y Marcas. El contenido completo de la divulgación de la solicitud de patente alemana N° 10 2008 015 259.5 se recoge por la presente en la divulgación de la presente solicitud.

A continuación se trata sólo la generación de los primeros estímulos acústicos. Se entiende que estos primeros estímulos específicos se aplican en combinación con los segundos estímulos no específicos, tal como se describieron anteriormente por ejemplo en relación con las figuras 1 a 5.

60 La figura 20 muestra esquemáticamente una configuración de la primera unidad de estimulación 11 para la generación de primeros estímulos acústicos 21. La primera unidad de estimulación 11 se controla por la unidad de control 10 con señales de control 23. En la figura 20 están representados esquemáticamente así mismo un oído 212 de un paciente así como la corteza auditiva 213 en el cerebro del paciente.

65 El espectro de frecuencia de los primeros estímulos acústicos 21 puede encontrarse completamente o en parte en el

intervalo audible para los seres humanos. Los primeros estímulos acústicos 21 se reciben por el paciente a través de uno o ambos oídos 212 y se transmite a través del o de los nervios auditivos 216 a poblaciones de neuronas en el cerebro. Los primeros estímulos acústicos 21 están diseñados de tal manera que estimulan poblaciones de neuronas en la corteza auditiva 213. En el espectro de frecuencia de los primeros estímulos acústicos 21 están presentes al menos una primera frecuencia f_1 y una segunda frecuencia f_2 . Los primeros estímulos acústicos 21 pueden contener además aún frecuencias o mezclas de frecuencias adicionales, en el ejemplo de realización mostrado en la figura 20 son una tercera frecuencia f_3 y una cuarta frecuencia f_4 .

Los primeros estímulos acústicos 21 generados por la primera unidad de estimulación 11 se convierten en el oído interno en impulsos nerviosos y se transmiten a través del nervio auditivo 216 a la corteza auditiva 213. Mediante la disposición tonotópica de la corteza auditiva 213, durante la estimulación acústica del oído interno con una frecuencia determinada, se activa una parte determinada de la corteza auditiva 213. La disposición tonotópica de la corteza auditiva se describe por ejemplo en los siguientes artículos: "Tonotopic organization of the human auditory cortex as detected by BOLD-fMRI" de D. Bilecen, K. Scheffler, N. Schmid, K. Tschopp y J. Seelig (publicado en Hearing Research 126, 1998, páginas 19 a 27), "Representation of lateralization and tonotopy in primary versus secondary human auditory cortex" de D. R. M. Langers, W. H. Backes y P. van Dijk (publicado en NeuroImage 34, 2007, páginas 264 a 273) y "Reorganization of auditory cortex in tinnitus" de W. Mühlnickel, T. Elbert, E. Taub y H. Flor (publicado en Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 1998, páginas 10340 a 10343).

En el ejemplo de acuerdo con la figura 20, los primeros estímulos acústicos 21 están diseñados de modo que con ellos se estimula una población de neuronas de la corteza auditiva 213 con una actividad patológicamente sincrona y oscilatoria. Esta población de neuronas puede subdividirse antes del comienzo de la estimulación al menos de forma imaginaria en distintas subpoblaciones, entre otras en las subpoblaciones 217, 218, 219 y 220 mostradas en la figura 20. Antes del comienzo de la estimulación se disparan las neuronas de todas las subpoblaciones 217 a 220 en gran parte de manera sincrona y de media con la misma frecuencia patológica. Debido a la organización tonotópica de la corteza auditiva 213, por medio de la primera frecuencia f_1 se estimula la primera subpoblación 217, por medio de la segunda frecuencia f_2 se estimula la segunda subpoblación 218, por medio de la tercera frecuencia f_3 se estimula la tercera subpoblación 219 y por medio de la cuarta frecuencia f_4 se estimula la cuarta subpoblación 220. La estimulación con los primeros estímulos acústicos 21 provoca en las respectivas subpoblaciones 217 a 220 un reinicio, un denominado restablecimiento, de la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas. Mediante el reinicio se establece la fase de las neuronas estimuladas independientemente del valor de fase actual en un valor de fase determinado, por ejemplo 0° . Por lo tanto, la fase de la actividad neuronal de las subpoblaciones patológicas 217 a 220 se controla por medio de estimulación dirigida.

Debido a la disposición tonotópica de la corteza auditiva 213 así como a la pluralidad de frecuencias f_1 a f_4 , que están contenidas en los primeros estímulos acústicos 21, es posible estimular de manera dirigida la población de neuronas patológica en los distintos sitios 217 a 220. Esto permite reiniciar la fase de la actividad neuronal de la población de neuronas patológica en los diferentes sitios de estimulación 217 a 220 en diferentes instantes, aplicándose las frecuencias f_1 a f_4 en diferentes instantes. Como resultado, de esta manera se divide la población de neuronas patológica, cuyas neuronas eran activas de manera sincrona y con igual frecuencia y fase, en las subpoblaciones 217 a 220. Dentro de cada una de las subpoblaciones 217 a 220 las neuronas son además sincronas y se disparan también además de media con la misma frecuencia patológica, pero cada una de las subpoblaciones 217 a 220 presenta, con respecto a su actividad neuronal, la fase que se le impuso mediante el estímulo de estimulación con la frecuencia f_1 a f_4 correspondiente.

Debido a la interacción patológica entre las neuronas, el estado generado mediante la estimulación con al menos dos subpoblaciones es inestable, y toda la población de neuronas se aproxima rápidamente a un estado de desincronización completa, en el que las neuronas se disparan de manera no correlacionada. El estado deseado, es decir la desincronización completa, no está por lo tanto presente inmediatamente después de la aplicación de los primeros estímulos acústicos 21, sino que se ajusta en la mayoría de los casos en el plazo de pocos periodos o incluso en menos de un periodo de la actividad patológica.

Para estimular de manera focalizada la corteza auditiva 213 en diferentes sitios, por ejemplo los sitios mostrados en la figura 20 o subpoblaciones 217 a 220, deben administrarse tonos puros de las frecuencias correspondientes f_1 , f_2 , f_3 y f_4 (con envolvente adecuada para evitar ruidos de clic). Como consecuencia de la disposición tonotópica de la corteza auditiva 213 se estimulan diferentes partes del cerebro mediante la administración simultánea de los diferentes tonos puros correspondientes f_1 a f_4 , es decir mediante la superposición de distintas oscilaciones sinusoidales. Si se estimulan las cuatro ubicaciones diferentes 217 a 220 por ejemplo en diferentes tiempos, se aplican las cuatro distintas frecuencias f_1 a f_4 en los tiempos respectivos. Esto se muestra a modo de ejemplo en la figura 21. En este caso se aplican de manera sucesiva y en forma de impulsos oscilaciones sinusoidales con las frecuencias $f_1 = 1000$ Hz, $f_2 = 800$ Hz, $f_3 = 600$ Hz y $f_4 = 400$ Hz, lo que lleva a una estimulación focalizada sucesiva en las cuatro distintas ubicaciones 217 a 220 de la corteza auditiva 213. La intensidad de la estimulación generada por la oscilación sinusoidal respectiva del área respectiva en la corteza auditiva 213 corresponde a la amplitud de la oscilación sinusoidal respectiva.

La generación de las oscilaciones sinusoidales en forma de impulso mostradas en la figura 21, está representada en

la figura 22 a modo de ejemplo. En ella se multiplica una oscilación sinusoidal 221 con una función rectangular 222, que puede adoptar por ejemplo los valores 0 o 1. En los instantes, en los que la función rectangular 222 tiene el valor 0, está desconectado el estímulo correspondiente y durante el tiempo, en el que la función rectangular 222 es igual a 1, el estímulo está conectado.

5 En lugar de la función rectangular 222 puede multiplicarse la oscilación sinusoidal 221 con cualquier otra función. Como resultado, esta multiplicación corresponde a una modulación en amplitud de la oscilación sinusoidal 221. Para evitar ruidos de clic debido a un comienzo y fin agudos de los tonos, en lugar de la función rectangular 222 puede seleccionarse una evolución más suave, por ejemplo mediante multiplicación de la oscilación sinusoidal 221 con una semioscilación sinusoidal de duración adecuada, por ejemplo la duración de un estímulo.

10 En lugar de las oscilaciones sinusoidales descritas anteriormente puede recurrirse también a señales oscilantes con una forma de señal distinta, tales como por ejemplo señales rectangulares, que oscilan con la frecuencia fundamental correspondiente, para la generación de los primeros estímulos acústicos 21.

15 Siempre que en lugar de una estimulación focalizada se lleve a cabo una estimulación menos focalizada, se activan las partes más grandes de la corteza auditiva 213, de este modo se aplican mezclas de frecuencias en lugar de frecuencias individuales, por ejemplo en forma de impulso. Por medio de una mezcla de frecuencias en los límites entre una frecuencia inferior f_{unten} y una frecuencia superior f_{oben} se estimulan todas las partes de la corteza auditiva 213, que se estimulan mediante las frecuencias entre f_{unten} y f_{oben} debido a la disposición tonotópica. Si se estimulan por ejemplo cuatro zonas mayores diferentes de la corteza auditiva 213 en diferentes tiempos, entonces las cuatro mezclas de frecuencias correspondientes con los límites f_{unten} y f_{oben} ($j = 1, 2, 3, 4$) se aplican en los tiempos deseados.

20 La primera unidad de estimulación 11 puede hacerse funcionar por ejemplo en un denominado modo de "bucle abierto", en el que la unidad de control 10 controla la primera unidad de estimulación 11 de tal manera que ésta genera primeros estímulos acústicos 21 predeterminados durante un tiempo de estimulación determinado (por ejemplo durante varias horas). Además, la primera unidad de estimulación 11 junto con la unidad de control 10 también perfeccionarse en un sistema de "bucle cerrado" representado esquemáticamente en la figura 23. En esta realización está prevista adicionalmente una unidad de medición 15, que proporciona señales de medición registrada en el paciente y transmite las mismas a la unidad de control 10. En el caso de la unidad de medición 15 puede tratarse de sensores no invasivos o invasivos (véase la descripción anterior en relación con la figura 3).

25 En cuanto a la interacción de la unidad de control 10 con la unidad de medición 15 pueden concebirse distintas configuraciones.

30 Por ejemplo, tal como se describió anteriormente, por medio de las señales de medición puede cambiarse entre el primer modo de funcionamiento, la fase de aprendizaje, y el segundo modo de funcionamiento, la verdadera fase de estimulación. Así mismo por la unidad de control 10 por medio de la manifestación de las características patológicas pueden ajustarse parámetros de los primeros estímulos acústicos 21, tal como por ejemplo las amplitudes de las oscilaciones sinusoidales respectivas o las pausas entre secuencias de estimulación.

35 Además puede estar previsto que las señales de medición registradas por la unidad de medición 15 se conviertan directa u opcionalmente después de una o varias etapas de procesamiento en primeros estímulos acústicos 21 y se apliquen por la primera unidad de estimulación 11. Por ejemplo, las señales de medición pueden alimentarse de manera intensificada y opcionalmente según cálculo matemático (por ejemplo después de mezclarse las señales de medición) con un retardo de tiempo y etapas de cálculo lineal y/o no lineal como señales de control 23 en las entradas de control de la primera unidad de estimulación 11. El modo de cálculo se selecciona en este sentido de modo que se contrarreste la actividad neuronal patológica y los primeros estímulos acústicos 21 con actividad neuronal patológica decreciente así mismo desaparecen o al menos se reduce claramente su intensidad.

40 En la figura 24 se muestra esquemáticamente una configuración de la primera unidad de estimulación 11, que usa un generador de sonido (altavoz), que está engastado en un tapón para el oído 230. El tapón para el oído 230 se introduce en el canal auditivo externo de una oreja 212 del paciente y se fija con o sin gancho u otra ayuda mecánica adecuada en el oído 212. La unidad de control 10, que controla el generador de sonido, así como una batería o un acumulador para la alimentación de corriente de los elementos constructivos eléctricos pueden estar ubicados en una o varias unidades 231 separadas. La unidad 231 puede estar unida por medio de una sujeción mecánica, por ejemplo un gancho, con el tapón para el oído 230. Un cable de conexión 232 conecta el tapón para el oído 230 con la unidad de control 10 o la batería.

45 Como alternativa en lugar del tapón para el oído 230 también puede usarse un auricular, que contiene la unidad de control 10 y la batería. El dispositivo mostrado en la figura 24 puede conectarse por el paciente por medio de una unidad de accionamiento (por ejemplo botón de encendido y/o regulador giratorio), que o bien está instalada en la unidad 231 o bien directamente en el tapón para el oído 230. Con el regulador giratorio puede ajustarse por ejemplo la intensidad de estimulación máxima. Adicionalmente a los componentes mencionados anteriormente puede estar previsto un medio de control 233, que está conectado por ejemplo de manera telemétrica (por ejemplo a través de

radio) o a través de un cable de conexión con la unidad de control 10. En el caso de una conexión a través de un cable pueden usarse conexiones enchufables para la conexión o desconexión.

5 Así mismo puede proporcionarse también un medio de control adicional, que se acciona por ejemplo por el médico (no representado), que está conectado de manera telemétrica o a través de un cable de conexión con la unidad de control 10. En el caso de una conexión a través de un cable pueden usarse conexiones enchufables para la conexión o desconexión.

10 La figura 25 muestra esquemáticamente un dispositivo 2500, que presenta una primera unidad de estimulación 11 diseñada tal como en la figura 24, una unidad de medición que se compone de electrodos EEG 234 así como una segunda unidad de estimulación 12 para la aplicación de los segundos estímulos no específicos. Los electrodos EEG 234 son epicutáneos, es decir se fijan sobre la piel del paciente y se conectan a través de cables de conexión 235, 236 con la unidad de control 10. La unidad de control 10 usa las señales de medición proporcionadas por los electrodos EEG 234 por ejemplo para el ajuste del modo de funcionamiento. La unidad de control 10 puede
15 intensificar también la diferencia de potencial medida por medio de los electrodos EEG 234 y usar esta señal después de un cálculo lineal o no lineal opcional para el control del generador de sonido en el tapón para el oído 230. Como alternativas a los cables de conexión 235, 236, los electrodos EEG 234 pueden estar conectados también sin cable, es decir de manera telemétrica con la unidad de control 10. Esto tiene la ventaja de que el paciente no se obstaculiza por cables de conexión y por ejemplo pueden quedar colgando obstáculos. Como
20 segunda unidad de estimulación 12, el dispositivo 2500 presenta el reloj de condicionamiento mostrado en las figuras 4A y 4B. Los segundos estímulos no específicos pueden generarse como alternativa también por medio de una segunda unidad de estimulación 12 diseñada de otro modo.

25 Por medio de las cuatro frecuencias f_1 a f_4 ya mencionadas anteriormente se explicará a continuación a modo de ejemplo cómo mediante el reinicio desplazado en el tiempo de las fases de la actividad neuronal de subpoblaciones de una población de neuronas patológicamente sincrónica y oscilatoria puede conseguirse una desincronización de toda la población de neuronas. Las cuatro frecuencias f_1 a f_4 han de entenderse únicamente a modo de ejemplo, es decir puede utilizarse otro número cualquiera de frecuencias o mezclas de frecuencias para fines de estimulación. Las frecuencias f_1 a f_4 se han seleccionado de modo que con ellas se estimulan en cada caso determinadas zonas
30 217 a 220 de la corteza auditiva 213. Esto permite la división descrita anteriormente de una población de neuronas patológica en subpoblaciones 217 a 220. Para que las subpoblaciones 217 a 220 después de la estimulación presenten diferentes fases, las frecuencias f_1 a f_4 pueden aplicarse por ejemplo de manera desplazada en el tiempo.

35 Un procedimiento de estimulación adecuado para los fines descritos anteriormente está representado esquemáticamente en la figura 26. En la figura 26 están representadas en las cuatro filas superiores una debajo de otra cuatro oscilaciones sinusoidales con las frecuencias f_1 , f_2 , f_3 o f_4 frente al tiempo t . A partir de las oscilaciones sinusoidales representadas se forman los primeros estímulos acústicos 21. Para la generación de oscilaciones sinusoidales en forma de impulso se han multiplicado las cuatro oscilaciones sinusoidales con funciones
40 rectangulares. Tal como ya se explicó anteriormente, en lugar de las funciones rectangulares pueden usarse también funciones más suaves, tal como por ejemplo semioscilaciones sinusoidales, para evitar ruidos de clic. Cada impulso de oscilación sinusoidal se repite periódicamente con una frecuencia f_{stim} . La frecuencia $f_{stim} = 1/T_{stim}$ puede encontrarse en el intervalo de 1 a 30 Hz y en particular en el intervalo de 5 a 20 Hz, pero también puede adoptar valores menores o mayores. Las secuencias de este tipo de oscilaciones sinusoidales en forma de impulso, cuando se aplican como primeros estímulos acústicos 21, son adecuadas para reiniciar la fase neuronal de la subpoblación
45 de neuronas patológica estimulada en cada caso 217, 218, 219 o 220. El restablecimiento de fase no resulta a este respecto necesariamente ya después de uno o algunos impulsos, sino que pueden ser necesarios un cierto número de los impulsos de oscilación sinusoidal mostrados en la figura 26, para reiniciar la fase neuronal de la subpoblación 217, 218, 219 o 220 respectiva.

50 La frecuencia f_{stim} pueden encontrarse por ejemplo en el intervalo de la frecuencia media de la actividad patológicamente rítmica de la red objetivo. En el caso de enfermedades neurológicas y psiquiátricas la frecuencia media se encuentra habitualmente en el intervalo de 1 a 30 Hz, pero también puede encontrarse fuera de este intervalo. En el caso de los acúfenos se encuentra por ejemplo en el intervalo de frecuencia de 1,5 a 4 Hz actividad neuronal excesivamente sincrónica. En este sentido ha de tenerse en cuenta que la frecuencia, con la que se disparan de manera sincrónica las neuronas patológicas, habitualmente no es constante, sino que de todos modos
55 puede presentar variaciones y además muestra desviaciones individuales en cada paciente.

60 Para la determinación de la frecuencia f_{stim} puede determinarse por ejemplo la frecuencia de pico media de la actividad rítmica patológica del paciente. Esta frecuencia de pico puede usarse entonces como frecuencia de estimulación f_{stim} o también variarse, por ejemplo en un intervalo de $f_{stim} - 3$ Hz a $f_{stim} + 3$ Hz. Como alternativa puede seleccionarse también sin medición previa una frecuencia f_{stim} en el intervalo de 1 a 30 Hz y variarse la misma por ejemplo durante la estimulación, hasta hallarse la frecuencia f_{stim} , con la que puedan conseguirse los mejores éxitos de estimulación. Como alternativas adicionales para la frecuencia de estimulación f_{stim} puede recurrirse a un valor de la bibliografía conocido para la enfermedad respectiva. Eventualmente, este valor puede incluso variarse, hasta que
65 se consigan por ejemplo resultados de estimulación óptimos. La duración de un impulso de oscilación sinusoidal, es decir el periodo de tiempo en el que en la presente

configuración la función rectangular adopta el valor 1, puede ascender por ejemplo a $T_{stim}/2$. En este caso los periodos de tiempo, durante los que contribuye la frecuencia respectiva para la estimulación, y la pausa de estimulación posterior tienen la misma duración. En cambio es también posible seleccionar otras duraciones de estimulación, por ejemplo en el intervalo de $T_{stim}/2 - T_{stim}/10$ a $T_{stim}/2 + T_{stim}/10$. Las duraciones de estimulación pueden determinarse por ejemplo experimentalmente.

De acuerdo con la configuración mostrada en la figura 26 la administración de las frecuencias individuales f_1 a f_4 tiene lugar con un retardo temporal entre las frecuencias individuales f_1 a f_4 . Por ejemplo el comienzo de impulsos que presenten frecuencias sucesivas en el tiempo y diferentes puede estar desplazado en un tiempo τ .

En el caso de N frecuencias, que se utilizan para la estimulación, el retardo temporal τ entre en cada caso dos impulsos sucesivos puede encontrarse por ejemplo en el intervalo de una n -ésima parte del periodo $T_{stim} = 1/f_{stim}$. En el ejemplo de realización mostrado en la figura 26 ($N = 4$) el retardo temporal τ asciende por consiguiente a $T_{stim}/4$. A partir del requisito de que el retardo temporal τ entre en cada caso dos impulsos de oscilación sinusoidal sucesivos ascienda a T_{stim}/N , puede desviarse hasta cierto grado. Por ejemplo puede desviarse del valor T_{stim}/N para el retardo temporal τ en hasta el $\pm 5\%$, $\pm 10\%$, $\pm 20\%$ o $\pm 30\%$. En el caso de una desviación de este tipo se consiguieron aún éxitos de estimulación, es decir pudo observarse aún un efecto de desincronización.

A partir de los impulsos de oscilación sinusoidal periódicos con las frecuencias f_1 a f_4 se forma mediante superposición el primer estímulo acústico 21. Los impulsos de oscilación sinusoidal individuales pueden combinarse entre sí a este respecto por ejemplo de manera lineal o no lineal. Esto significa que las oscilaciones sinusoidales de las frecuencias individuales f_1 a f_4 no tienen que combinarse necesariamente con las mismas amplitudes para dar el primer estímulo acústico 21. En la fila inferior de la figura 26 está representado a modo de ejemplo el espectro de frecuencia del primer estímulo acústico 21 en cuatro instantes distintos t_1 , t_2 , t_3 y t_4 . Los espectros de frecuencia mostrados en las misma, en particular la altura y la forma de los picos de frecuencia, han de entenderse únicamente a modo de ejemplo y pueden presentar también formas completamente diferentes. En detalle, pueden deducirse de los espectros de frecuencia representados las siguientes afirmaciones: en el instante t_1 aparece únicamente la frecuencia f_1 en el primer estímulo acústico 21. En el instante t_2 son las frecuencias f_3 así como f_4 , en el instante t_3 las frecuencias f_2 a f_4 y en el instante t_4 las frecuencias f_2 así como f_3 .

De acuerdo con una configuración alternativa en lugar de las frecuencias f_1 a f_4 se usan cuatro mezclas de frecuencias con los límites f_j^{unten} y f_j^{oben} ($j = 1, 2, 3, 4$). En una mezcla de frecuencias j puede encontrarse en cualquier número de frecuencias en el intervalo de f_j^{unten} a f_j^{oben} .

De acuerdo con una configuración alternativa adicional, en lugar de las funciones rectangulares pueden utilizarse otras funciones para la modulación en amplitud de las oscilaciones sinusoidales, por ejemplo semiondas sinusoidales, cuya frecuencia es menor que f_1 a f_4 . Así mismo puede concebirse por ejemplo que se utilicen impulsos de forma triangular como funciones de modulación. Un impulso de este tipo puede presentar un inicio en forma de salto (de 0 a 1) y después una caída hasta 0, pudiendo darse la caída por ejemplo por una función lineal o exponencial. Mediante la función de modulación se determina por último la forma de las envolventes de los impulsos individuales. En la figura 27 está representada la estimulación ya mostrada en la figura 26 a lo largo de un periodo de tiempo más largo. Las oscilaciones sinusoidales individuales con las frecuencias $f_1 = 1000$ Hz, $f_2 = 800$ Hz, $f_3 = 600$ Hz y $f_4 = 400$ Hz no se muestran en la figura 27, sino sólo las envolventes de forma rectangular respectivas. Así mismo, en la figura 27 está representada una señal de medición 26 registrada por ejemplo por la unidad de medición 15, que reproduce la actividad neuronal en la corteza auditiva antes y durante la estimulación. El periodo T_{stim} asciende en el presente caso a $1/(3,5 \text{ Hz}) = 0,29$ s.

La estimulación se inicia en el instante t_{start} . De la señal de medición 26, que se ha sometido a filtro de paso de banda en el presente ejemplo, puede deducirse que las neuronas en la corteza auditiva antes del comienzo de la estimulación presentan una actividad sincrónica y oscilatoria. Poco después del comienzo de la estimulación se suprime ya la actividad neuronal patológicamente sincrónica en el campo objetivo.

Puede desviarse del patrón de estimulación estrictamente periódico mostrado en las figuras 26 y 27 de diferente manera. Por ejemplo el retardo temporal τ entre dos impulsos de oscilación sinusoidal sucesivos no necesita ser necesariamente siempre igual. Puede estar previsto que las distancias temporales entre los impulsos de oscilación sinusoidal individuales se seleccionen de manera diferente. Así mismo, los tiempos de retardo pueden variarse también durante el tratamiento de un paciente. También pueden ajustarse los tiempos de retardo con respecto a tiempos de propagación de señal fisiológicos.

Además durante la aplicación de los primeros estímulos acústicos 21 pueden preverse pausas, durante las cuales no tiene lugar estimulación alguna. Las pausas pueden seleccionarse con cualquier duración y en particular un múltiplo ascender a un múltiplo entero del periodo T_{stim} . Las pausas pueden mantenerse después de un número aleatorio de estimulaciones. Por ejemplo puede llevarse a cabo una estimulación durante N periodos sucesivos de duración T_{stim} y a continuación se mantiene una pausa de estimulación durante M periodos de duración T_{stim} , siendo N y M números enteros bajos, por ejemplo en el intervalo de 1 a 15. Este esquema o bien puede seguirse de manera

periódica o bien modificarse de manera estocástica y/o determinista, por ejemplo de manera caótica.

En la figura 28 se muestra una estimulación de este tipo. En este caso $N = 2$ y $M = 1$. En caso contrario, la estimulación corresponde a la estimulación mostrada en la figura 27.

5 Una posibilidad adicional de desviar el patrón de estimulación estrictamente periódico mostrado en la figura 26, consiste en variar las distancias temporales entre impulsos sucesivos de una frecuencia f_j o de una mezcla de frecuencias con los límites f_j^{unten} y f_j^{oben} ($j = 1, 2, 3, 4$) de manera estocástica o determinista o de manera estocástica-determinista mixta.

10 Además, por periodo T_{stim} (o en otros pasos de tiempo) puede variarse el orden en el que se aplican las frecuencias f_j implicadas o mezclas de frecuencias con los límites f_j^{unten} y f_j^{oben} . Esta variación puede tener lugar de manera estocástica o determinista o de manera estocástica-determinista mixta.

15 Así mismo, por periodo T_{stim} (o en otro intervalo de tiempo) sólo se aplica un número determinado de frecuencias f_j o mezclas de frecuencias con los límites f_j^{unten} y f_j^{oben} y las frecuencias f_j o mezclas de frecuencias implicadas en la estimulación con los límites f_j^{unten} y f_j^{oben} pueden variarse en cada intervalo de tiempo. También esta variación puede tener lugar de manera estocástica o determinista o de manera estocástica-determinista mixta.

20 Las señales de estimulación descritas anteriormente provocan que la fase de la actividad neuronal de la población de neuronas patológica en los diferentes sitios de estimulación se reinicie en diferentes instantes. De esta manera se divide la población de neuronas patológica, cuyas neuronas eran activas de manera sincrónica y con igual frecuencia y fase, en varias subpoblaciones, lo que lleva finalmente a una desincronización.

25 A continuación se describen configuraciones adicionales de la estimulación de “bucle cerrado”, que pueden llevarse a cabo por ejemplo por medio del dispositivo 2500 mostrado en la figura 25. Tal como ya se describió anteriormente, la señal de medición 26 registrada por la unidad de medición 15 puede usarse para generar una señal de control 23, con la que se controla la primera unidad de estimulación 11. A este respecto, la señal de medición 26 o bien puede convertirse directa u opcionalmente después de una o varias etapas de procesamiento en los primeros estímulos acústicos 21 y aplicarse por la primera unidad de estimulación 11. El modo de cálculo puede seleccionarse en este sentido de modo que se contrarreste la actividad neuronal patológica y los primeros estímulos acústicos 21 con una actividad neuronal patológica decreciente así mismo desaparecen o al menos se reduce claramente su intensidad.

35 Antes de que se alimente la señal de medición 26 en las entradas de control de la primera unidad de estimulación 11, la señal de medición 26 puede administrarse de manera lineal o no lineal. Por ejemplo, la señal de medición 26 puede filtrarse y/o intensificarse y/o someterse a un retardo de tiempo y/o mezclarse con otra señal de medición 26. Así mismo, con la señal de medición 26 o la señal de medición procesada 26 puede modularse la amplitud de una oscilación sinusoidal con una frecuencia en el intervalo audible y la oscilación sinusoidal modulada en amplitud puede aplicarse después por medio del generador de sonidos como primer estímulo acústico 21 o como parte del mismo.

40 Para la modulación en amplitud de una oscilación sinusoidal o de otra oscilación oscilante no ha de recurrirse necesariamente a la señal de medición completa 26. Puede estar previsto por ejemplo que para ello sólo se usa una parte de la señal de medición 26 o de la señal de medición procesada 26, por ejemplo la parte que se encuentra por encima o por debajo de un valor umbral determinado. Una modulación en amplitud de este tipo se representa a modo de ejemplo en la figura 29. En la gráfica superior de la figura 29 está representada la señal de medición 26 sometida a filtro de paso de banda frente al tiempo t , así mismo se indica el instante inicial t_{start} de la estimulación. En la gráfica central está representada la señal de modulación 250 obtenida a partir de la señal de medición 26. Para la generación de la señal de modulación 250 se ha procesado la señal de medición 26 de manera no lineal y todos los valores negativos de la señal de medición 26 o de la señal de medición procesada 26 se han puesto a cero. Así mismo, la señal de modulación 250 está retardada en el tiempo con respecto a la señal de medición 26. A continuación ha de multiplicarse la señal de semionda obtenida 250 con una oscilación sinusoidal de frecuencia $f_1 = 1000$ Hz. La señal de modulación 250 representa la envolvente de la oscilación sinusoidal, tal como se muestra en la gráfica inferior de la figura 29 para un pequeño segmento de tiempo. La oscilación sinusoidal modulada en amplitud así obtenida se ha realimentado a continuación a la primera unidad de estimulación 11, para convertirse por el generador de sonido en los primeros estímulos acústicos 21.

45 En lugar de una oscilación sinusoidal con una única frecuencia, la señal de modulación 250 puede multiplicarse también con una mezcla cualquiera de oscilaciones sinusoidales (u otras oscilaciones) en el intervalo de frecuencia audible, según el cual en qué sitios de la corteza auditiva tendrá lugar la desincronización.

50 En la evolución de la señal de medición 26 representada en la figura 29 puede leerse que la estimulación de semionda retardada en el tiempo no lineal acústica lleva a una supresión robusta de la actividad neuronal patológicamente sincrónica. El mecanismo de acción de esta estimulación se diferencia sin embargo del modo de acción del procedimiento de estimulación mostrado por ejemplo en la figura 26. En el caso de la estimulación representada en la figura 29 no se reinicia la fase de la actividad neuronal en las subpoblaciones estimuladas

respectivas, sino que se suprime la sincronización en población de neuronas patológicamente activa, influyéndose en el proceso de saturación de la sincronización.

5 A continuación se explica por medio de un ejemplo cómo una señal de medición 26 obtenida por la unidad de medición 15 puede someterse a un procesamiento no lineal, antes de usarse como señal de control de la primera unidad de estimulación 11.

El punto de partida es una ecuación para la señal de control S (t):

$$10 \quad S(t) = K \cdot \bar{Z}^2(t) \cdot \bar{Z}^*(t - \tau) \quad (1)$$

En la ecuación (1) son K un factor de amplificación, que puede seleccionarse de manera adecuada, y Z(t) una variable de estado media de la señal de medición 26. Z(t) es una variable compleja y puede representarse de la siguiente manera:

$$15 \quad \bar{Z}(t) = X(t) + iY(t), \quad (2)$$

en la que X(t) puede corresponder por ejemplo a la señal de medición neurológica 26. Dado las frecuencias consideradas se encuentran en el intervalo de 10 Hz = 1/100 ms = 1/T_α, puede aproximarse la parte imaginaria Y(t) mediante X(t - τ_α), siendo por ejemplo τ_α = T_α/4. Con ello resulta:

$$20 \quad S(t) = K \cdot [X(t) + iX(t - \tau_\alpha)]^2 \cdot [X(t - \tau) - iX(t - \tau - \tau_\alpha)] \quad (3)$$

La ecuación (3) puede convertirse de la siguiente manera:

$$25 \quad S(t) = K \cdot [X(t)^2 \cdot X(t - \tau) + i2X(t) \cdot X(t - \tau_\alpha) \cdot X(t - \tau) - X(t - \tau_\alpha) \cdot X(t - \tau) - iX(t - \tau - \tau_\alpha) \cdot X(t)^2 + 2X(t) \cdot X(t - \tau_\alpha) \cdot X(t - \tau - \tau_\alpha) + iX(t - \tau - \tau_\alpha) \cdot X(t - \tau_\alpha)] \quad (4)$$

Como señal de control para la unidad de estimulación 11 se usa la parte real de la ecuación (4):

$$30 \quad \text{real}[S(t)] = K \cdot [X(t)^2 \cdot X(t - \tau) - X(t - \tau_\alpha) \cdot X(t - \tau) + 2X(t) \cdot X(t - \tau_\alpha) \cdot X(t - \tau - \tau_\alpha)] \quad (5)$$

35 Con la señal de medición 26 realimentada y eventualmente procesada adicionalmente, puede estimularse la corteza auditiva así mismo de manera dirigida en distintos sitios. En el caso de las cuatro distintas frecuencias f₁ a f₄ descritas anteriormente se somete la señal de medición 26 eventualmente procesada adicionalmente con un retardo de tiempo correspondiente y se multiplica con las frecuencias f₁ a f₄. Siempre que la estimulación sea menos focalizada, sino que tenga lugar más extendida, en lugar de las oscilaciones sinusoidales puras de las frecuencias f₁ a f₄ se usan cuatro mezclas de frecuencias distintas con los límites f_j^{unten} y f_j^{oben} (j = 1, 2, 3, 4).

40 En la figura 30 está representada una estimulación de este tipo a modo de ejemplo. A partir de la señal de medición 26 sometida a filtro de paso de banda se han obtenido en este caso mediante etapas de procesamiento lineales las señales de modulación 251, 252, 253 y 254, con las que se han llevado a cabo modulaciones en amplitud de las frecuencias f₁ a f₄. Mediante superposición de las oscilaciones sinusoidales moduladas se ha generado la señal de control 23, que se ha convertido por el generador de sonido 11 en los primeros estímulos acústicos 21.

45 A continuación se explica por medio de la figura 31A y 31B a modo de ejemplo, cómo a partir de la señal de medición 26 pueden obtenerse las señales de modulación 251 a 254. Para ello se establece en primer lugar un tiempo de retardo τ, que en el presente ejemplo se ha situado en τ = T_{stim}/2 (otros valores tales como por ejemplo τ = T_{stim} o τ = 3T_{stim}/2 son así mismo posibles). La frecuencia f_{stim} = 1/T_{stim} puede encontrarse por ejemplo en el intervalo de la frecuencia media de la señal de medición 26, por ejemplo en el intervalo de 1 a 30 Hz, en particular en el

intervalo de 5 a 20 Hz. Por medio del tiempo de retardo τ pueden calcularse para cada una de las señales de modulación 251 a 254 determinados tiempos de retardo τ_1 , τ_2 , τ_3 y τ_4 , por ejemplo por medio de la siguiente ecuación:

$$\tau_j = \tau \cdot \frac{11 - 2 \cdot (j - 1)}{8} \quad \text{con } j = 1, 2, 3, 4 \quad (6)$$

Las señales de modulación 251 a 254 pueden obtenerse por ejemplo a partir de la señal de medición 26, retardándose la señal de medición 26 en cada caso en los tiempos de retardo τ_1 , τ_2 , τ_3 o τ_4 :

$$S_j(t) = K \cdot Z(t - \tau_j) \quad (7)$$

En la ecuación (7) representan $S_1(t)$, $S_2(t)$, $S_3(t)$ y $S_4(t)$ las señales de modulación 251 a 254 y $Z(t)$ representa la señal de medición 26. K es un factor de amplificación, que puede seleccionarse de manera adecuada. Así mismo todos los valores negativos (o todos los valores por encima o por debajo de un valor umbral determinado) de las señales de modulación $S_1(t)$ a $S_4(t)$ se sitúan en cero.

De acuerdo con una configuración representada en las figuras 31A y 31B las señales de modulación $S_1(t)$ a $S_4(t)$ sólo se calculan a partir de los tiempos de retardo τ_1 y τ_2 , presentando las señales de modulación $S_1(t)$ y $S_2(t)$ o $S_3(t)$ y $S_4(t)$ en cada caso diferentes polaridades:

$$S_1(t) = K \cdot Z(t - \tau_1) \quad (8)$$

$$S_2(t) = -K \cdot Z(t - \tau_1) \quad (9)$$

$$S_3(t) = K \cdot Z(t - \tau_2) \quad (10)$$

$$S_4(t) = -K \cdot Z(t - \tau_2) \quad (11)$$

Para una representación más clara, en las figuras 31A y 31B, las señales de modulación $S_1(t)$ y $S_3(t)$ han sido desplazadas en el valor 0,5 hacia arriba y las señales de modulación $S_2(t)$ y $S_4(t)$ en el valor 0,5 hacia abajo.

Tal como se muestra en la figura 31B, todos los valores negativos (o todos los valores por encima o por debajo de un valor umbral determinado) de las señales de modulación $S_1(t)$ a $S_4(t)$ se sitúan en cero. La generación de las señales de modulación 251 a 254 mostradas en la figura 30 corresponde a la generación mostrada en las figuras 31A y 31B de las señales de modulación $S_1(t)$ a $S_4(t)$.

Unidades de estimulación para la generación de estímulos táctiles, vibratorios y/o térmicos específicos:

A continuación se describen configuraciones de la primera unidad de estimulación no invasiva 11 para la generación de primeros estímulos 21 táctiles, vibratorios y/o térmicos. Unidades de estimulación de este tipo puede deducirse también de la solicitud de patente alemana N° 10 2010 000 390.5 con el título "Vorrichtung und Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit Vibrations-, Tast- und/oder Thermoreizen", que se ha depositado el 11 de febrero de 2010 en la Oficina Alemana de Patentes y Marcas. El contenido completo de la divulgación de la solicitud de patente alemana N° 10 2010 000 390.5 se recoge por la presente en la divulgación de la presente solicitud.

A continuación se trata sólo la generación de los primeros estímulos táctiles, vibratorios y térmicos 21. Se entiende que estos primeros estímulos específicos 21 se aplican en combinación con los segundos estímulos no específicos 22, tal como se describió anteriormente por ejemplo en relación con las figuras 1 a 5.

La figura 32 muestra esquemáticamente una configuración de la primera unidad de estimulación 11, que incluye una pluralidad de elementos de estimulación. En el presente ejemplo de realización, la primera unidad de estimulación 11 presenta cuatro elementos de estimulación 311, 312, 313, 314, que se controlan por la unidad de control 10. La configuración mostrada en la figura 32 ha de entenderse únicamente a modo de ejemplo. Como alternativa a esta configuración, la primera unidad de estimulación 11 puede contener cualquier número N (N = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,...) de elementos de estimulación.

Los elementos de estimulación 311 a 314 están diseñados de tal manera que pueden colocarse sobre la piel del paciente. En función de la enfermedad o de las partes del cuerpo afectadas se fijan los elementos de estimulación 311 a 314 en una disposición adecuada sobre la piel del paciente, por ejemplo en el brazo, en la pierna, en la mano y/o en el pie del paciente. Los primeros estímulos táctiles, vibratorios y térmicos 21 puede administrarse en función del cuadro clínico o bien individualmente o bien en combinación sobre la piel.

La pluralidad de elementos de estimulación 311 a 314 permite estimular de manera coordinada diferentes zonas receptoras de la piel a través de los elementos de estimulación individuales 311 a 314 en el tiempo y en el espacio. Los elementos de estimulación 311 a 314 pueden estar dispuestos sobre la piel del paciente de modo que los estímulos aplicados sobre el tejido de la piel se transmiten a través de conducciones nerviosas a diferentes campos objetivo, que se encuentran por ejemplo en la médula espinal y/o en el cerebro. Como consecuencia, pueden estimularse distintos campos objetivo en la médula espinal y/o el cerebro durante el mismo periodo de tiempo de estimulación con estímulos eventualmente diferentes y/o desplazados en el tiempo.

Un procedimiento de estimulación, que puede llevarse a cabo con la primera unidad de estimulación 11 mostrada en la figura 32, está representado esquemáticamente en la figura 33. En la figura 33 están representados uno debajo de otro los primeros estímulos 21 aplicados a través de los elementos de estimulación 311 a 314 frente al tiempo t.

En el procedimiento representado en la figura 33, cada uno de los elementos de estimulación 311 a 314 aplica el primer estímulo 21 periódicamente a la zona receptiva respectiva de la piel, sobre la que está colocado el elemento de estimulación 311 a 314. La frecuencia $f_{stim} = 1/T_{stim}$ (T_{stim} = duración de periodo), con la que se repiten primeros estímulos 21 generados por cada uno de los elementos de estimulación 311 a 314, puede encontrarse en el intervalo de 1 a 60 Hz y en particular en el intervalo de 30 a 60 Hz o en el intervalo de 1 a 30 Hz o en el intervalo de 1 a 20 Hz o en el intervalo de 5 a 20 Hz, pero también puede adoptar valores menores o mayores. La duración D_{stim} de un primer estímulo individual 21 puede depender en particular del tipo de estímulo. La ordenada mostrada en la figura 33 depende así mismo del tipo de los primeros estímulos 21. En el caso de un estímulo de vibración o táctil puede representarse por ejemplo la desviación l de un elemento de estimulación frente al tiempo t, en el caso de un estímulo térmico puede representarse una temperatura T. Los primeros estímulos 21 aplicados a través de los distintos elementos de estimulación 311 a 314 pueden ser idénticos o también distintos.

Distintas configuraciones de primeros estímulos vibratorios individuales 21 están representadas en las figuras 34A, 34B, 34C y 34D. Allí se representa la desviación l de un elemento de estimulación frente al tiempo t. En la figura 34A se desvía el elemento de estimulación con respecto al tiempo t_1 desde su posición de reposo y se entierra en la piel del paciente. La posición de la superficie de la piel está representada por una línea discontinua 321. Después de que el elemento de estimulación se ha puesto en contacto con la piel, se aplica un estímulo de vibración periódico con una frecuencia $f_{vib} = 1/T_{vib}$ en el intervalo de 30 a 300 Hz (T_{vib} = duración de periodo del estímulos de vibración). Con una frecuencia f_{vib} de 300 Hz puede ejercer el elemento de estimulación una fuerza de aproximadamente 2 N. La duración D_{stim} del estímulo de vibración 20 puede encontrarse en el intervalo de 10 a 500 ms. En particular la duración de estimulación D_{stim} se encuentra en el intervalo de

$$0 < D_{stim} < \frac{T_{stim}}{N}, \quad (12)$$

Siendo N el número de los elementos de estimulación. Por ejemplo, para $T_{stim} = 1$ Hz y N = 4 resulta un intervalo de 10 a 250 ms para la duración de estimulación D_{stim} . Pueden usarse también estímulos solapantes en el tiempo.

En el tiempo t_2 se pasa el elemento de estimulación de nuevo a su posición de reposo, en la que no tiene contacto alguno con la piel. Tal como se muestra en la figura 34A, el primer estímulo vibratorio 21 puede ser un estímulo de forma rectangular o de forma sinusoidal, pero también puede tener otras formas. La desviación l_1 mostrada en la figura 34A para el hundimiento del elemento de estimulación en la piel puede encontrarse en el intervalo de 0,5 a 3 mm. La desviación l_2 del elemento de estimulación durante la vibración puede ascender a entre 0,1 y 0,5 mm.

En la figura 34B está representada una variación del primer estímulo vibratorio 21 mostrado en la figura 34A. En la configuración mostrada en la figura 34B, el elemento de estimulación se encuentra siempre en contacto con la piel del paciente. Durante el periodo de tiempo de estimulación D_{stim} se aplica un primer estímulo vibratorio 21 tal como se describió anteriormente.

- Una variación adicional del primer estímulo vibratorio 21 está representada en la figura 34C. A diferencia del primer estímulo vibratorio 21 de la figura 34A, el elemento de estimulación se hace retroceder ya durante el periodo de tiempo de estimulación D_{stim} de nuevo, de modo que las vibraciones con duración creciente se hundan menos en la piel y el elemento de estimulación se separa finalmente por completo de la piel. Por ejemplo, el retroceso del elemento de estimulación puede tener lugar a lo largo de una curva 322 lineal o no lineal, por ejemplo exponencial, a la que se superponen las vibraciones f_{vib} del elemento de estimulación. En el ejemplo mostrado en la figura 34C el flanco descendente de un impulso cualquiera llega hasta la curva 322. El impulso siguiente tiene una altura I_2 predeterminada fija, es decir el flanco ascendente de un impulso cualquiera tiene la altura I_2 .
- Una variación del primer estímulo vibratorio 21 a partir de la figura 34C se muestra en la figura 34D. Allí la curva 322 no regresa hasta la línea cero ($I = 0$), sino que tiene una desviación ΔL predeterminada fija con respecto a la línea cero.
- Una forma de realización de un primer estímulo táctil 21 se muestra en la figura 35. El elemento de estimulación se hunde en el tiempo t_1 en la piel del paciente, permanece allí durante la duración de estimulación D_{stim} y se devuelve de nuevo en el tiempo t_2 . La duración de estimulación D_{stim} se encuentra en el caso de un primer estímulo táctil 21 en el intervalo de 10 a 500 ms. En particular la duración de estimulación D_{stim} se encuentra en el intervalo indicado anteriormente en (12), pero también pueden usarse estímulos que solapan en el tiempo.
- Distintas formas de realización de primeros estímulos térmicos individuales 21 están representadas en la figura 36A, 36B y 36C. En las configuraciones mostradas en la figura 36A y 36B se calienta o enfría un elemento de estimulación hasta una temperatura T_{temp} . Tal como se muestra en la figura 36B, la temperatura T_{temp} puede generarse sólo poco antes de la aplicación del primer estímulo térmico 21. En este caso, el elemento de estimulación durante las pausas de estimulación tiene una temperatura T_0 , que corresponde por ejemplo a la temperatura ambiente. Como alternativa, el elemento de estimulación puede mantenerse a una temperatura constante T_{temp} .
- En la configuración de acuerdo con la figura 36A se coloca el elemento de estimulación calentado o enfriado en el tiempo t_1 sobre la piel del paciente y permanece allí durante toda la duración de estimulación D_{stim} . A diferencia de esto, en el caso de la configuración de acuerdo con la figura 36B, el elemento de estimulación durante la duración de estimulación D_{stim} periódicamente con una frecuencia f_{thermo} se pasa a la piel y se retira de nuevo. La frecuencia $f_{thermo} = 1/T_{thermo}$ puede encontrarse en el intervalo de 1 a 10 Hz (T_{thermo} = duración de periodo del estímulo térmico).
- El primer estímulo térmico 21 mostrado en la figura 36C corresponde esencialmente al estímulo térmico 21 de la figura 36B. La diferencia es que el estímulo térmico 21 de la figura 36C se genera sin contacto. En este caso se genera la temperatura de estimulación T_{temp} mediante radiación electromagnética, por ejemplo luz infrarroja. Así mismo se varía la radiación electromagnética periódicamente con la frecuencia $f_{thermo} = 1/T_{thermo}$ (por ejemplo mediante conexión y desconexión de un emisor de radiación infrarroja).
- En el caso de primeros estímulos térmicos 21 la duración de estimulación D_{stim} se encuentra en el intervalo de 10 a 500 ms. En particular, la duración de estimulación D_{stim} se encuentra en el intervalo indicado anteriormente en (12), pero pueden usarse también estímulos que solapan en el tiempo. La temperatura T_{temp} puede ascender a de 22 a 42 °C. La temperatura T_0 es por regla general la temperatura corporal del paciente. La frecuencia f_{thermo} puede encontrarse entre 1 y 10 Hz, pero también puede encontrarse fuera de este intervalo.
- Puede concebirse también que un primer estímulo individual 21 comprenda varios tipos de estímulos. Por ejemplo, el primer estímulo vibratorio 21 mostrado en la figura 34A puede ser al mismo tiempo un estímulo térmico, siempre que el elemento de estimulación que ejerce el estímulo esté caliente o frío de manera correspondiente. Así mismo el primer estímulo vibratorio 21 de la figura 34A es al mismo tiempo un estímulo táctil (mediante el contacto del elemento de estimulación con la piel se activan receptores del tacto).
- Los primeros estímulos 21 aplicados por las unidades de estimulación 311 a 314 se registran por receptores colocados en o bajo la piel y se transmiten al sistema nervioso. Entre estos receptores figuran por ejemplo células de Merkel, corpúsculos de Ruffini, corpúsculos de Meissner y receptores de los folículos pilosos, que actúan en particular como receptores para los primeros estímulos táctiles 21. Los primeros estímulos vibratorios 21 van dirigidos principalmente a la sensibilidad profunda. Los primeros estímulos vibratorios 21 pueden registrarse por receptores colocados en la piel, los músculos, el tejido subcutáneo y/o los tendones del paciente. Como receptores para los primeros estímulos vibratorios 21 se mencionan a modo de ejemplo los corpúsculos de Vater-Pacini, que median sensaciones de vibración y aceleraciones. Los primeros estímulos térmicos 21 se registran por los termorreceptores de la piel. Éstos son receptores térmicos (también denominados receptores de calor, sensores térmicos o sensores de calor) y sensores fríos (también denominados sensores de frío, receptores fríos o receptores de frío). En la piel del ser humano se encuentran los sensores fríos más superficialmente, receptores térmicos algo más profundos.
- Los primeros estímulos 21 generados por los elementos de estimulación 311 a 314 están diseñados de tal manera que cuando se registran por los receptores correspondientes y se conducen a través de las conducciones nerviosas

5 hasta una población de neuronas en el cerebro o médula espinal con una actividad patológicamente síncrona y oscilatoria, provocan en la población de neuronas un reinicio de la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas. Mediante el reinicio se sitúa la fase de las neuronas estimuladas independientemente del valor de fase actual en un valor de fase determinado, por ejemplo 0°. Por lo tanto se controla la fase de la actividad neuronal de la población de neuronas patológica por medio de estimulación dirigida.

10 Así mismo, debido a la pluralidad de elementos de estimulación es posible estimular la población de neuronas patológica en diferentes sitios. Los primeros estímulos 21 aplicados en diferentes sitios de la piel, se transmiten concretamente a diferentes sitios en el cerebro o la médula espinal. Esto permite reiniciar la fase de la actividad neuronal de la población de neuronas patológica en los diferentes sitios de estimulación en diferentes instantes. Como resultado se divide de esta manera la población de neuronas patológica, cuyas neuronas eran previamente activas de manera síncrona y con igual frecuencia y fase, en varias subpoblaciones. Dentro de una subpoblación las neuronas son además síncronas y se disparan también además con la misma frecuencia patológica, pero cada una de las subpoblaciones presenta con respecto a su actividad neuronal la fase que se le impuso mediante el estímulo de estimulación.

15 Debido a la interacción patológica entre las neuronas, el estado generado mediante la estimulación con al menos dos subpoblaciones es inestable, y toda la población de neuronas se aproxima rápidamente a un estado de desincronización completa, en el que las neuronas se disparan de manera no correlacionada. El estado deseado, es decir la desincronización completa, no está presente por lo tanto inmediatamente después de la aplicación de los primeros estímulos 21, sino que se ajusta en la mayoría de los casos en el plazo de algunos periodos o incluso en menos de un periodo de la actividad patológica.

20 En la figura 37 está representada esquemáticamente la estimulación de varias subpoblaciones de una población de neuronas patológicamente activa 330 con ayuda de la primera unidad de estimulación 11. A través de los elementos de estimulación 311 a 314 de la primera unidad de estimulación 11 se estimulan en diferentes sitios de la piel 315 los receptores táctiles con primeros estímulos táctiles y/o vibratorios y/o térmicos 21. Los primeros estímulos 21 aplicados por los elementos de estimulación 311, 312, 313 y 314 se transmiten a diferentes subpoblaciones 331, 332, 333 o 334 de la población de neuronas 330 (estímulos del elemento de estimulación 311 a la subpoblación 331, estímulos del elemento de estimulación 312 a la subpoblación 332, estímulos del elemento de estimulación 313 a la subpoblación 333 y estímulos del elemento de estimulación 314 a la subpoblación 334) y restablecen las fases de estas subpoblaciones en instantes diferentes en cada caso, mediante lo cual se consigue una desincronización de toda la población de neuronas 330.

25 La estimulación dirigida de determinadas zonas del cerebro o de la médula espinal se permite mediante la asociación somatotópica de regiones del cuerpo con estas zonas. Por ejemplo, los elementos de estimulación 311 a 314 pueden colocarse en el pie, la pantorrilla y el muslo o también en la mano, el antebrazo y el brazo del paciente. Debido a la estructura somatotópica de las vías de conducciones nerviosas se estimulan diferentes neuronas mediante los estímulos aplicados en los sitios respectivos. La asociación somatotópica de sitios de la piel con zonas del cerebro se describe por ejemplo en A. Benninghoff y col.: "Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Dargestellt unter Bevorzugung funktioneller Zusammenhänge. Vol. 3. Nervensystem, Haut und Sinnesorgane", Urban y Schwarzenberg, Múnich 1964.

30 Para conseguir mediante el reinicio desplazado en el tiempo de las fases de las subpoblaciones 331 a 334 de la población de neuronas patológicamente síncrona 330 una desincronización de toda la población de neuronas 330, puede procederse de manera conocida. Por ejemplo, los primeros estímulos 21, que provocan un reinicio de la fase de neuronas, pueden emitirse de manera desplazada en el tiempo a través de los diferentes elementos de estimulación 311 a 314 a los campos receptivos respectivos de la piel. Además, los estímulos pueden aplicarse por ejemplo de manera desplazada en fase o con diferente polaridad, de modo que como resultado llevan también a un reinicio desplazado en el tiempo de las de las diferentes subpoblaciones 331 a 334.

35 Un procedimiento de estimulación adecuado para los fines descritos anteriormente está representado esquemáticamente en la figura 38. En la figura 38 están representados uno debajo de otro los primeros estímulos 21 aplicados a través de los elementos de estimulación 311 a 314 frente al tiempo t. Como primeros estímulos 21 pueden usarse por ejemplo los estímulos de vibración, táctiles y térmicos representados en las figuras 34A a 36C. El diagrama mostrado en la figura 38 está dividido en primeros intervalos de tiempo que se repite periódicamente de duración T_{stim} . La frecuencia $f_{stim} = 1/T_{stim}$, con la que se repiten los primeros intervalos de tiempo de duración T_{stim} , puede encontrarse en el intervalo de 1 a 60 Hz y en particular en el intervalo de 30 a 60 Hz o en el intervalo de 1 a 30 Hz o en el intervalo de 1 a 20 Hz o en el intervalo de 5 a 20 Hz, pero también puede adoptar valores menores o mayores.

40 Los primeros intervalos de tiempo de duración T_{stim} están divididos así mismo en segundos intervalos de tiempo de duración $T_{stim}/4$. En el caso de una estimulación a través de N unidades de estimulación, los primeros intervalos de tiempo podrían estar divididos en N segundos intervalos de tiempo de duración T_{stim}/N .

De acuerdo con una configuración, cada uno de los elementos de estimulación 311 a 314, en el plazo de un primer intervalo de tiempo, no genera más de un primer estímulo 21. En segundos intervalos de tiempo sucesivos pueden generarse primeros estímulos 21 de diferentes elementos de estimulación 311 a 314.

- 5 En la configuración representada en la figura 38, cada uno de los elementos de estimulación 311 a 314 aplica un primer estímulo 21 de manera estrictamente periódica con la frecuencia f_{stim} . La administración de los primeros estímulos 21 a través de diferentes elementos de estimulación 311 a 314 tiene lugar con un retardo temporal entre los elementos de estimulación individuales 311 a 314 de $T_{stim}/4$.
- 10 En el caso de N elementos de estimulación, el retardo temporal entre en cada caso dos primeros estímulos sucesivos 21 puede encontrarse por ejemplo en el intervalo de una enésima parte del periodo $1/f_{stim}$, es decir $1/(N \times f_{stim}) = T_{stim}/N$, es decir en particular entre los instantes iniciales de dos primeros estímulos sucesivos 21 transcurre el tiempo T_{stim}/N .
- 15 La frecuencia f_{stim} puede encontrarse por ejemplo en el intervalo de la frecuencia media de la actividad patológicamente rítmica de la red objetivo. En enfermedades en las que existe una sincronización neuronal aumentada, la frecuencia media se encuentra habitualmente en el intervalo de 1 a 30 Hz, pero también puede encontrarse fuera de este intervalo. En este sentido ha de tenerse en cuenta que la frecuencia, con la que se disparan las neuronas afectadas, habitualmente no es constante, sino que de todos modos puede presentar variaciones y además muestra desviaciones individuales en cada paciente.

20 Puede desviarse de diferente manera del patrón de estimulación estrictamente periódico mostrado en la figura 38. Por ejemplo, el retardo temporal T_{stim} entre primeros estímulos sucesivos 21 y generados por el mismo elemento de estimulación no necesita ser siempre de la misma magnitud, sino que varían en el intervalo de $\pm 10\%$ o $\pm 5\%$ o $\pm 3\%$ alrededor de T_{stim} . Así mismo también la distancia de tiempo entre dos primeros estímulos 21 sucesivos y generados por distintos elementos de estimulación puede variar en el intervalo de $\pm 10\%$ o $\pm 5\%$ o $\pm 3\%$ alrededor de T_{stim}/N . De todos modos puede estar previsto que las distancias temporales entre los primeros estímulos individuales 21 se seleccione de manera diferente. Así mismo, los tiempos de retardo pueden variarse también durante el tratamiento de un paciente. También pueden ajustarse los tiempos de retardo con respecto a los tiempos de propagación de señal fisiológicos.

25 Además durante la aplicación de los primeros estímulos 21 pueden preverse pausas, durante las cuales no tiene lugar estimulación alguna. Una pausa de este tipo se muestra a modo de ejemplo en la figura 39. Las pausas pueden seleccionarse con cualquier duración y en particular ascender a un múltiplo entero del periodo T_{stim} . Así mismo las pausas pueden mantenerse después de un número cualquiera de estimulaciones. Por ejemplo puede llevarse a cabo una estimulación durante N periodos sucesivos de duración T_{stim} y a continuación mantenerse una pausa durante M periodos de duración T_{stim} sin estimulación, siendo N y M números enteros bajos, por ejemplo en el intervalo de 1 a 10. Este esquema o bien puede seguirse de manera periódica o bien puede modificarse de manera estocástica y/o determinista o de manera estocástica-determinista mixta.

30 Una posibilidad adicional de desviarse del patrón de estimulación estrictamente periódico mostrado en la figura 38, consiste en variar la sucesión temporal de los primeros estímulos individuales 21 de manera estocástica o determinista o de manera estocástica-determinista mixta.

35 Además, por periodo T_{stim} (o también en otros pasos de tiempo) puede variarse el orden en el que los elementos de estimulación 311 a 314 aplican los primeros estímulos 21, tal como se muestra a modo de ejemplo en la figura 40. Esta aleatorización puede tener lugar de manera estocástica o determinista o de manera estocástica-determinista mixta.

40 La aleatorización mostrada en la figura 40 puede combinarse con la forma de estimulación mostrada en la figura 39. Por ejemplo, en cada una de las N secciones de tiempo de estimulación sucesivas de duración T_{stim} puede llevarse a cabo una nueva aleatorización o también después de cada pausa de duración $M \times T_{stim}$ tiene lugar una aleatorización y dentro de las N secciones de tiempo de estimulación siguientes el orden, en el que los elementos de estimulación 311 a 314 aplican los primeros estímulos 21, permanece constante.

45 Así mismo, por periodo T_{stim} (o en otro intervalo de tiempo) puede recurrirse sólo a un número determinado de elementos de estimulación 311 a 314 para la estimulación y los elementos de estimulación que participan en la estimulación pueden variarse en cada intervalo de tiempo. También esta variación puede tener lugar de manera estocástica o determinista o de manera estocástica-determinista mixta.

50 La primera unidad de estimulación 11 puede hacerse funcionar por ejemplo en un modo de "bucle abierto", en el que la unidad de control 10 controla los elementos de estimulación 311 a 314 de tal manera que se generan estos primeros estímulos predeterminados 21, que pueden emitirse al tejido de la piel. Además, la primera unidad de estimulación 11 junto con la unidad de control 10 puede perfeccionarse también en un sistema de "bucle cerrado" representado esquemáticamente en la figura 41. En esta realización está prevista adicionalmente aún una unidad de medición 15, que proporciona señales de medición registradas en el paciente y transmite las mismas a la unidad de

control 10. En el caso de la unidad de medición 15 puede tratarse de sensores no invasivos o invasivos (véase la descripción anterior en relación con la figura 3).

5 Con respecto a la interacción de la unidad de control 10 con la unidad de medición 15 pueden concebirse distintas configuraciones.

10 Por ejemplo, tal como se describió anteriormente, por medio de las señales de medición puede cambiarse entre el primer modo de funcionamiento, la fase de aprendizaje, y el segundo modo de funcionamiento, la verdadera fase de estimulación. Así mismo por la unidad de control 10 por medio de la manifestación de las características patológicas pueden ajustarse parámetros de los primeros estímulos 21, por ejemplo una frecuencia determinada f_{vib} o profundidad de hundimiento l_2 en el caso de estímulos de vibración.

15 Además puede estar previsto que las señales de medición registradas por la unidad de medición 15 se conviertan directa u opcionalmente después de una o varias etapas de procesamiento en primeros estímulos táctiles, vibratorios y/o térmicos 21 y se apliquen por la primera unidad de estimulación 11. Por ejemplo, las señales de medición pueden alimentarse de manera intensificada y opcionalmente según cálculo matemático (por ejemplo después de mezclarse las señales de medición) con un retardo de tiempo y etapas de cálculo lineal y/o no lineal como señales de control 23 en las entradas de control de la primera unidad de estimulación 11. El modo de cálculo se selecciona en este sentido de modo que se contrarreste la actividad neuronal patológica y los primeros estímulos 20 táctiles, vibratorios y/o térmicos 21 con actividad neuronal patológica decreciente así mismo desaparecen o al menos se reduce claramente su intensidad.

25 Las figura 42A a 42C muestran esquemáticamente distintas posibilidades para la realización de un elemento de estimulación para la generación de primeros estímulos táctiles y/o vibratorios 21, tal como se muestran en las figuras 34A a 35. Por ejemplo, el elemento de estimulación puede estar diseñada como barra 340 (u otro cuerpo), con un extremo de la cual se estimula la piel 315 del paciente. Si el elemento de estimulación 340 se acciona por un transductor electromecánico 341 (o actor o actuador), la energía eléctrica se convierte en un movimiento del elemento de estimulación 340. Como transductor electromecánico 341 son adecuados por ejemplo motores de corriente continua, bobinas oscilatorias (en inglés, *voice coil*), transductores piezoeléctricos o transductores 30 fabricados a partir de polímeros electroactivos (EAP), que al aplicarse una tensión eléctrica cambian su forma.

35 Los transductores electromecánicos 341 pueden estar diseñados de modo que el elemento de estimulación 340 se incline en perpendicular a la superficie de la piel (véase la figura 42A) o en paralelo a la misma (véase la figura 42B). El movimiento del elemento de estimulación 340 puede tener lugar también en cualquier otra vía. Como ejemplo de ello se representa en la figura 42C una desviación en forma de péndulo del elemento de estimulación 340.

40 El extremo del elemento de estimulación 340, que entra en contacto con la superficie de la piel y finalmente genera los estímulos, puede presentar por ejemplo esencialmente la forma de una semiesfera (véase la figura 43A) o tener una superficie de tipo nudo (véase la figura 43B) u otra forma adecuada.

45 En las figuras 44A a 44C está representada una configuración de un elemento de estimulación para la aplicación de primeros estímulos táctiles y/o vibratorios 21 en vista detallada (véase la figura 44A), vista en planta desde abajo (véase la figura 44B) y en sección transversal (véase la figura 44C). El presente elemento de estimulación contiene un piezoactuador 341 como transductor electromecánico. Dado que la desviación del piezoactuador 341 no es suficiente para los fines pretendidos, puede estar previsto un mecanismo para el refuerzo de la desviación del piezoactuador 341. A modo de ejemplo se muestra en este caso un brazo de palanca 342, que intensifica el movimiento del piezoactuador 341. El brazo de palanca es en el presente caso un muelle de flexión alargado 342, que está fijado con uno de sus extremos en la carcasa 343 del elemento de estimulación y en su otro extremo está 50 instalado el elemento de estimulación 340. El piezoactuador 341 presiona sobre el lado superior del muelle de flexión 342 y el elemento de estimulación 340 colocado en el lado inferior del muelle de flexión 342 sigue la desviación del piezoactuador 341 con una amplitud intensificada debido a la disposición geométrica y aplica los estímulos de vibración y/o táctiles sobre la piel del paciente. El lado inferior del elemento de estimulación 340, que entra en contacto con la piel, puede presentar distintas geometrías y dimensiones. Por ejemplo el elemento de estimulación 340 en su lado interior puede ser plano, redondeado o de forma irregular.

55 En la carcasa 343 del elemento de estimulación, que alberga el piezoactuador 341 y el mecanismo de intensificación, puede instalarse además un espacio 344 para la electrónica y conexiones. Además en el lado inferior de la carcasa 343 está colocado un anillo de ajuste 345, que está unido con la carcasa 343 a través de una rosca y que permite un ajuste de la altura, en la que sobresales el elemento de estimulación 340 en su posición de reposo desde el lado inferior de la unidad de estimulación. Durante el funcionamiento, el elemento de estimulación se apoya con su lado inferior sobre la piel del paciente y está fijado por ejemplo con un manguito adecuado al cuerpo del paciente. Adicionalmente o como alternativa al manguito, el elemento de estimulación podría estar fijado también con una cinta adhesiva médica de una o dos caras en la piel del paciente. La carcasa 343 protege al paciente de 60 posibles peligros, tal como por ejemplo tensión eléctrica.

65

Las figuras 45A a 45C muestran esquemáticamente elementos de estimulación configurados de manera distinta para la generación de primeros estímulos térmicos 21, tal como se representan en las figuras 36A a 36C. La unidad de estimulación representada en la figura 45A trabaja sin contacto y provoca, mediante la luz de un LED infrarrojo 350 un calentamiento de la piel.

Elementos de estimulación, que aplican estímulos térmicos mediante el contacto de la superficie de la piel, se muestran en las figuras 45B y 45C. El elemento de estimulación mostrado en la figura 45B contiene con un transductor electromecánico 341 y un elemento de estimulación en forma de barra 340 esencialmente los mismos elementos constructivos que el elemento de estimulación de la figura 42A. Adicionalmente, el elemento de estimulación de la figura 45B presenta un elemento de calentamiento y/o de enfriamiento (por ejemplo en forma de un bucle calefactor), que calienta o enfría el elemento de estimulación. Los primeros estímulos térmicos 21 se generan mediante los movimientos del elemento de estimulación 340, en el que el elemento de estimulación 340 entra en contacto repetidamente con la piel 315 y se retira de nuevo. La temperatura del elemento de estimulación 340 puede ser constante durante toda la estimulación.

Como alternativa, el elemento de estimulación que puede calentarse o enfriarse 340 tal como se muestra en la figura 45C durante todo el periodo de tiempo de estimulación puede entrar en contacto con la piel 315 del paciente. Los estímulos térmicos se generan en este caso mediante una variación temporal de la temperatura del elemento de estimulación 340. Un transductor electromecánico no es obligatoriamente necesario en esta configuración.

En las figuras 46A a 46C está representada una configuración de un elemento de estimulación para la aplicación de primeros estímulos térmicos 21 en vista detallada (véase la figura 46A), vista en planta desde abajo (véase la figura 46B) y en sección transversal (véase la figura 46C). El elemento de estimulación contiene un elemento de estimulación en forma de barra 340, cuyo extremo inferior puede calentarse y/o enfriarse. En su extremo superior, el elemento de estimulación 340 se acciona por un disco de levas 351. Durante la estimulación, un motor de corriente continua 352 desplaza el disco de levas 351 en rotación. Mediante la leva 353 instalada en el lado inferior del disco de levas 351 se desvía el elemento de estimulación 340 hacia abajo. Un muelle de retorno 354 se ocupa de que el elemento de estimulación 340 a continuación se devuelva de nuevo a su posición de partida. Mediante este mecanismo se convierte el movimiento de rotación del disco de levas 351 en un movimiento lineal del elemento de estimulación 340. Tal como se describió anteriormente, el elemento de estimulación 340 o bien puede entrar en contacto durante un cierto tiempo con la piel del paciente o bien llevarse el elemento de estimulación 340 mediante una rotación del disco de levas 351 cíclicamente sobre la piel y retirarse de nuevo.

Los elementos constructivos del elemento de estimulación pueden estar incorporados en una carcasa 355. En la carcasa 355 puede estar previsto un espacio 356 para la electrónica y las conexiones. Además, en el lado inferior de la carcasa 355 puede estar instalado un anillo de ajuste 357, que está unido con la carcasa 355 a través de una rosca y que permite un ajuste de la altura, en la que sobresale el elemento de estimulación 340 en su posición de reposo desde el lado inferior de la unidad de estimulación (el elemento de estimulación 340, debido al anillo de ajuste puede encontrarse en su posición de reposo también completamente por encima del lado inferior del anillo de ajuste). Durante el funcionamiento se apoya el elemento de estimulación con su lado inferior sobre la piel del paciente y está fijado por ejemplo con un manguito adecuado al cuerpo del paciente. Adicionalmente o como alternativa al manguito, el elemento de estimulación podría estar fijado aún con una cinta adhesiva médica de una o dos cara en la piel del paciente. La carcasa 355 protege al paciente frente a posibles peligros, tal como por ejemplo tensión eléctrica.

Los elementos de estimulación descritos en esta solicitud pueden filtrarse individualmente al paciente o pueden integrarse también en varios en un módulo. Por ejemplo un módulo puede comprender un manguito con varios elementos de estimulación fijados al mismo. El manguito puede fijarse entonces a un brazo o una pierna del paciente. La figura 47 muestra procedimientos de estimulación, tal como pueden llevarse a cabo con en total N módulos, que contienen en cada caso por ejemplo cuatro elementos de estimulación. En el procedimiento de estimulación representado más a la izquierda en la figura 47, todos los elementos de estimulación al comienzo de un periodo de estimulación T_{stim} aplican un primer estímulo táctil, vibratorio o térmico 21. En el procedimiento de estimulación mostrado en el centro de la figura 47 se muestran los primeros estímulos 21 de los cuatro elementos de estimulación distintos de un módulo en cada caso desplazados uno con respecto a otro en $T_{stim}/4$. En este caso, en cada intervalo de tiempo de duración $T_{stim}/4$, un elemento de estimulación de cada módulo aplica exactamente un primer estímulo 21. En el procedimiento de estimulación representado más a la derecha en la figura 47, los cuatro elementos de estimulación de un módulo generan sus primeros estímulos 21 al mismo tiempo, sin embargo los primeros estímulos 21 de diferente módulo están desplazados uno con respecto a otro.

En todos los procedimientos de estimulación mostrados en la figura 47 pueden incluirse también pausas aleatorias durante la estimulación. Habitualmente las pausas de estimulación tienen la duración de uno o varios periodos de estimulación T_{stim} . A modo de ejemplo esto se muestra en la figura 48. En el procedimiento de estimulación representado allí se lleva a cabo una estimulación durante dos periodos de estimulación sucesivos T_{stim} , después se mantiene durante un periodo de estimulación T_{stim} una pausa de estimulación. Este patrón se repite periódicamente.

Además, al procedimiento de estimulación mostrado en las figuras 47 y 48 puede añadirse una aleatorización del orden, en el que las unidades de estimulación individuales generan los primeros estímulos 21, pudiendo concebirse, entre otras, las siguientes aleatorizaciones:

- 5 1. Aleatorización de las secuencias de estímulos para cada periodo de estimulación T_{stim} de manera coherente a lo largo de todos los módulos, es decir al comienzo de cada periodo de estimulación T_{stim} se establece un orden, en el que los elementos de estimulación generan los primeros estímulos 21 (por ejemplo el orden Stim. nº 4, Stim. nº 2, Stim. nº 3, Stim. nº 1) y este orden sirve para todos los módulos.
- 10 2. Aleatorización de las secuencias de estímulos para un bloque de periodos de estimulación sucesivos T_{stim} de manera coherente a lo largo de todos los módulos, es decir al comienzo de un bloque mostrado en la figura 48 de periodos de estimulación sucesivos T_{stim} (o después de una pausa de estimulación) se establece un orden, en el que los elementos de estimulación generan los primeros estímulos 21 (por ejemplo el orden Stim. nº 4, Stim. nº 2, Stim. nº 3, Stim. nº 1) y este orden sirve para todos los módulos para el bloque de estimulación hasta la siguiente pausa.
- 15 3. Aleatorización de las secuencias de estímulos varía de manera no coherente a lo largo de todos los módulos, sino sólo de manera coherente a través de un subgrupo de todos los módulos, es decir sólo para un módulo determinado (por ejemplo el módulo nº 2) se lleva a cabo una aleatorización de acuerdo con los puntos anteriores 1. o 2., el resto de los módulos se comportan tal como se muestra en la figura 47.
- 20 4. Aleatorización de las secuencias de estímulos varía de manera no coherente a lo largo de todos los módulos, sino de manera coherente a través de más de un subgrupo de todos los módulos, es decir sólo para dos o más módulos (por ejemplo los módulos nº 2 y nº 4) se lleva a cabo una aleatorización de acuerdo con los puntos anteriores 1. o 2., el resto de los módulos se comportan tal como se muestra en la figura 47.
- 25 5. Aleatorización de las secuencias de estímulos de manera no correlacionada entre distintos módulos, es decir para cada periodo de estimulación T_{stim} o para cada bloque de periodos de estimulación sucesivos T_{stim} entre dos pausas se establece para cada módulo independientemente de los otros módulos un orden, en el que los elementos de estimulación generan los primeros estímulos 21.
- 30

En la figura 49 está representado esquemáticamente el diagrama de bloques de un dispositivo para la generación de primeros estímulos táctiles, vibratorios y/o térmicos 21. El dispositivo contiene n módulos con en cada caso n elementos de estimulación así como n sensores. Los módulos y sensores se encuentran conectados a través de una línea de conexión o a través de radio (por ejemplo una red WPAN (*Wireless Personal Area Network*)) con un módulo de conexión 360, que puede estar conectada a su vez a un ordenador 361, por ejemplo un ordenador portátil, y dispositivos externos 362. No tienen que usarse necesariamente todos los módulos y sensores al mismo tiempo, en función del tipo de estimulación también puede utilizarse sólo una cantidad parcial de la misma. Los módulos y/o sensores pueden alimentarse con corriente mediante baterías o acumuladores, de modo que sean independientes de una alimentación de corriente central. El usuario, por ejemplo un médico, puede seleccionar por medio de un software adecuado, almacenado en el ordenador 361, un procedimiento de estimulación y ajustar los parámetros de este procedimiento de estimulación.

El control de las unidades de estimulación integradas en los módulos puede tener lugar a través del ordenador 361. Como alternativa, en cada módulo puede estar integrada una unidad de control 10 (véase la figura 50A), que es responsable del control de los elementos de estimulación del módulo respectivo. Esto permite un funcionamiento de los módulos en gran parte independiente. Así mismo para cada elemento de estimulación puede estar prevista una unidad de control 10 propia (véase la figura 50B). Esto permite la mayor versatilidad en el funcionamiento de los elementos de estimulación, sin embargo de esta manera se aumentan el peso y las dimensiones de los módulos. Como alternativa adicional, la unidad de control 10 puede ubicarse de forma central en el módulo de conexión 360 (véase la figura 50C). En esto son ventajosos el bajo peso y dimensiones de los módulos así como una producción económica. No obstante, en esta configuración todos los módulos no se hacen funcionar independientemente del módulo de conexión 360.

La figura 51 muestra esquemáticamente un dispositivo 5100, que presenta una primera unidad de estimulación tal como se describió por ejemplo anteriormente con elementos de estimulación 311 a 314 para la aplicación de los primeros estímulos táctiles, vibratorios y/o térmicos específicos 21 y una segunda unidad de estimulación 12 para la aplicación de los segundos estímulos no específicos. El paciente porta los elementos de estimulación 311 a 314 en la zona de la parte del cuerpo afectada o en los órganos internos de la zona de la cabeza correspondiente. En la presente forma de realización, los elementos de estimulación 311 a 314 están fijados a un brazo del paciente. Como segunda unidad de estimulación 12 el dispositivo 5100 presenta el reloj de condicionamiento mostrado en las figuras 4A y 4B. Los segundos estímulos no específicos pueden generarse como alternativa también por medio de una segunda unidad de estimulación 12 configurada de forma distinta.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo (100) que comprende:

5 una primera unidad de estimulación (11), que está realizada de tal manera que genera primeros estímulos (21), que con una administración a un paciente suprimen una actividad patológicamente sincrona de neuronas en el cerebro y/o la médula espinal del paciente,
 una segunda unidad de estimulación (12) para la generación de segundos estímulos (22) ópticos y/o acústicos y/o táctiles y/o vibratorios y/o térmicos, y
 10 una unidad de control (10) para el control de la primera y de la segunda unidad de estimulación (11, 12), en donde la primera y la segunda unidades de estimulación (11, 12) son unidades de estimulación no invasivas, la generación de los primeros y segundos estímulos (21, 22) tiene lugar opcionalmente en un primer o un segundo modo de funcionamiento, **caracterizado por que**
 15 la unidad de control (10) controla la primera y la segunda unidades de estimulación (11, 12) de tal manera que en el primer modo de funcionamiento la generación de al menos el 60 % de los segundos estímulos (22) está acoplada en el tiempo con la generación de los primeros estímulos (21) y en el segundo modo de funcionamiento la generación de al menos el 60 % de los segundos estímulos (22) tiene lugar sin la generación de los primeros estímulos (21),
 20 la unidad de control (10) a continuación del primer modo de funcionamiento selecciona el segundo modo de funcionamiento, y los segundos estímulos (22) empleados por sí solos y sin el funcionamiento previo del dispositivo (100) en el primer modo de funcionamiento no provocan supresión alguna de una actividad patológicamente sincrona de neuronas en el cerebro y/o la médula espinal.

25 2. Dispositivo (100) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los primeros estímulos (21) son estímulos ópticos y/o acústicos y/o táctiles y/o vibratorios y/o térmicos.

30 3. Dispositivo (100) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que en el primer modo de funcionamiento la generación de al menos el 80 % de los segundos estímulos (22) está acoplada en el tiempo con la generación de los primeros estímulos (21) y/o en el segundo modo de funcionamiento la generación de al menos el 80 % de los segundos estímulos (22) tiene lugar sin la generación de los primeros estímulos (21).

35 4. Dispositivo (100) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que la primera unidad de estimulación (11) comprende unas gafas de transmisión, unas gafas con una pluralidad de fuentes de luz, un generador de sonido, un motor de corriente continua, una bobina oscilatoria, un transductor piezoeléctrico, un polímero electroactivo, un elemento de calentamiento, un elemento de enfriamiento y/o una fuente de luz infrarroja.

40 5. Dispositivo (300) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo el dispositivo (300) una unidad de medición (15) para el registro de señales de medición (25), que reproducen la actividad patológicamente sincrona de las neuronas.

45 6. Dispositivo (300) de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la unidad de control (10) en el segundo modo de funcionamiento aumenta el número de los primeros estímulos (21), cuya generación está acoplada en el tiempo con la generación de los segundos estímulos (22), en caso de que las señales de medición (25) superen un primer valor umbral predeterminado.

50 7. Dispositivo (300) de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6, en el que la unidad de control (10) cambia del segundo modo de funcionamiento al primer modo de funcionamiento, en caso de que las señales de medición (25) superen un segundo valor umbral predeterminado.

8. Dispositivo (300) de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el primer valor umbral es menor que el segundo valor umbral.

55 9. Dispositivo (300) de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 8, en el que la primera unidad de estimulación (11) convierte las señales de medición (25) en primeros estímulos (21) o convierte las señales de medición (25) en primeros estímulos (21) después de un procesamiento adicional.

60 10. Dispositivo (100) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que los primeros estímulos (21) se generan en primeros intervalos de tiempo (Δt_1) y los segundos estímulos (22) se generan en segundos intervalos de tiempo (Δt_2) y en el que en el primer modo de funcionamiento al menos el 60 % de los segundos intervalos de tiempo (Δt_2) se solapan en el tiempo en cada caso con uno de los primeros intervalos de tiempo (Δt_1).

65 11. Dispositivo (100) de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el solapamiento en el tiempo (Δt_{12}) de uno de los primeros intervalos de tiempo (Δt_1) con uno de los segundos intervalos de tiempo (Δt_2) asciende al menos al 10 % de la duración del segundo intervalo de tiempo (Δt_2).

12. Dispositivo (100) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo el dispositivo (100) un aparato de programación, por medio del cual el paciente puede provocar un cambio del segundo modo de funcionamiento al primer modo de funcionamiento.

5

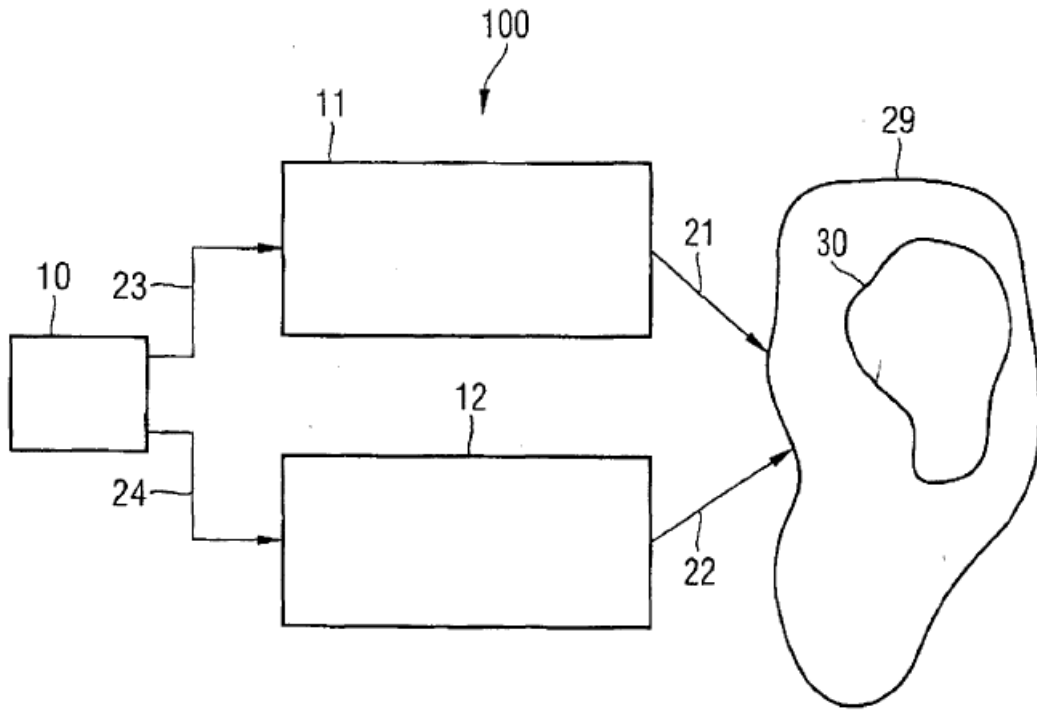


Fig. 1

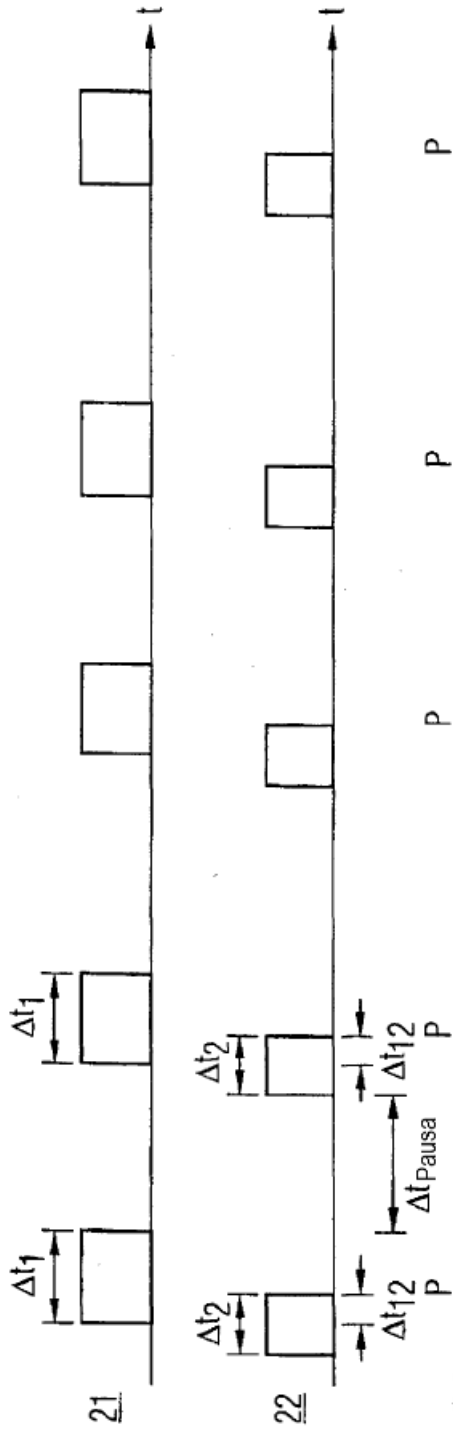


Fig. 2A

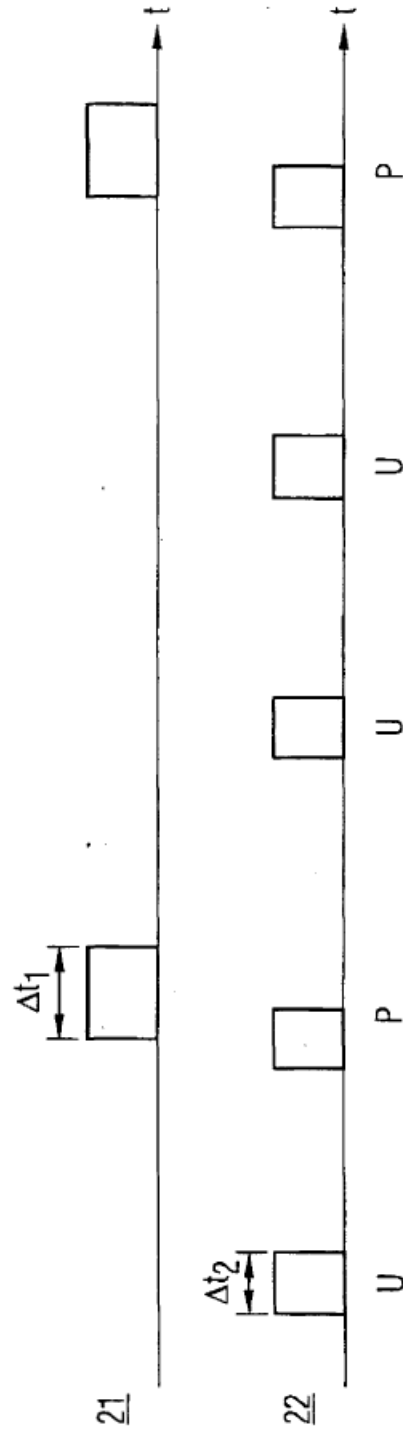


Fig. 2B

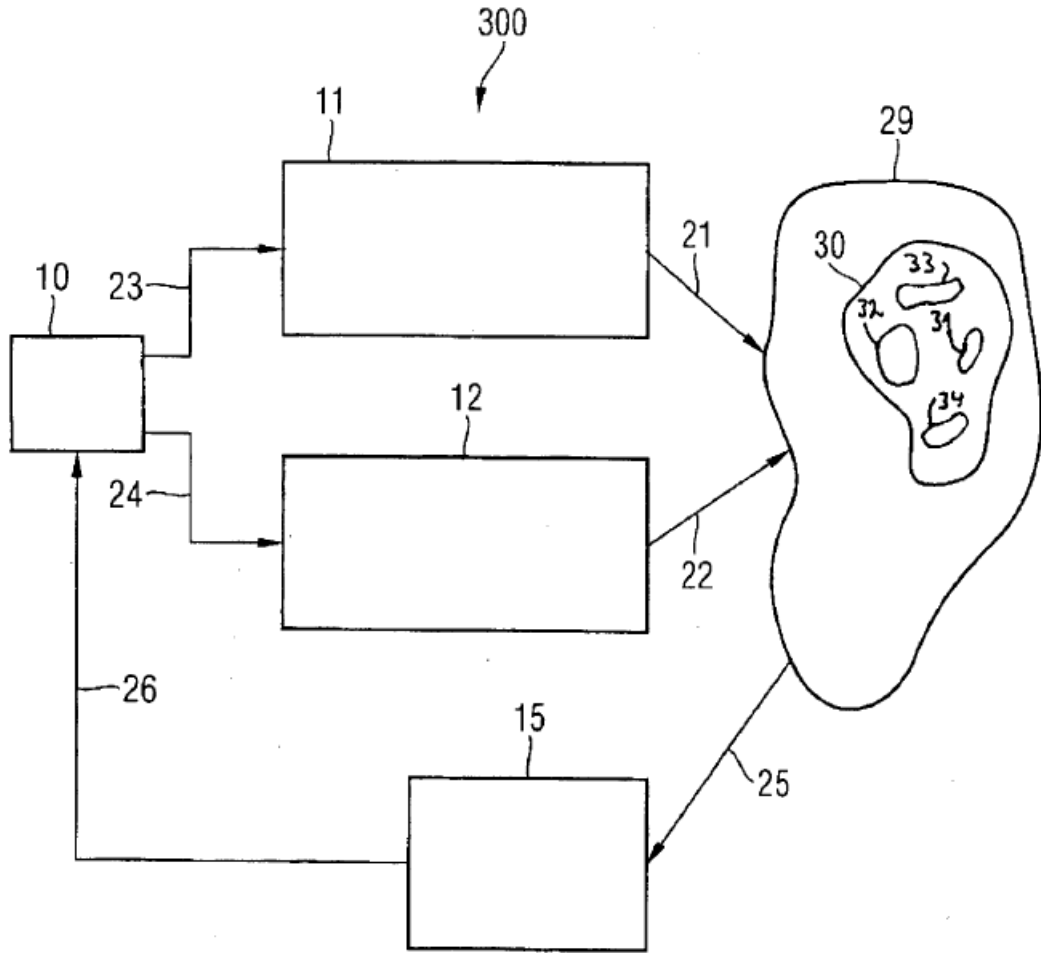


Fig. 3

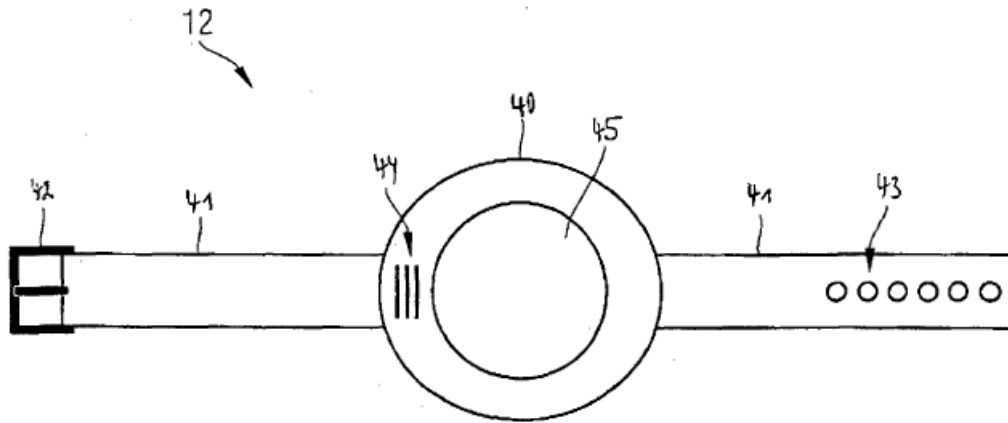


Fig. 4A

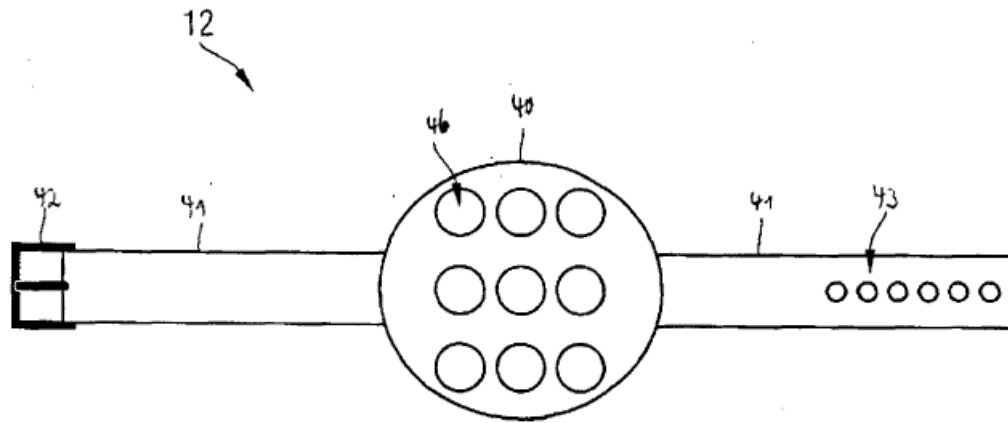


Fig. 4B

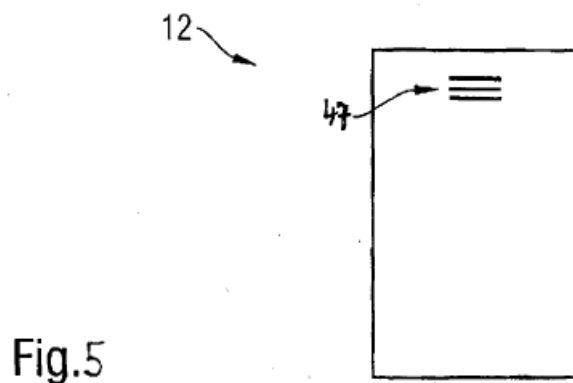
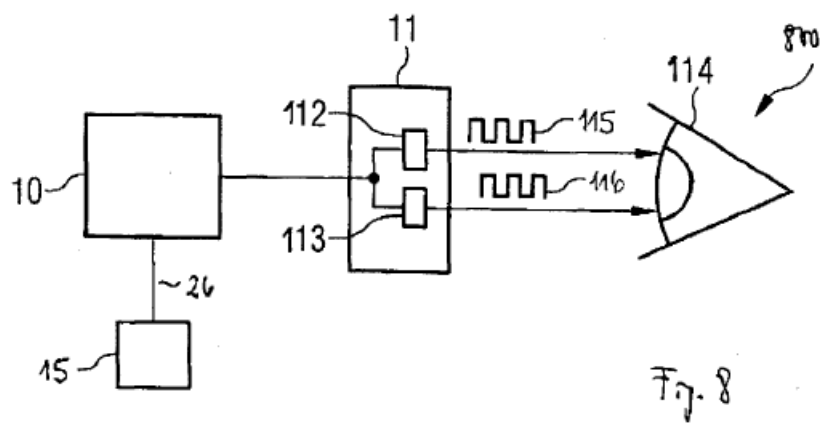
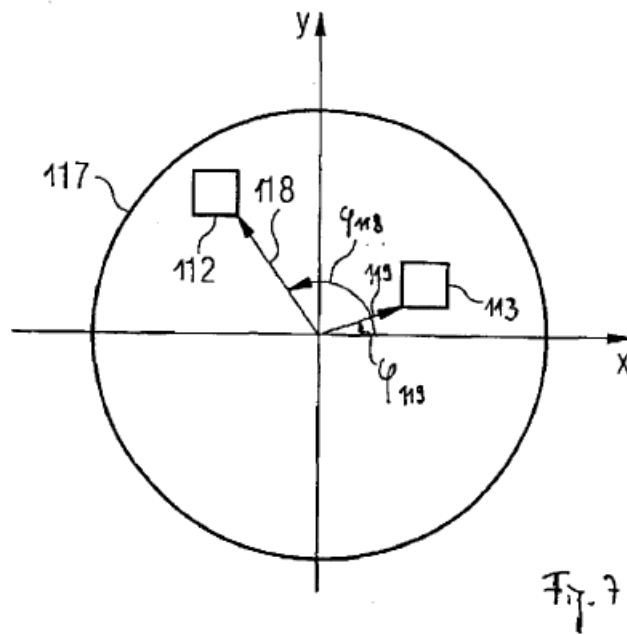
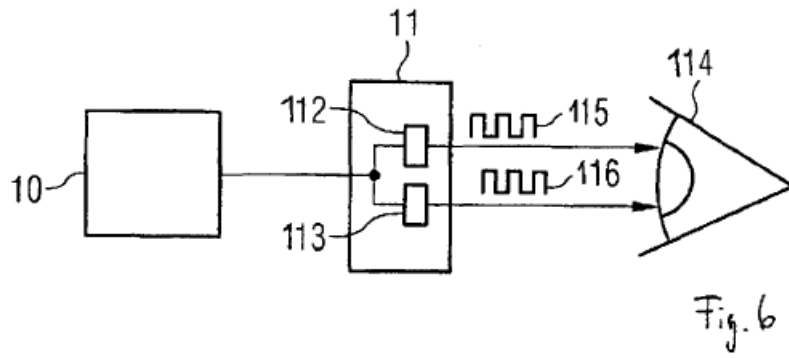
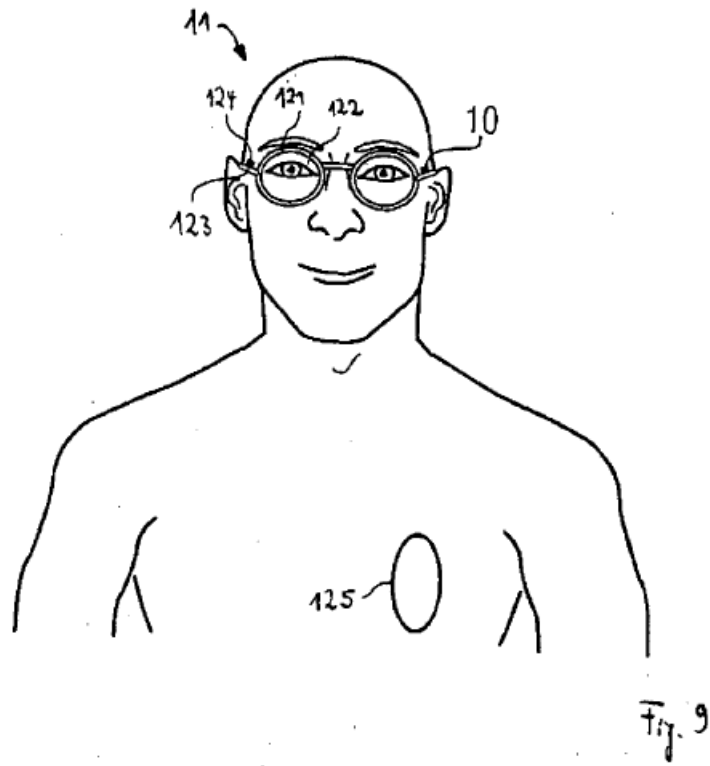


Fig. 5





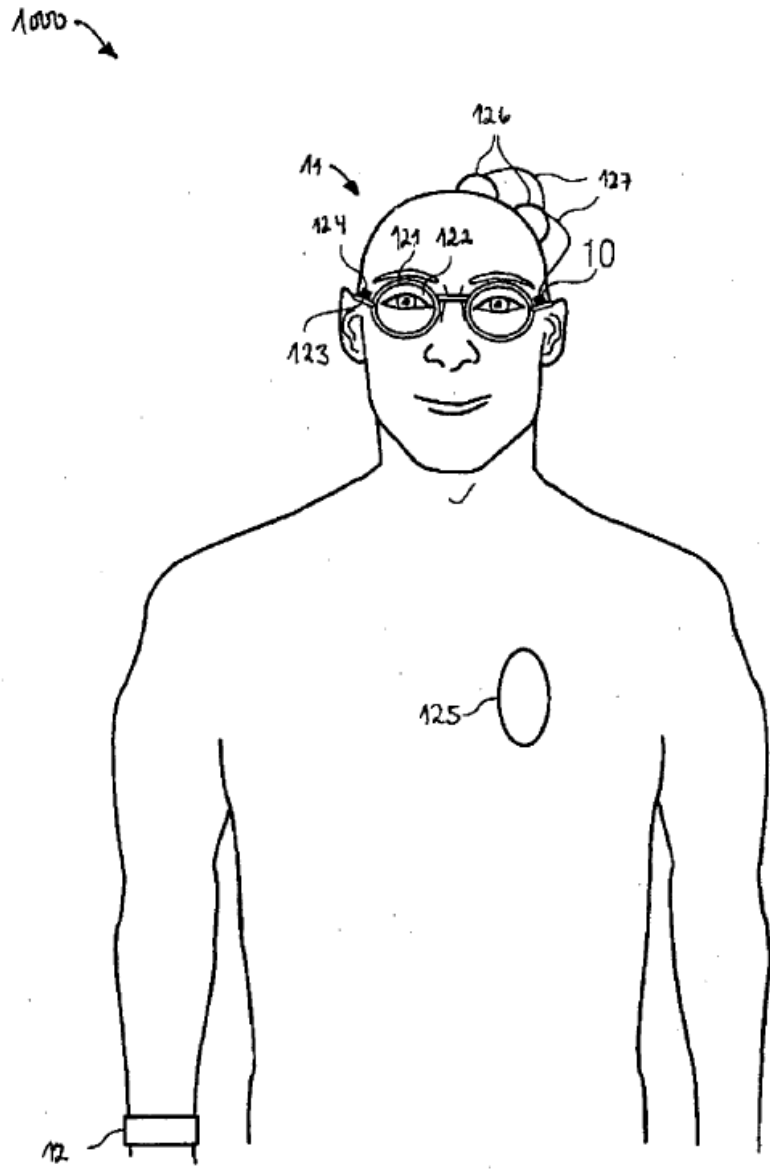
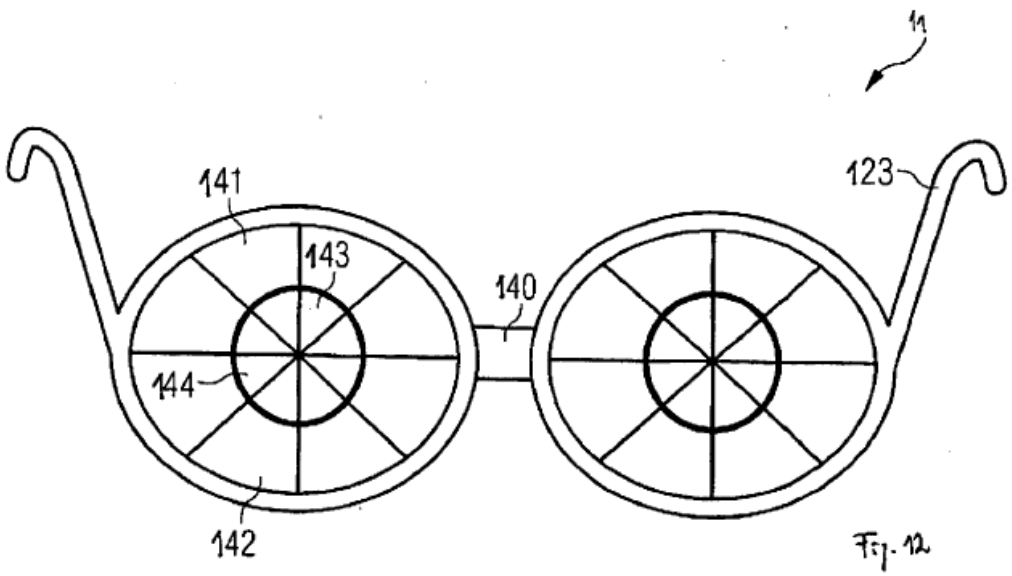
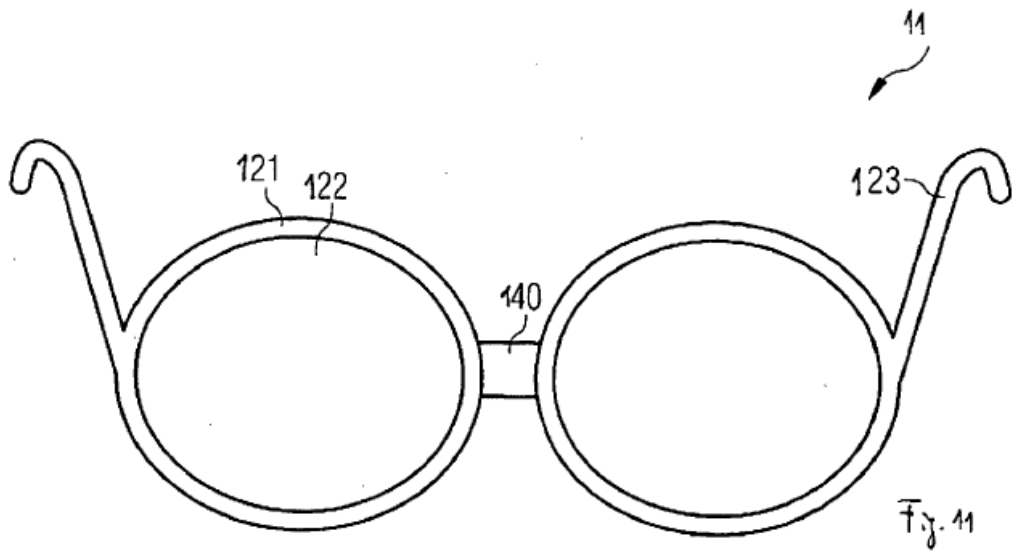


Fig. 10



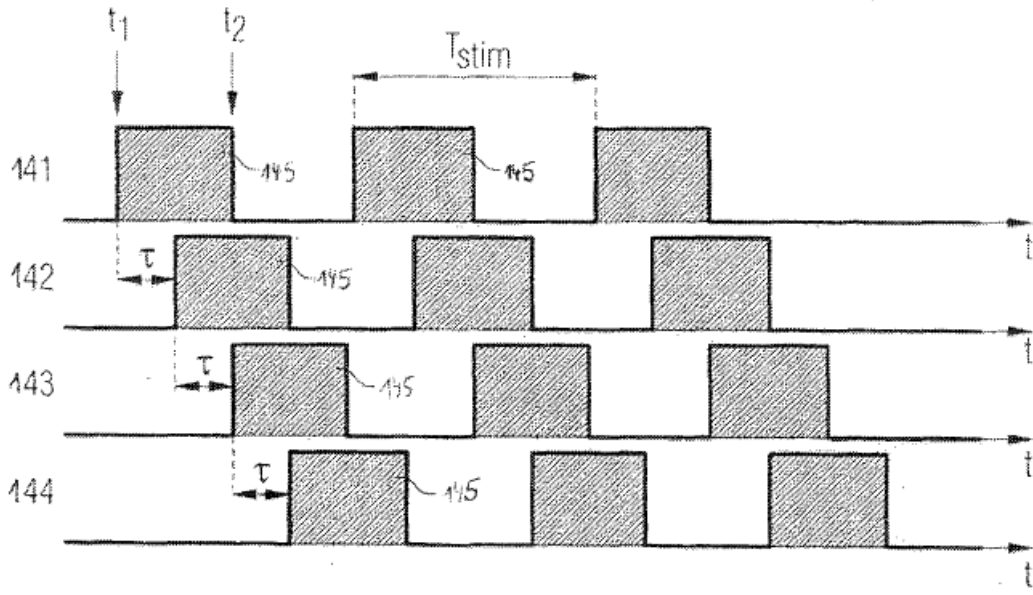


Fig. 13

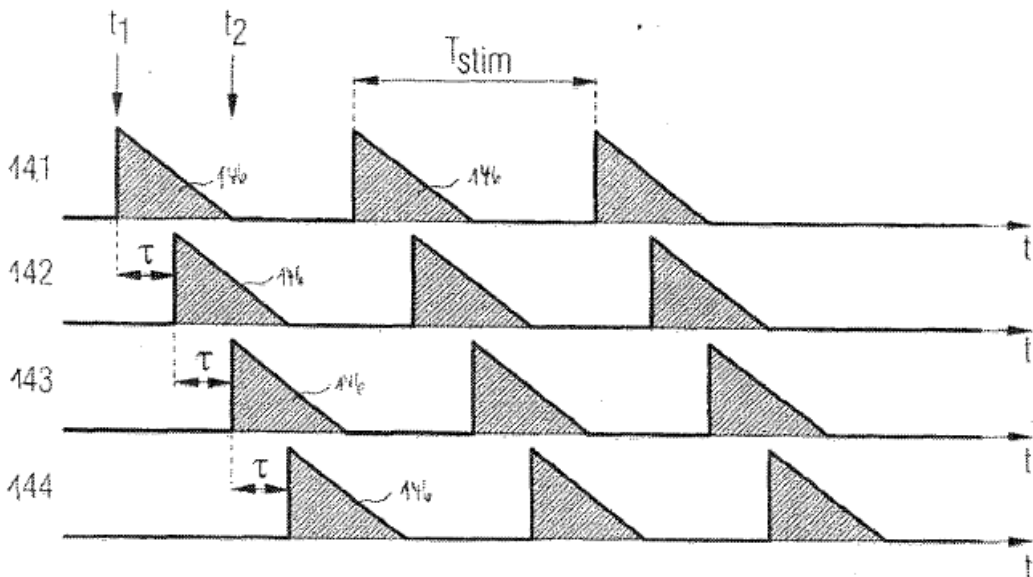


Fig. 14

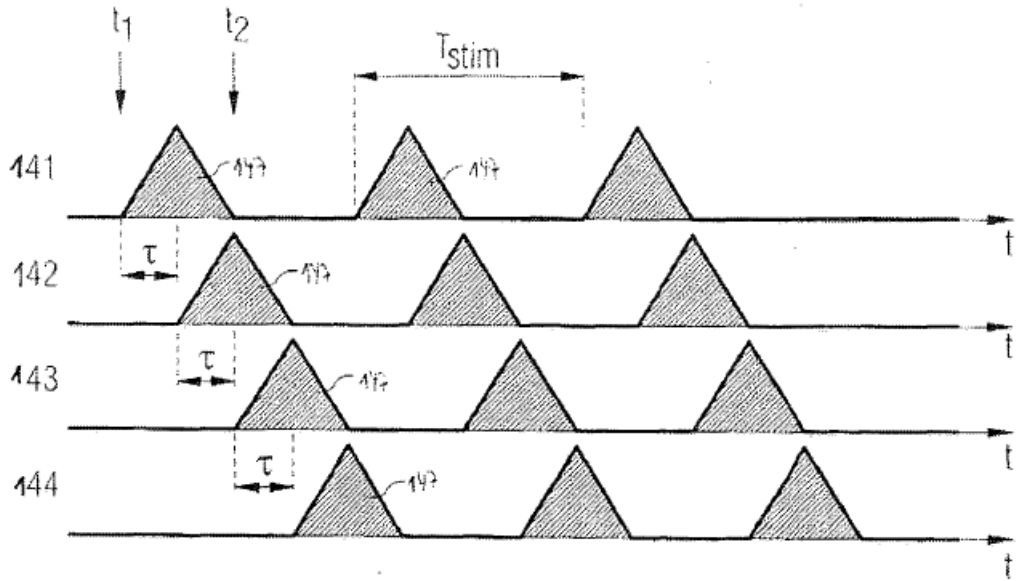


Fig. 15

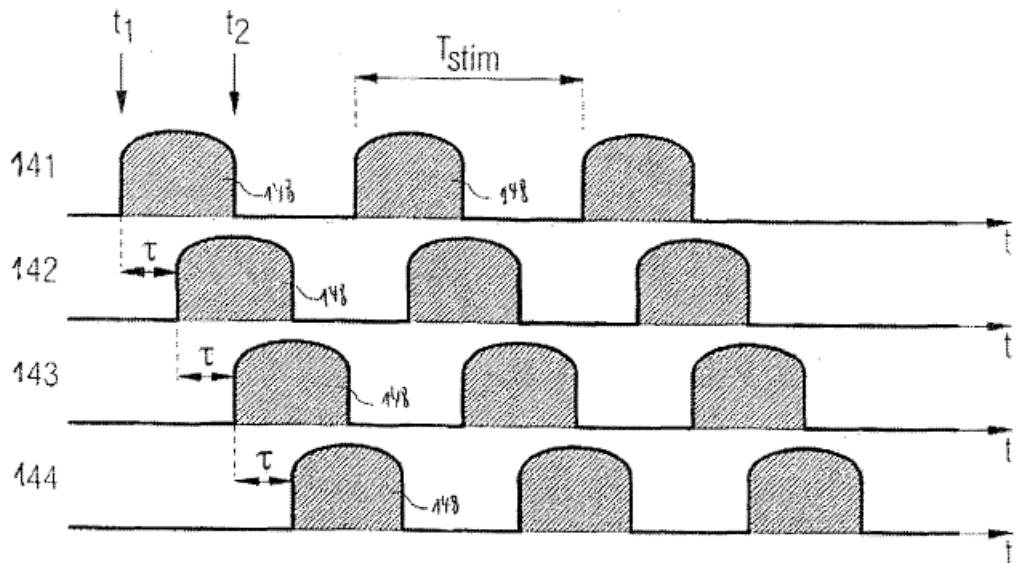
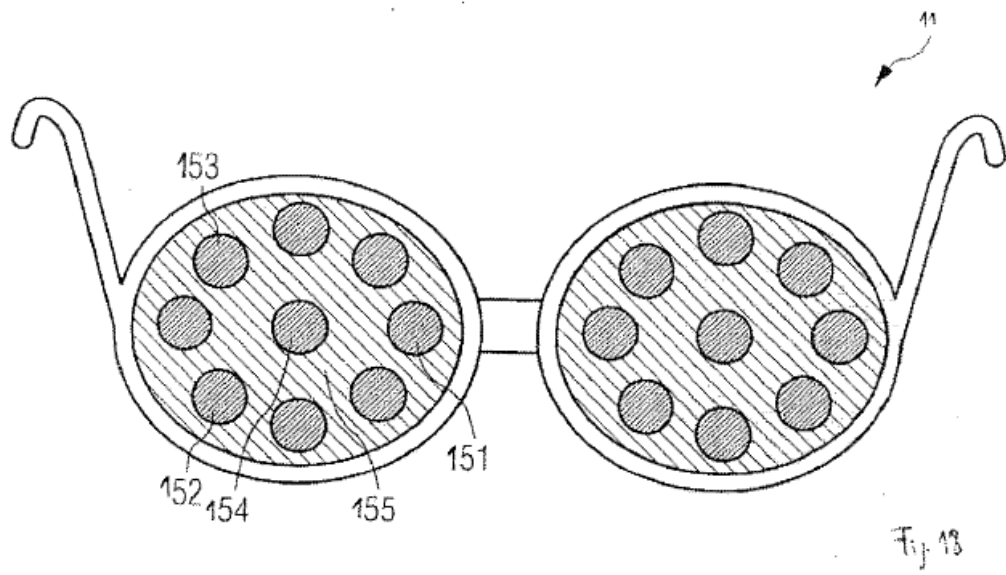
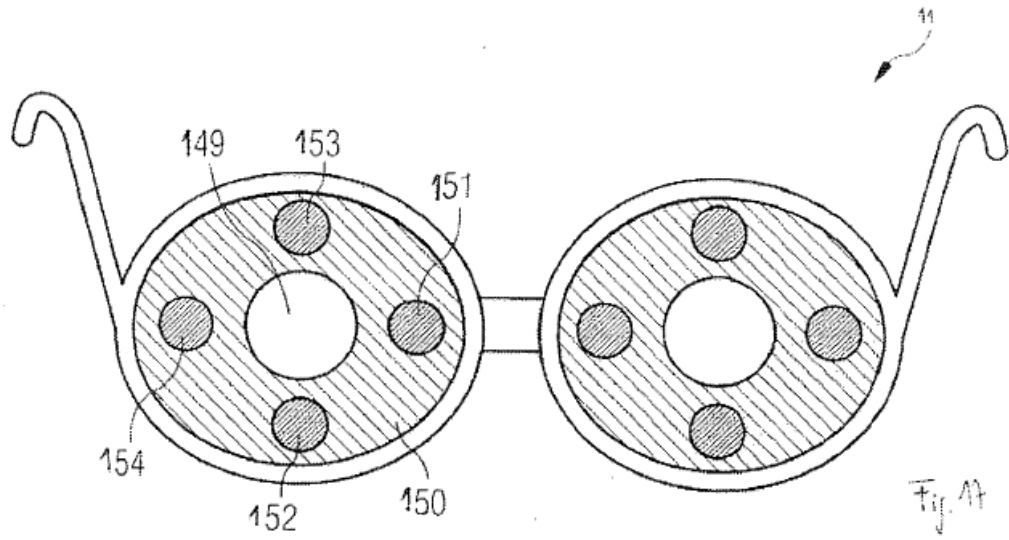
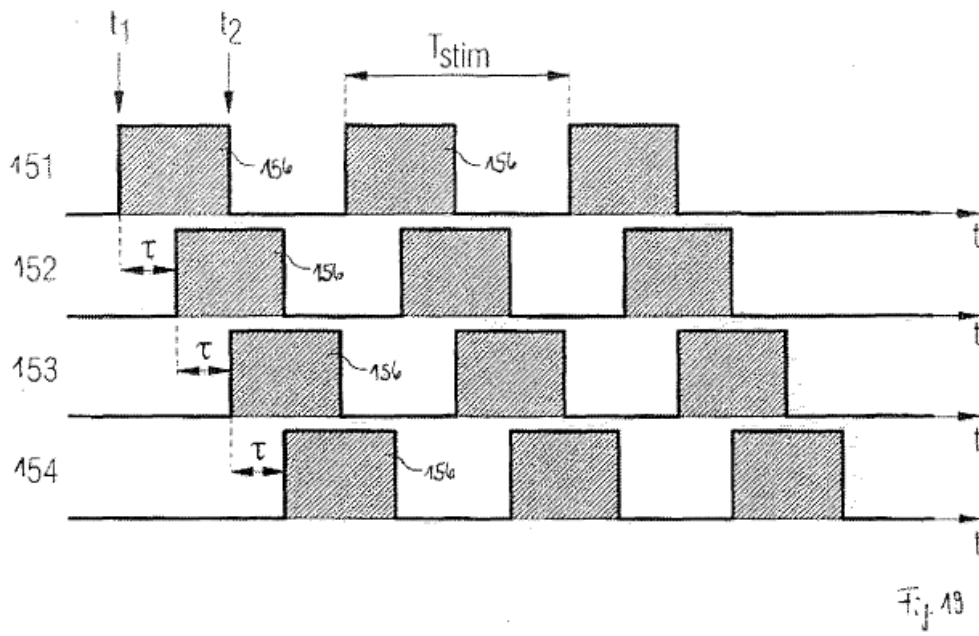
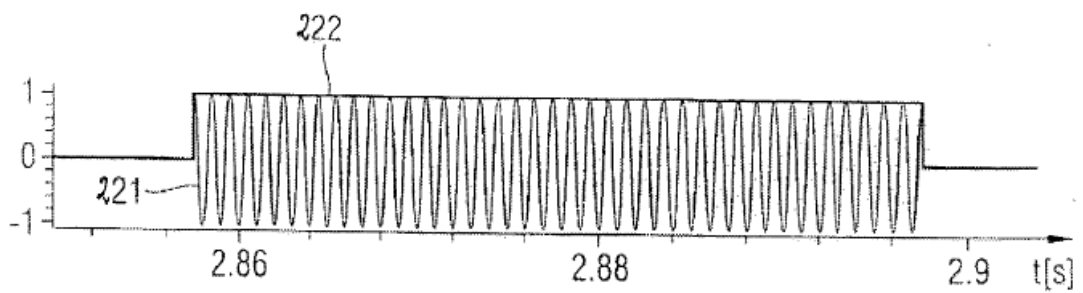
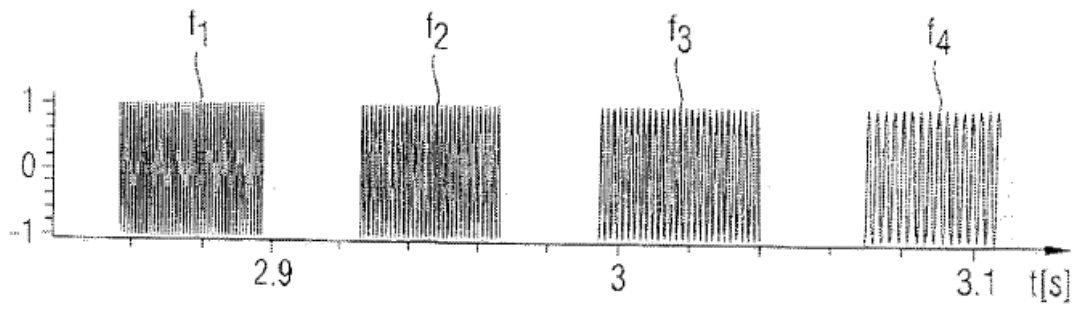
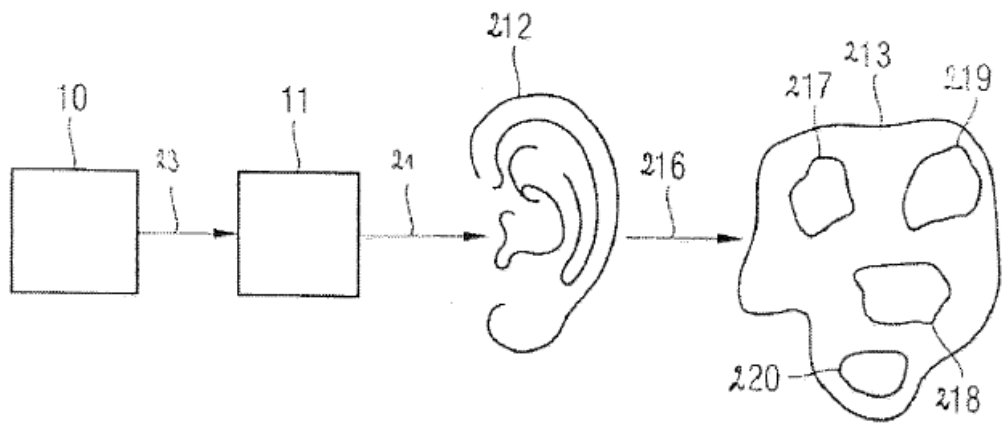
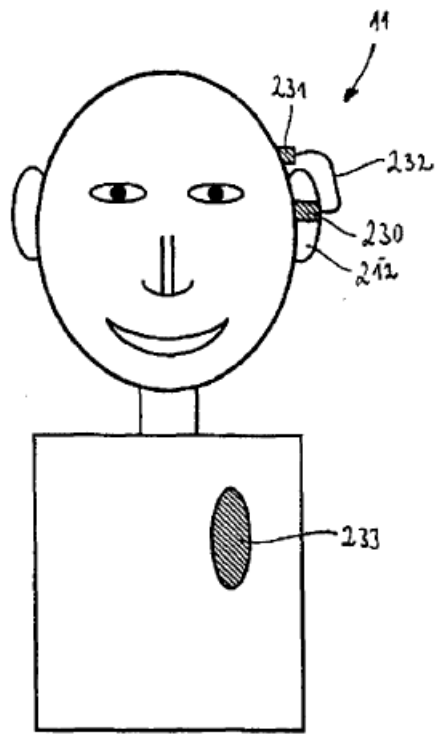
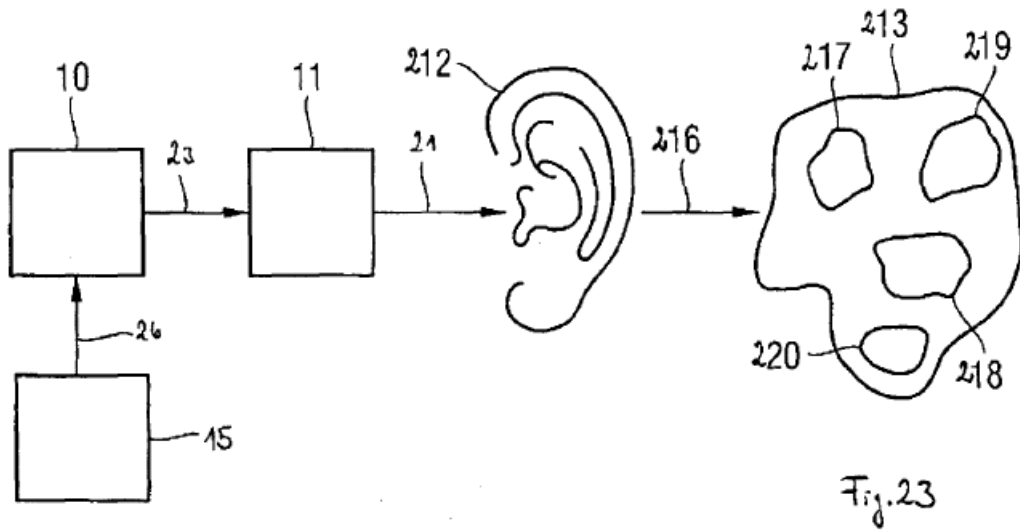


Fig. 16









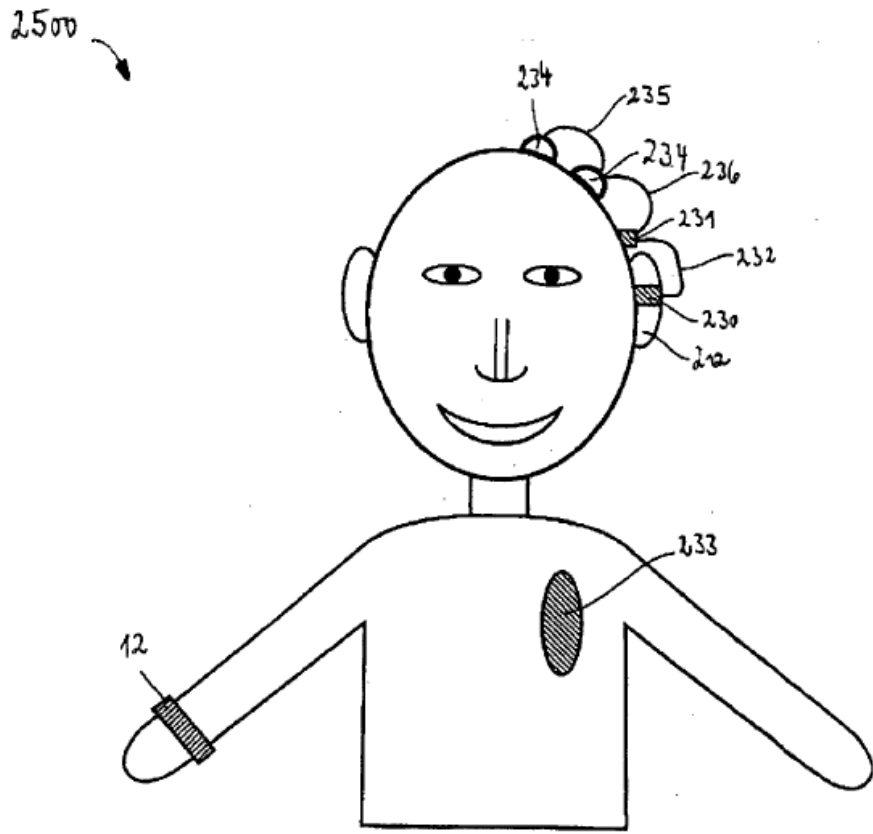


Fig. 25

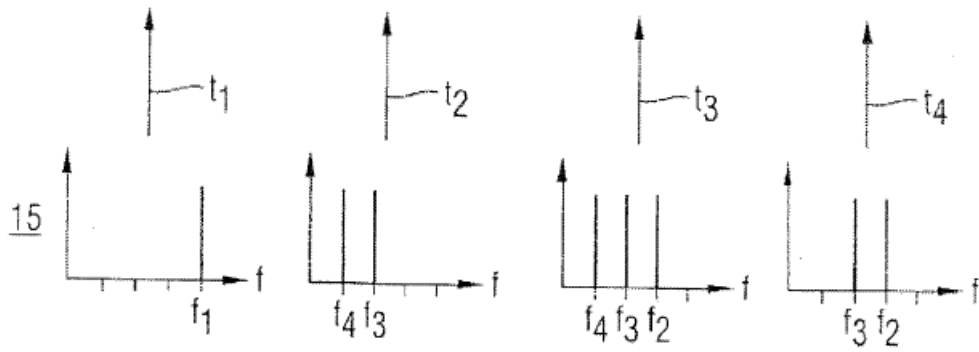
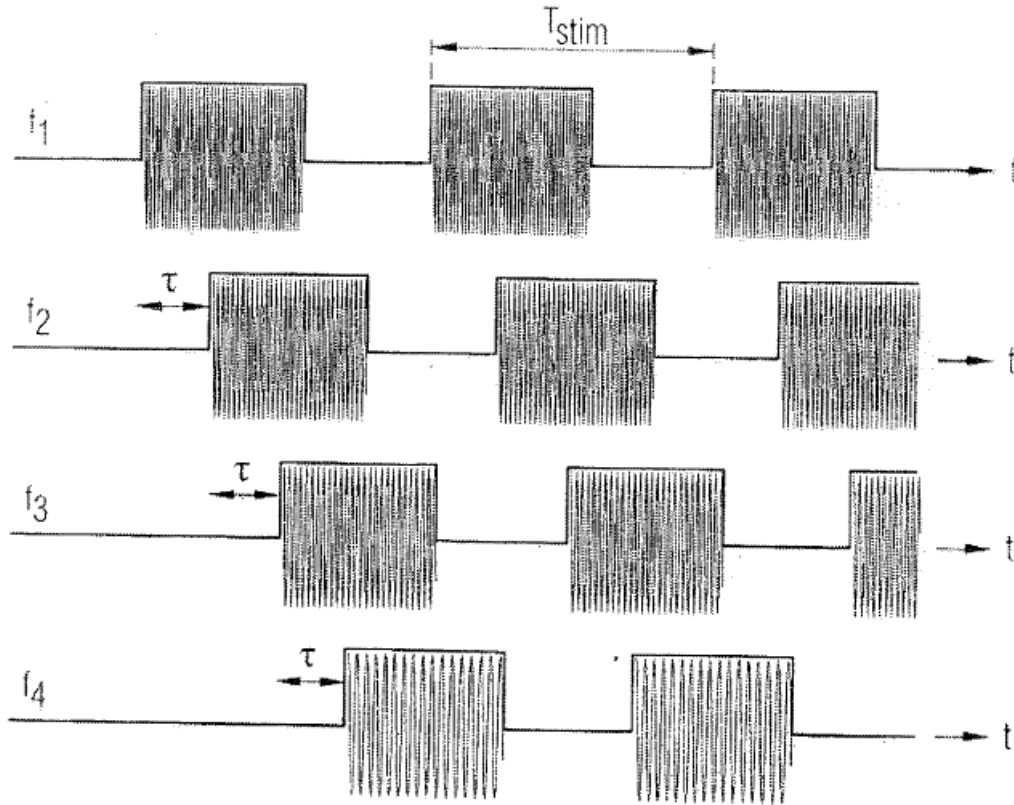


Fig. 26

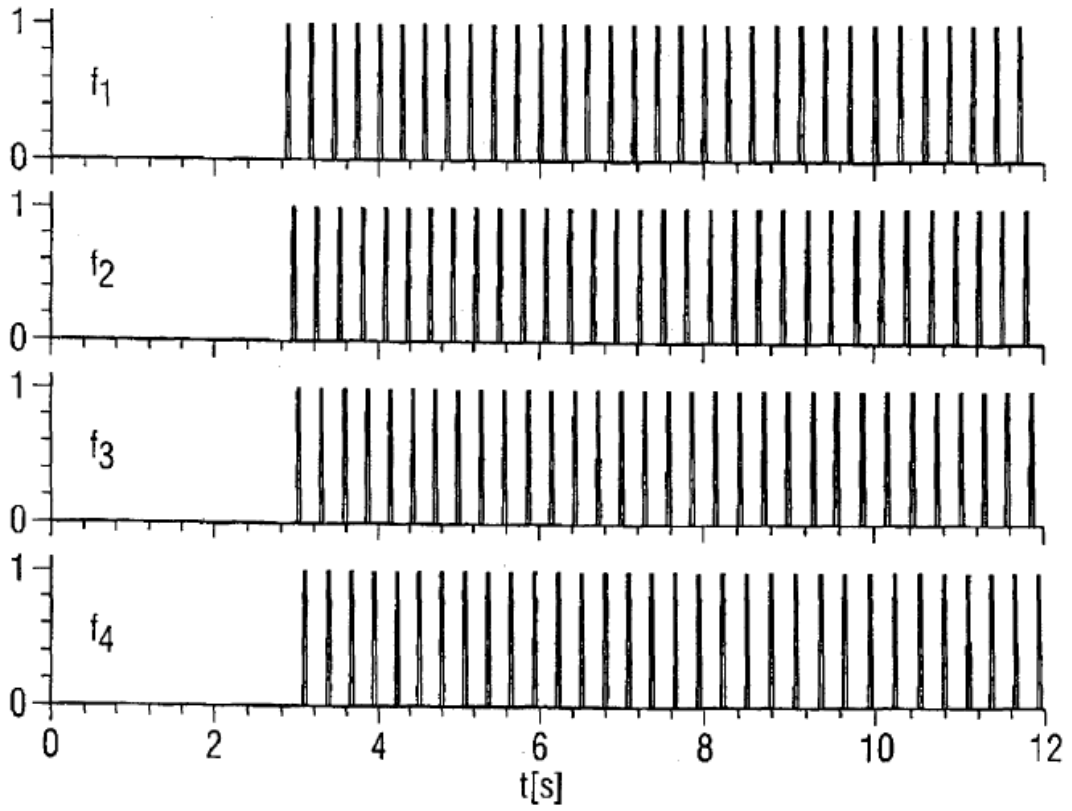
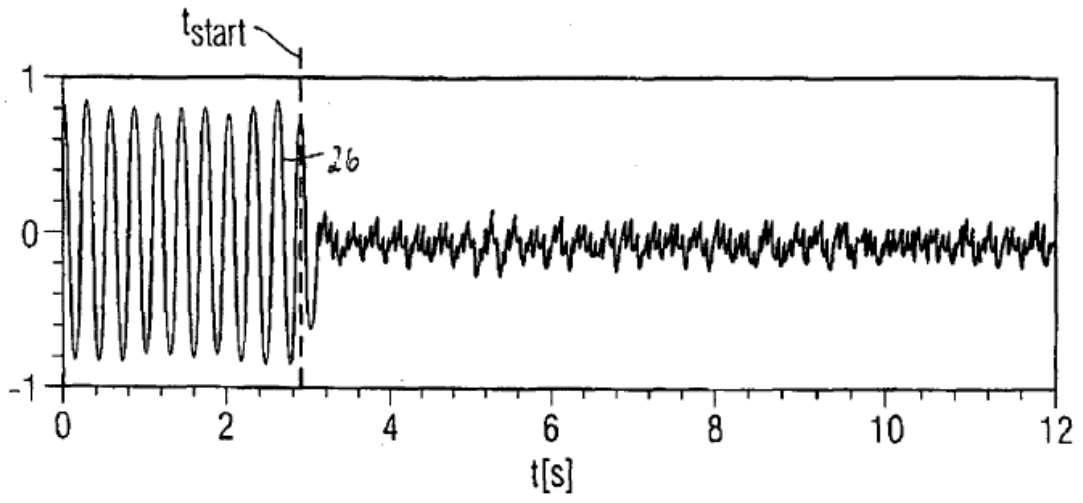


Fig. 27

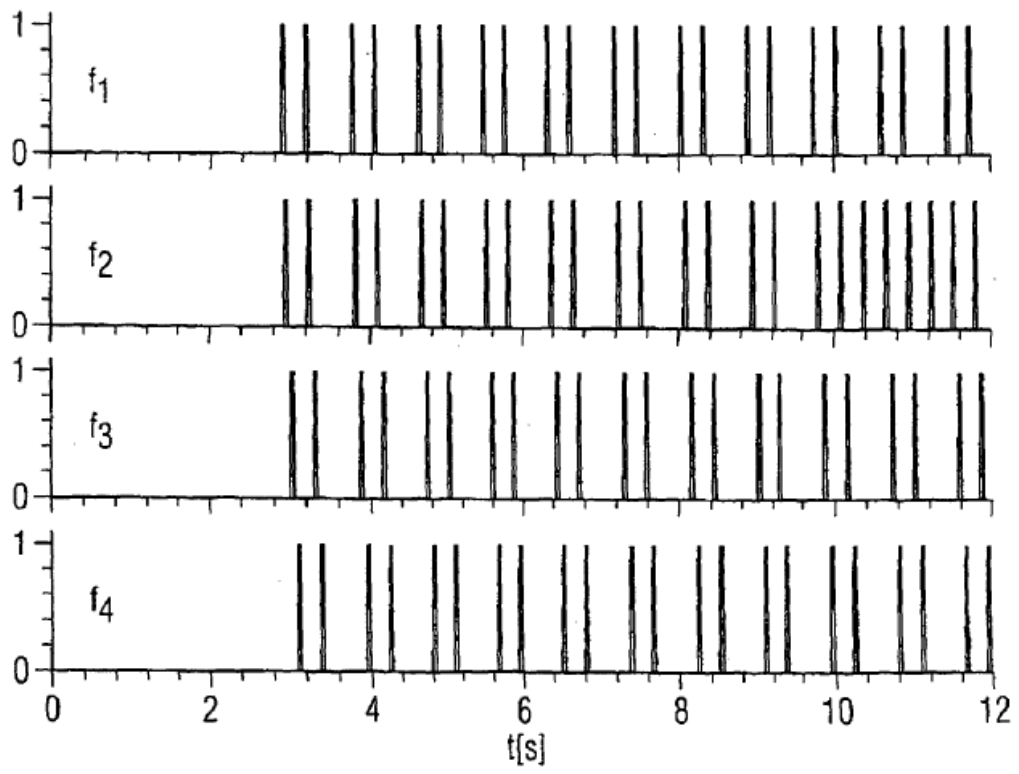
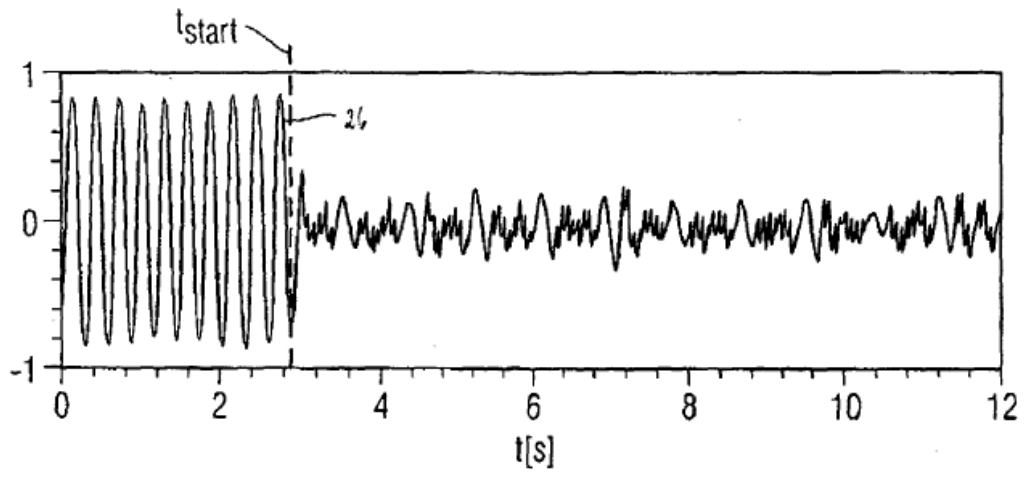


Fig. 18

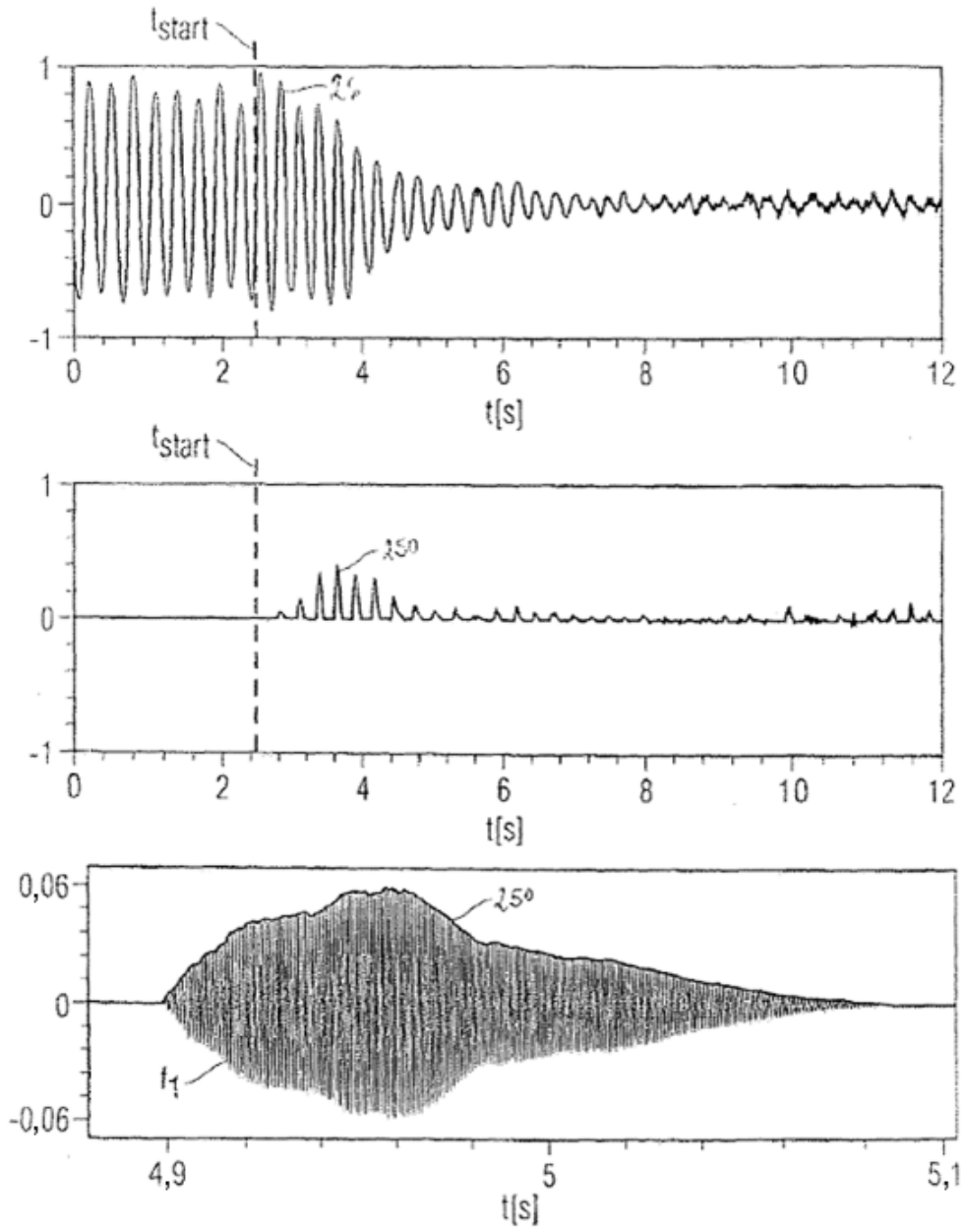


Fig. 23

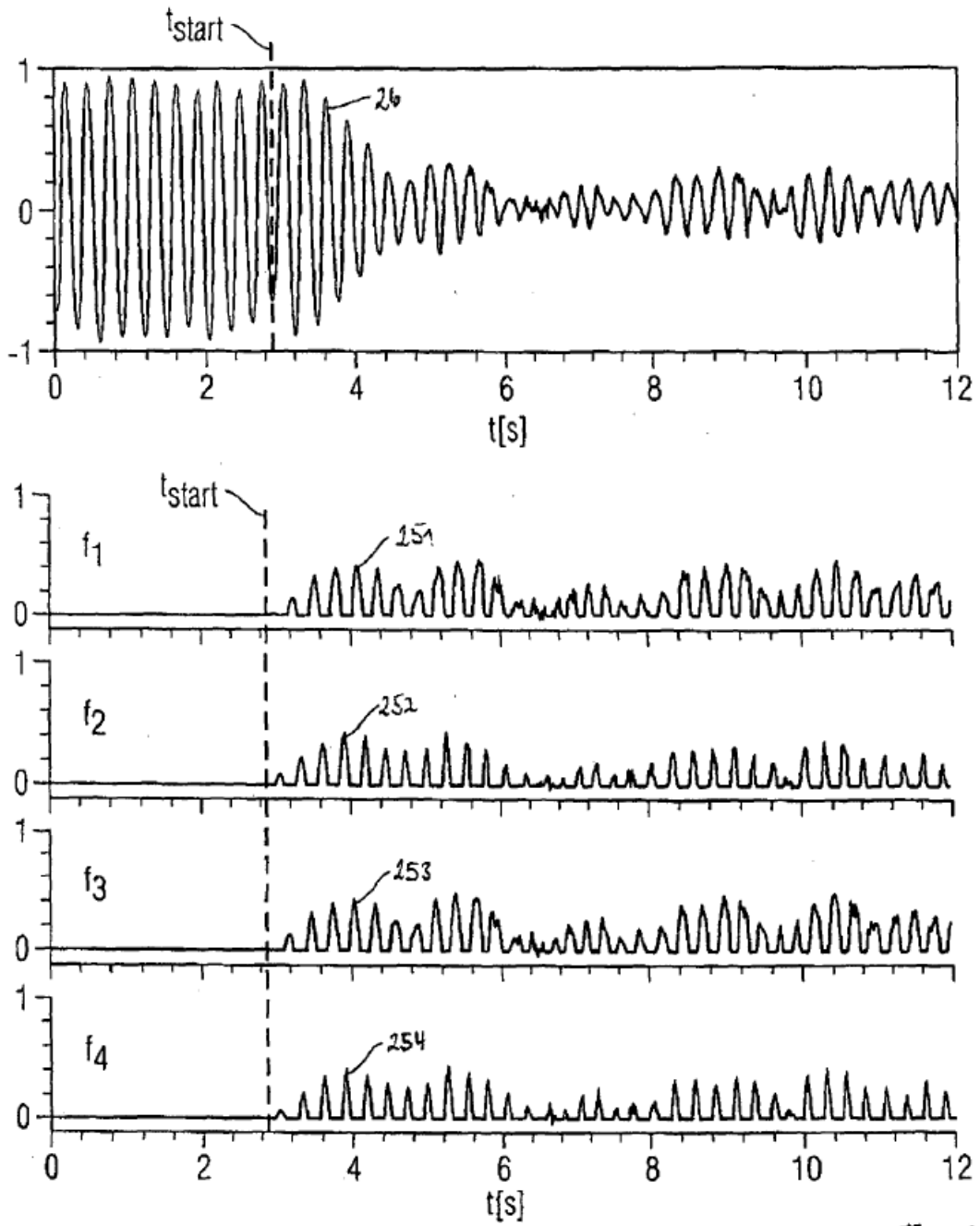


Fig 30

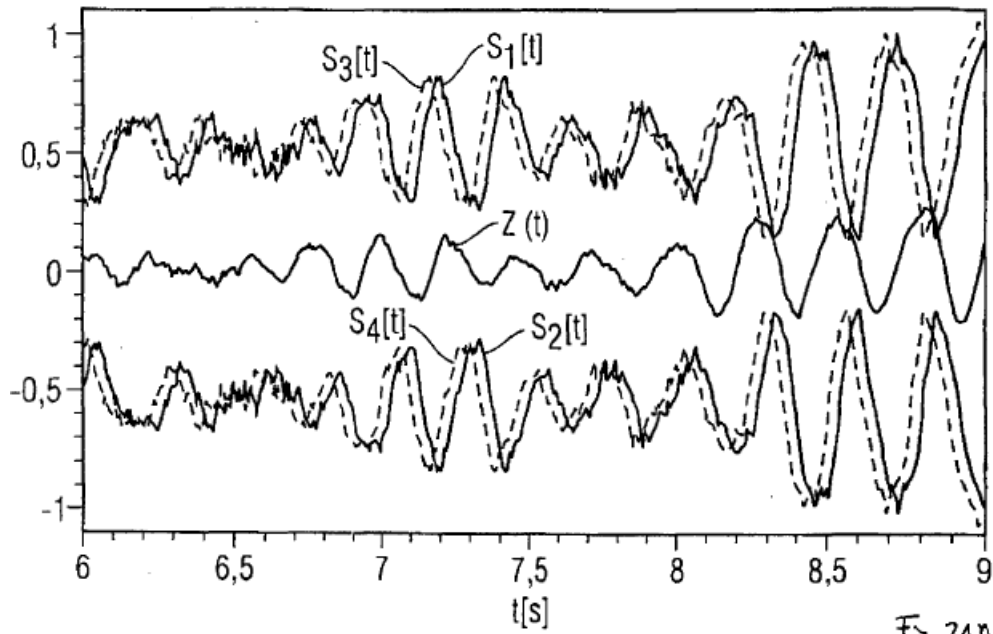


Fig. 31A

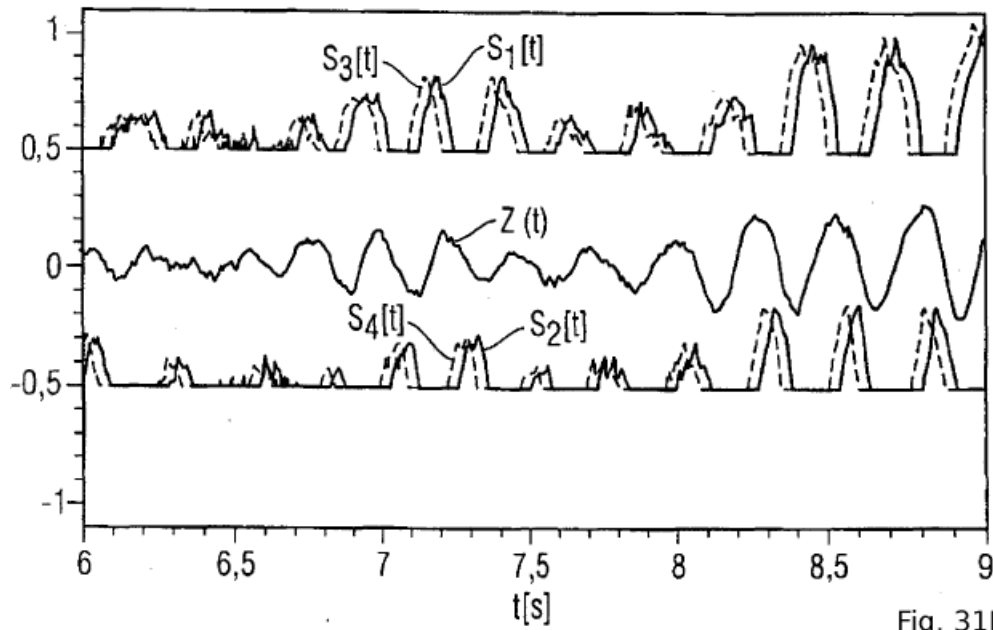


Fig. 31B

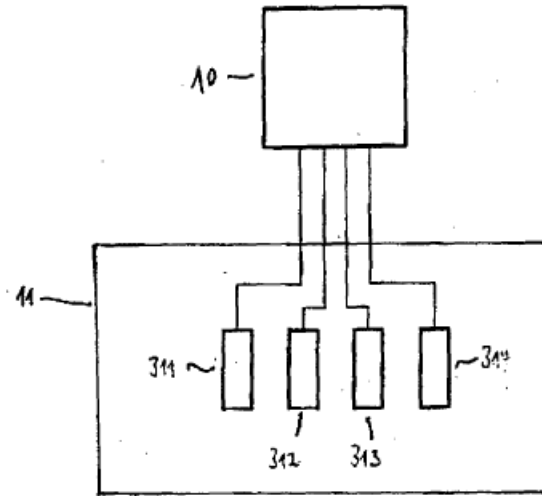


Fig. 32

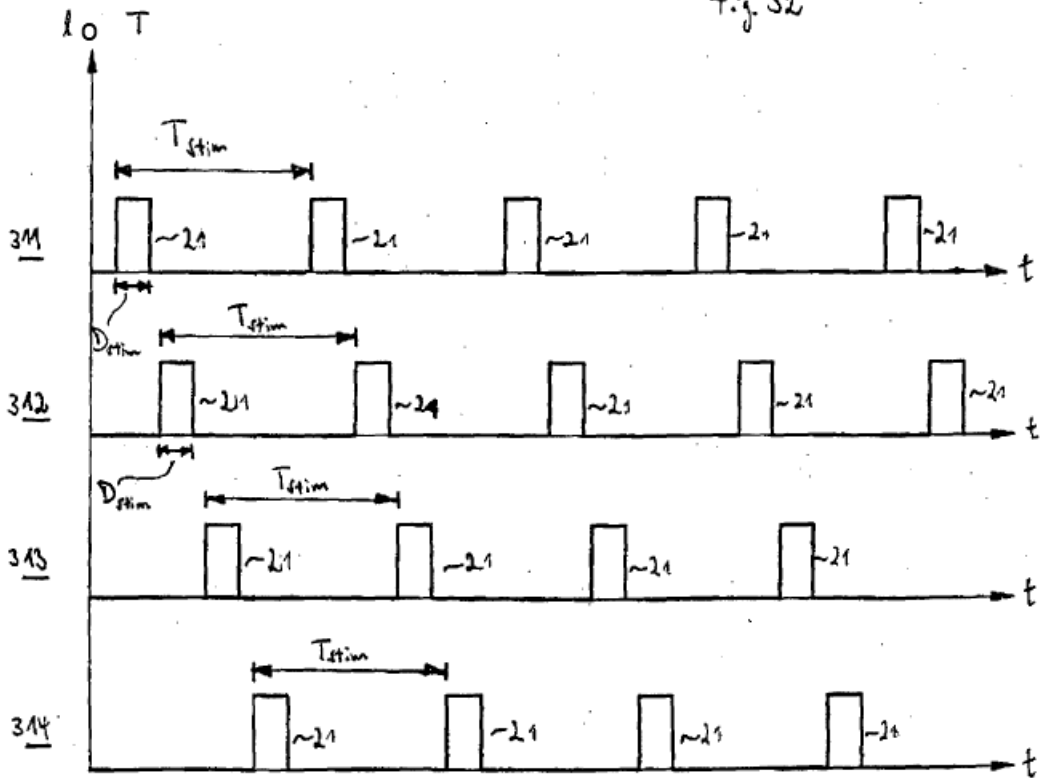
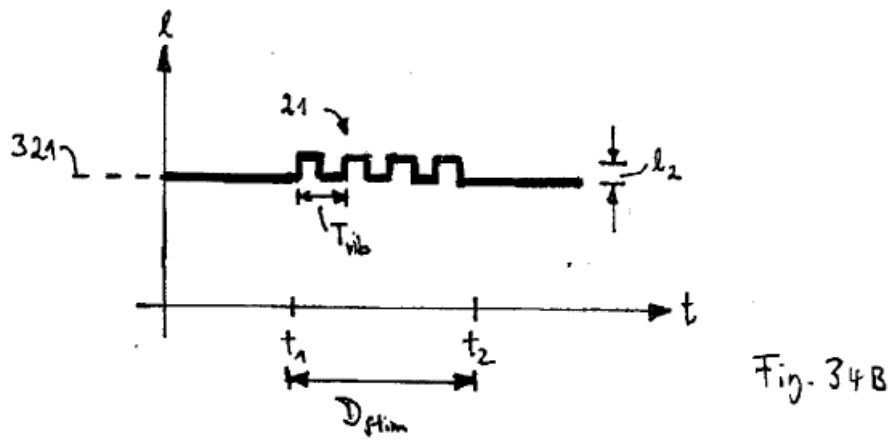
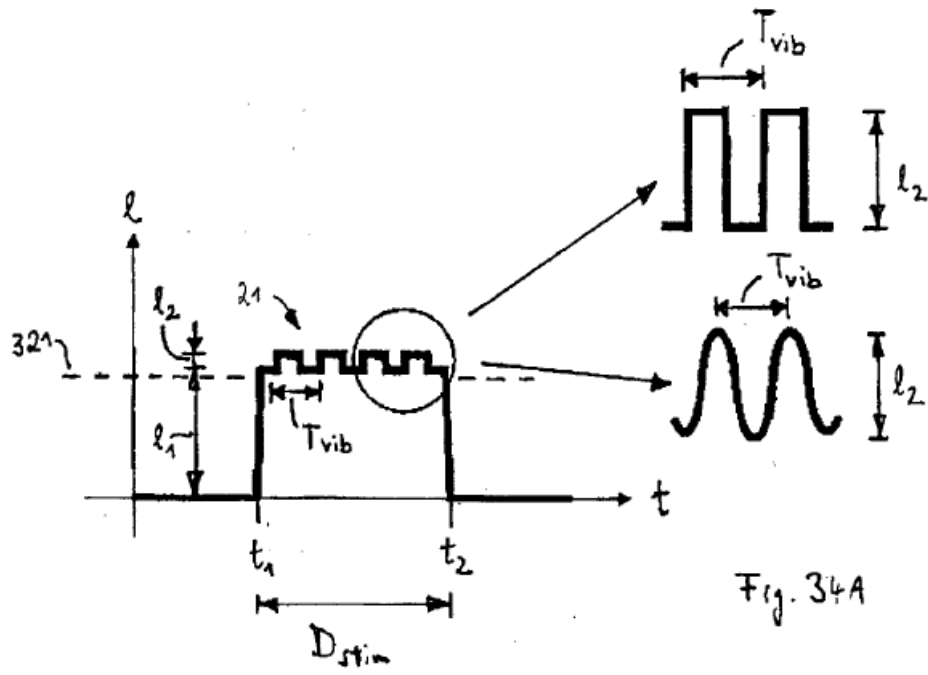


Fig. 33



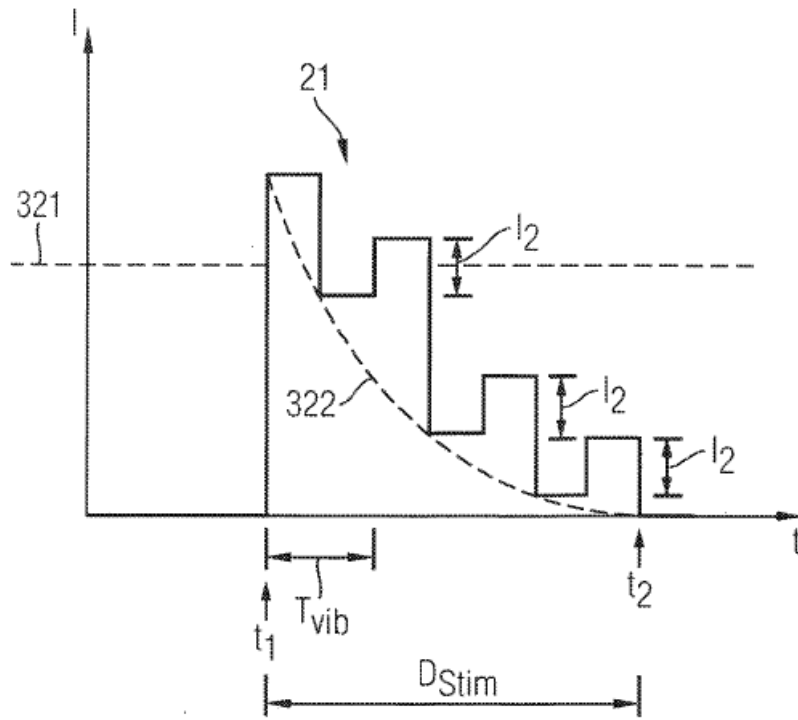


Fig. 34C

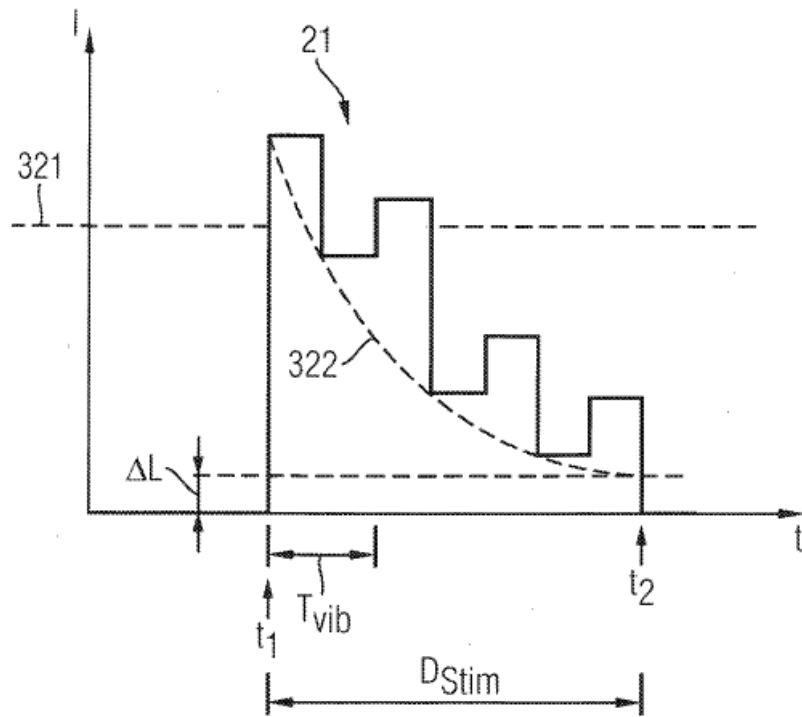


Fig. 34D

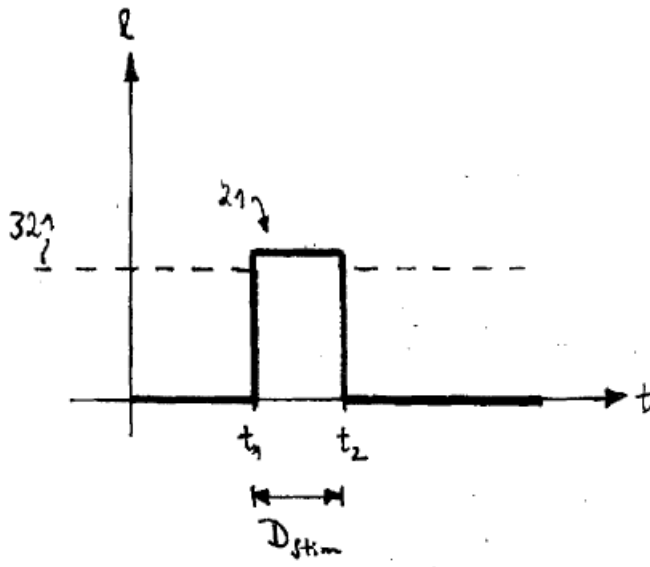


Fig. 35

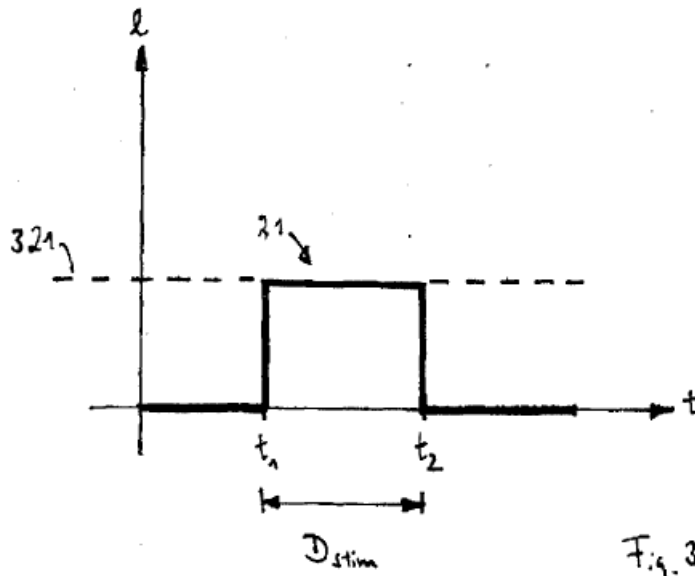
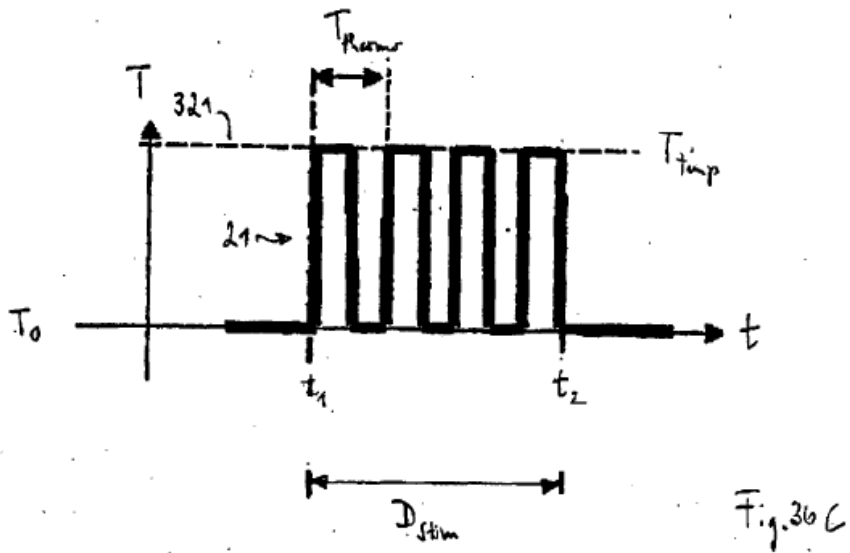
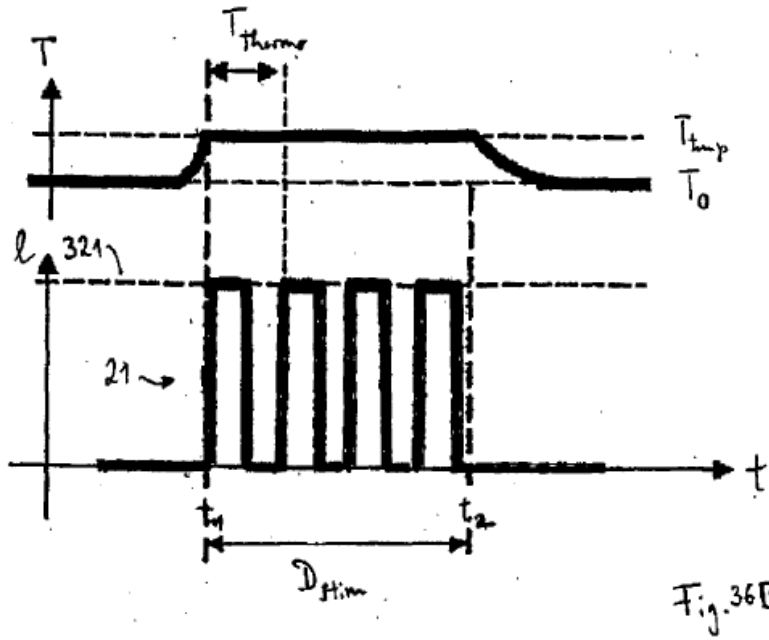


Fig. 36A



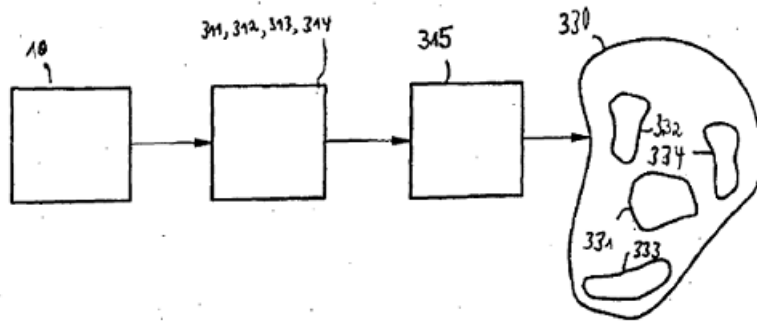


Fig. 37

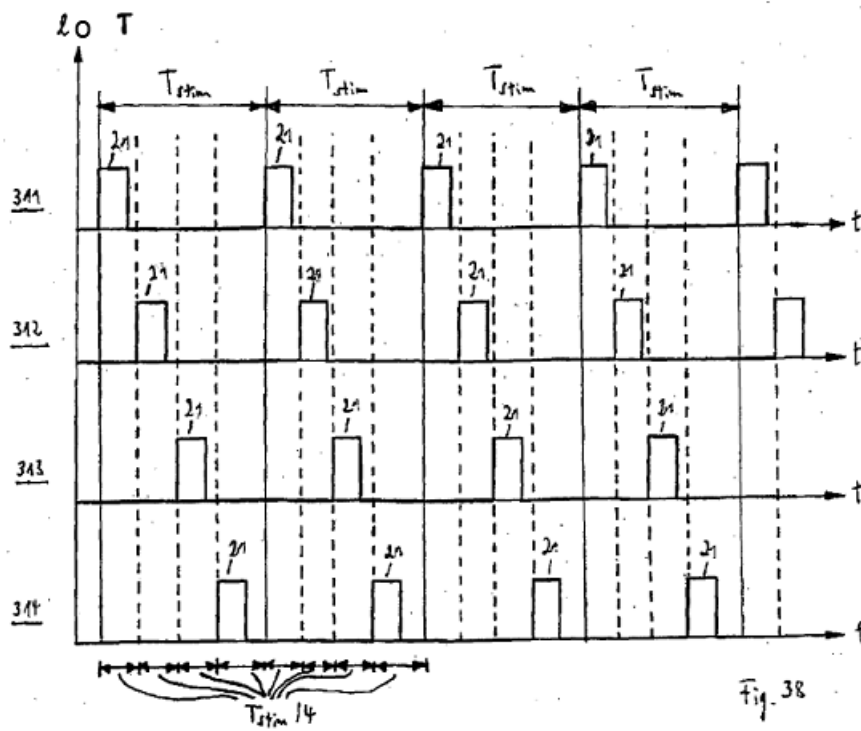


Fig. 38

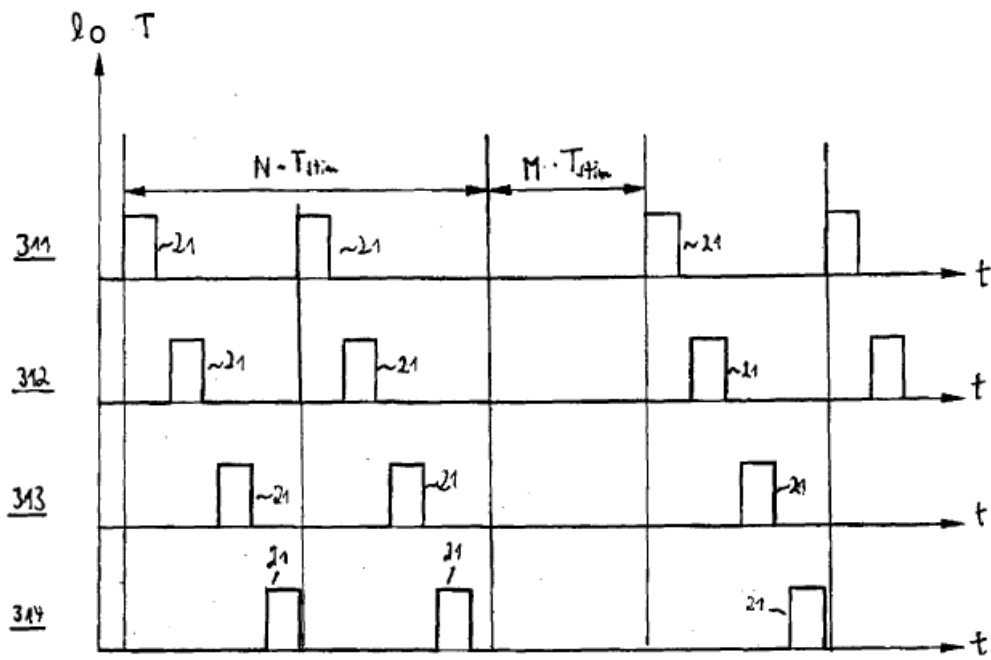


Fig. 39

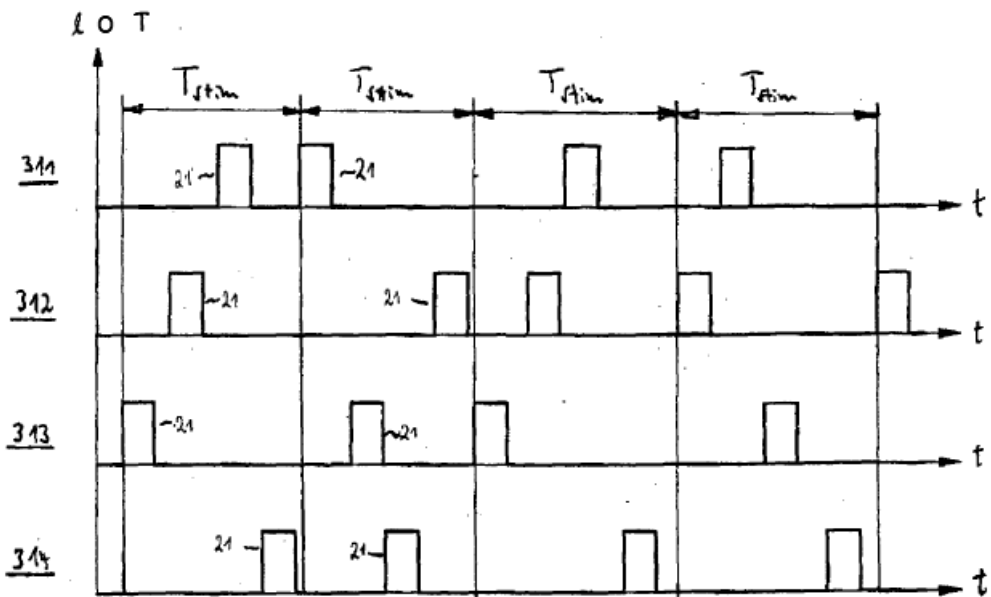


Fig. 40

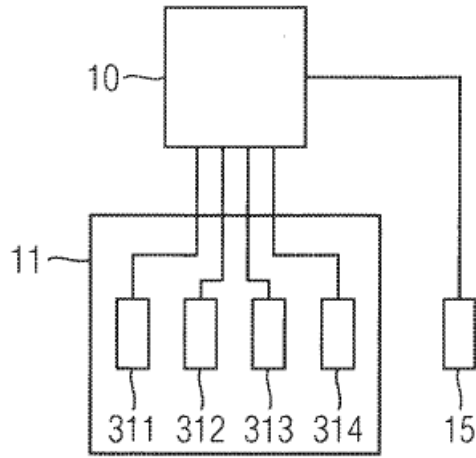


Fig. 41

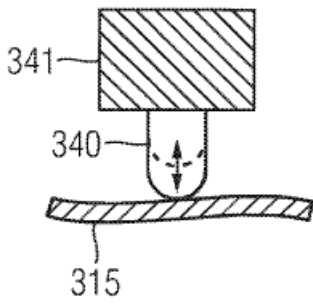


Fig. 42A

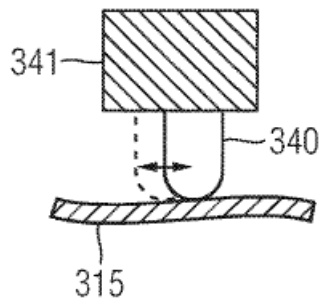


Fig. 42B

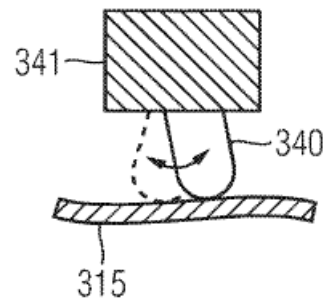


Fig. 42C

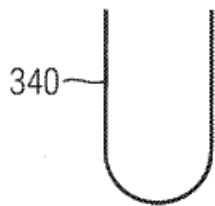


Fig. 43A

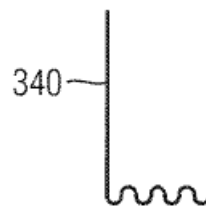


Fig. 43B

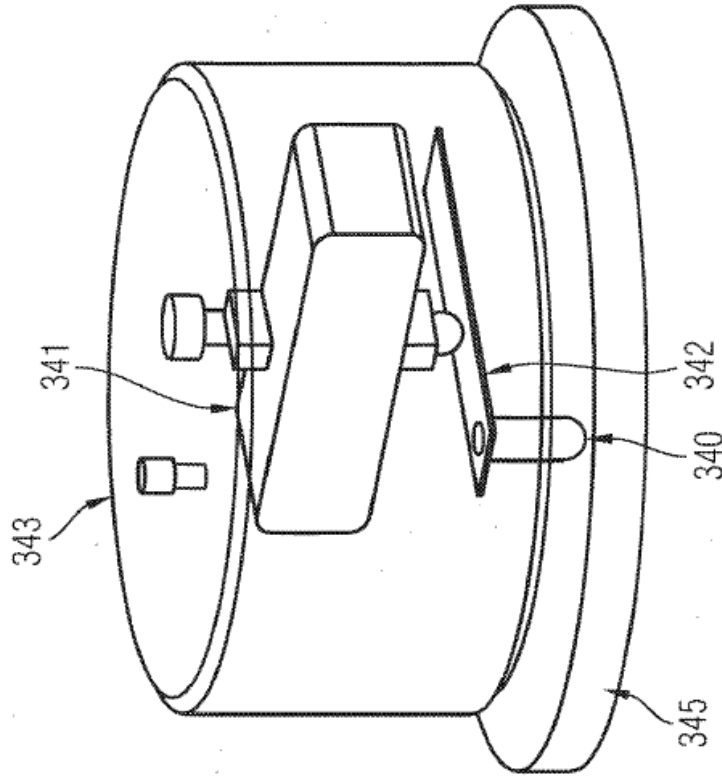


Fig. 44A

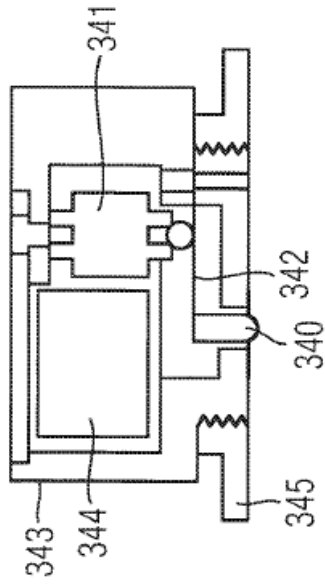


Fig. 44C

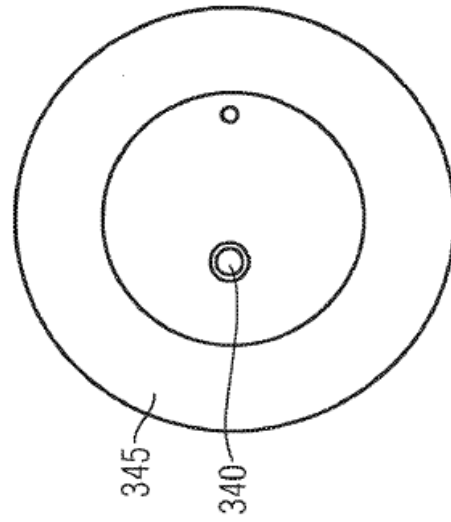


Fig. 44B

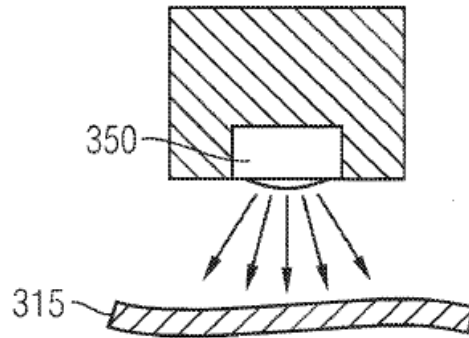


Fig. 45A

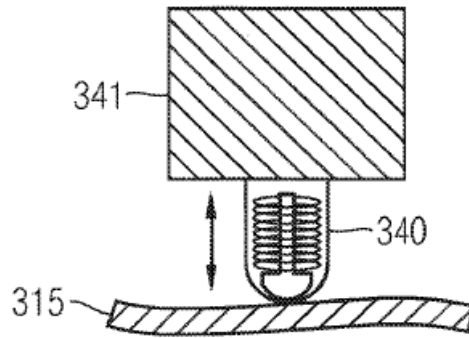


Fig. 45B

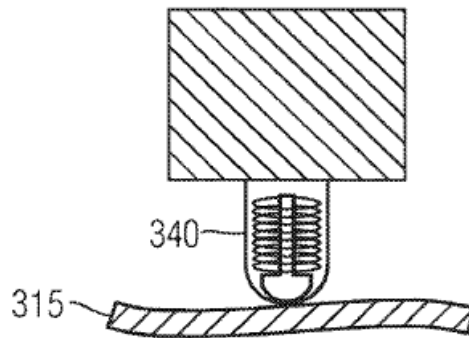


Fig. 45C

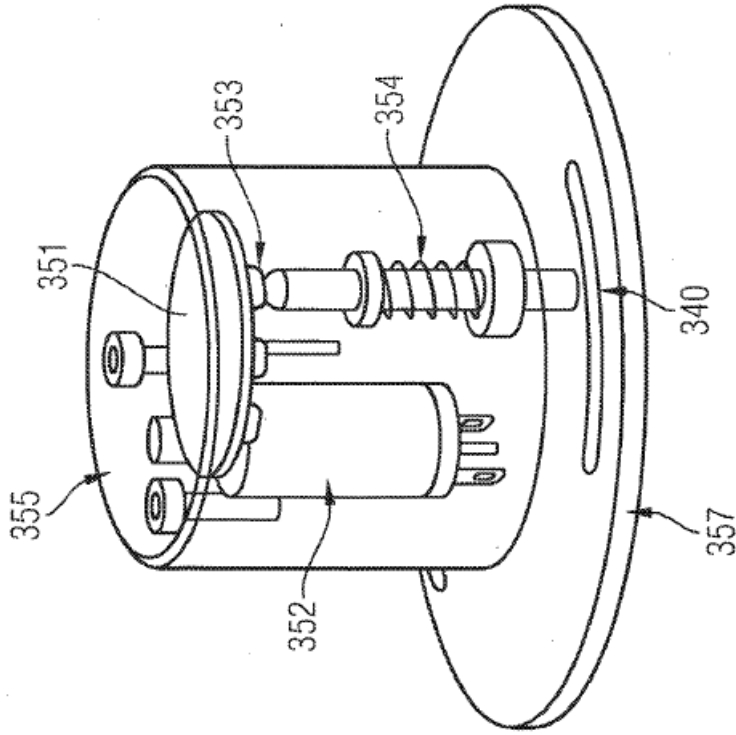


Fig. 46A

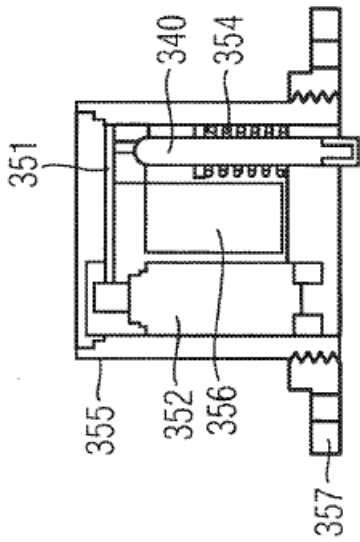


Fig. 46C

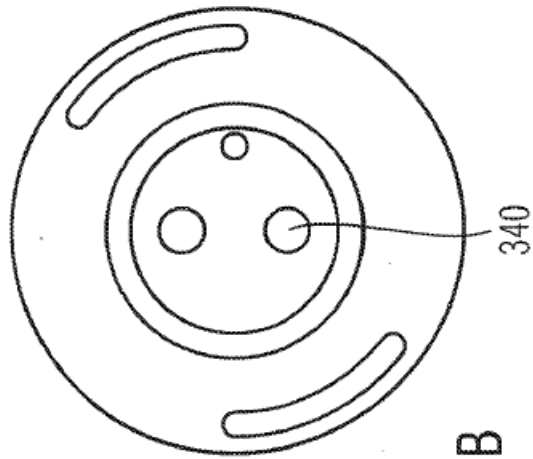


Fig. 46B

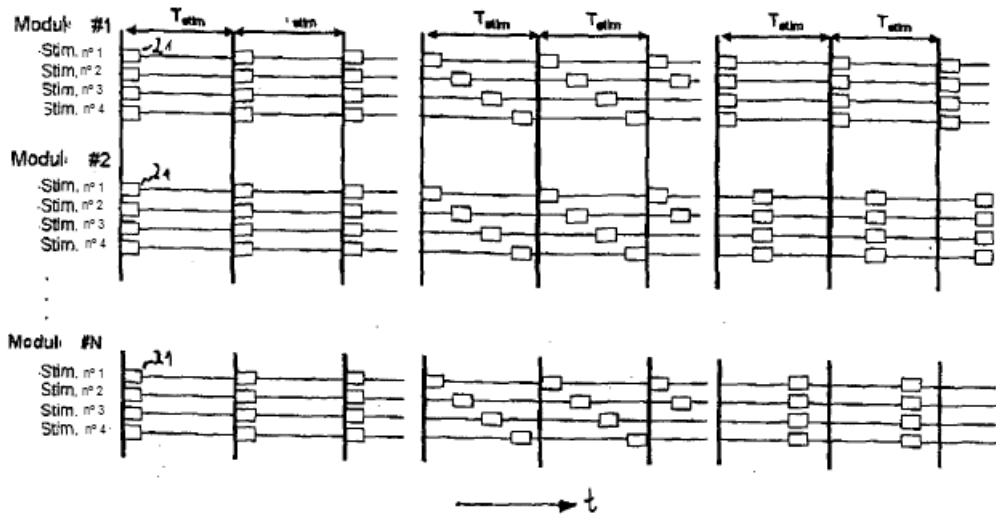


Fig. 47

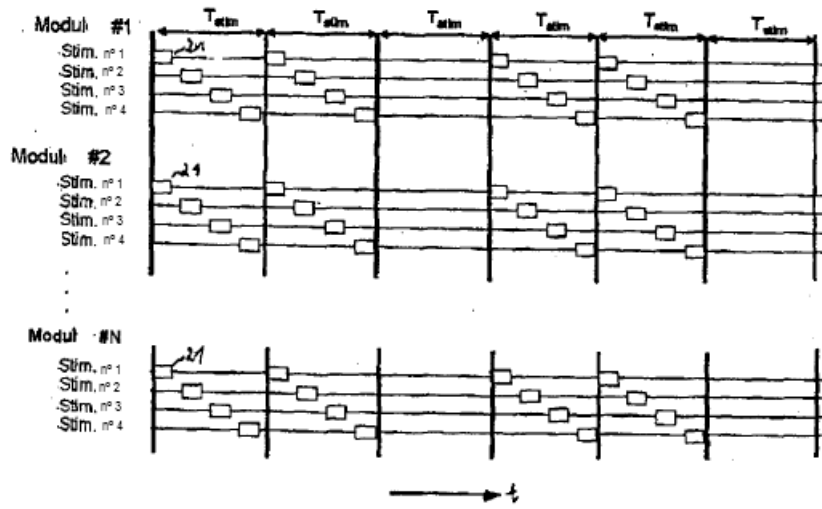


Fig. 48

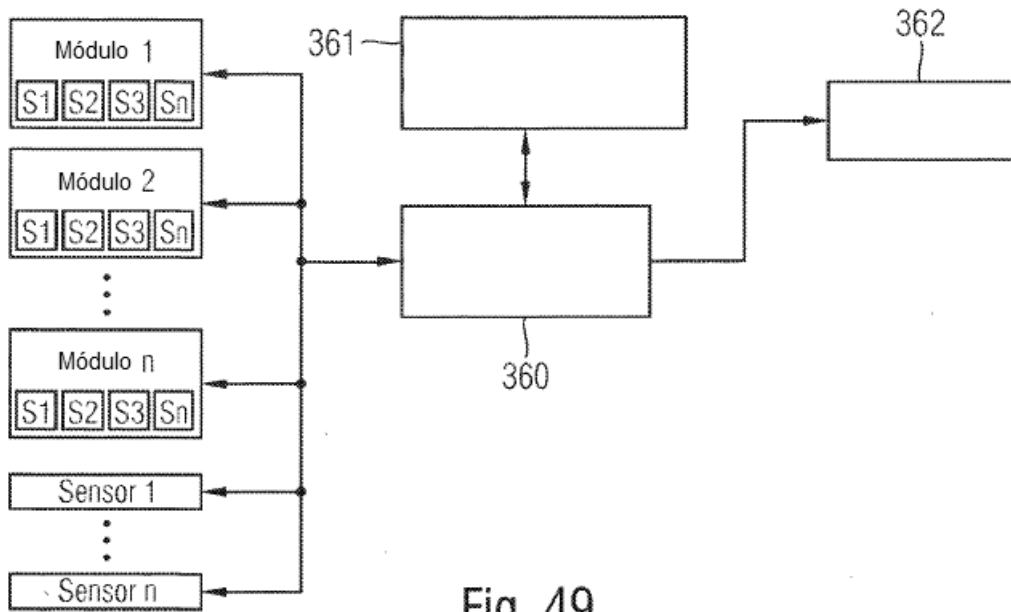


Fig. 49

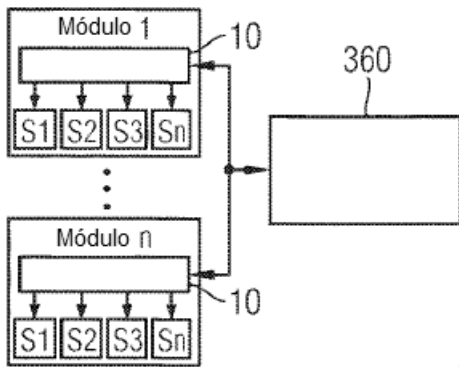


Fig. 50A

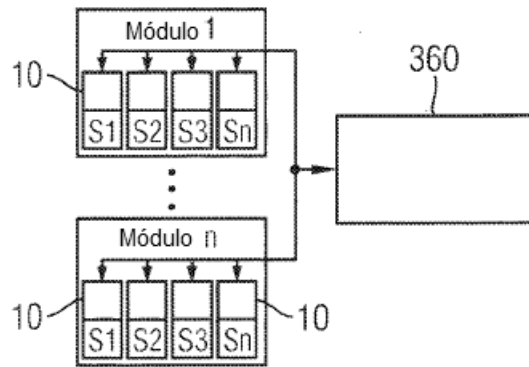


Fig. 50B

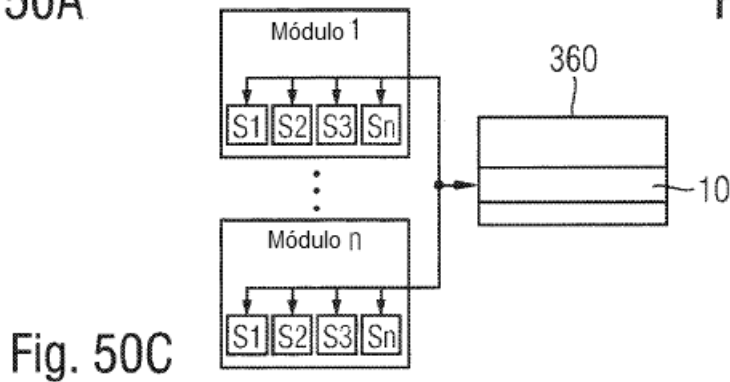


Fig. 50C

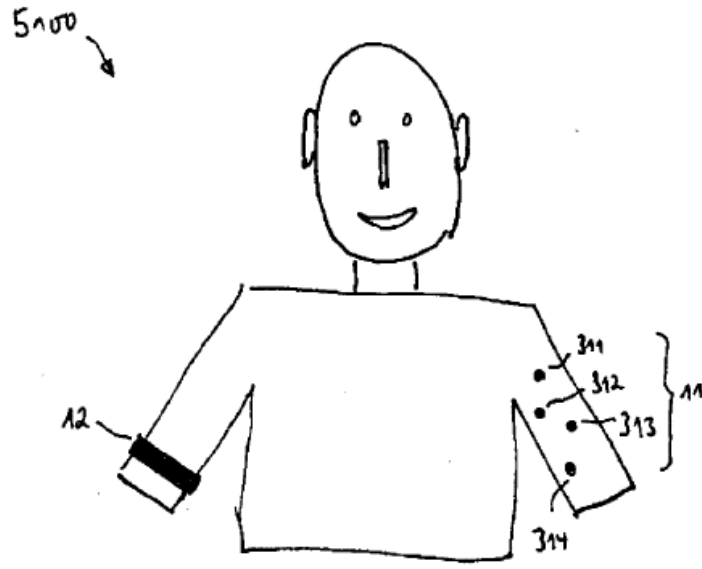


Fig. 51