

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 279**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/05 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2009 E 09305432 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2251062**

54 Título: **Aparato para una estimulación eléctrica del córtex**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.04.2016

73 Titular/es:

INSTITUT POLYTECHNIQUE DE BORDEAUX (50.0%)
1, Rue du Docteur Albert Schweitzer
33402 Talence Cedex, FR y
UNIVERSITÉ DE BORDEAUX (50.0%)

72 Inventor/es:

BEUTER, ANNE y
MODOLO, JULIEN

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 567 279 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

Aparato para una estimulación eléctrica del córtex

5 Sector de la técnica

La invención se refiere a métodos y a aparatos para una estimulación eléctrica del córtex.

Estado de la técnica

10 La estimulación eléctrica del cerebro es un método conocido para el tratamiento de diversas enfermedades neurológicas, entre ellas la enfermedad de Parkinson.

15 La estimulación eléctrica del cerebro incluye la Estimulación Cerebral Profunda (DBS, del inglés "Deep Brain Stimulation") y la Estimulación Epidural de la Corteza Motora (EMCS, del inglés "Epidural Motor Cortex Stimulation").

20 En la DBS, los electrodos se implantan profundamente en el cerebro del paciente, en el núcleo subtalámico, lo que requiere una operación quirúrgica larga y pesada. Un ejemplo del método de DBS se desvela, por ejemplo, en el documento US-A-2008/046025 (Tass et ál.).

En la EMCS, por el contrario, los electrodos se implantan superficialmente en la duramadre, lo que requiere una cirugía más rápida y menos invasiva, con menores riesgos para el paciente. Por ejemplo, Franzini et al. (Neurol. Res. 2003; 25: 123-26) desvelan un ejemplo del método de EMCS.

25 Otro ejemplo puede hallarse en el documento US 2007/0142874 A1.

La presente invención se refiere más particularmente a la estimulación cortical (CS, del inglés "Cortical Stimulation").

Objetos de la invención

30 Un objetivo de la presente invención es mejorar la eficiencia de los métodos CS conocidos.

Con esta finalidad, de acuerdo con la invención, se proporciona un aparato para CS de acuerdo con la reivindicación 1.

35 Gracias a estas disposiciones:

- la implantación del sistema de control y matriz de electrodos no requiere cirugía mayor y es más segura para el paciente, debido a la implantación relativamente superficial de la matriz de electrodos;
- 40 - el sistema de control funciona en una forma similar a la del propio córtex, cuya actividad puede también modelizarse como un campo neuronal continuo (véase en particular Wilson y Cowan, *Kybernetik*, 1973, 13(2):55-80; y Amari, *Biol. Cybern.*, 1977, 27(2):77-87): esto contribuye a un funcionamiento del sistema de control que está más próximo al funcionamiento biológico y es por lo tanto más eficiente;
- 45 - el sistema de control funciona en bucle cerrado con el córtex, estimulando de ese modo el córtex solamente cuando es necesario, por ejemplo solamente cuando están presentes temblores en el caso del tratamiento de la enfermedad de Parkinson: esto da como resultado una perturbación mínima de la actividad normal del córtex motor, y es menos consumidora de energía por parte del sistema de control, lo que es de especial importancia cuando dicho sistema de control se implanta y funciona con baterías;
- 50 - dependiendo del número de electrodos de la matriz de electrodos, la resolución espacial del método de estimulación puede ser alta (y la estimulación es selectiva dado que todos los electrodos se controlan individualmente), permitiendo así medir y estimular la actividad del córtex en una escala mesoscópica correspondiente a la escala de las ondas eléctricas en el córtex, lo que también da como resultado una mejor eficiencia de la invención en dicho caso.

55 En varias realizaciones del aparato de la invención, se puede haber recurrido posiblemente además a una y/u otra de las disposiciones presentes en las reivindicaciones dependientes.

Descripción de las figuras

60 Aparecerán otras características y ventajas de la invención a partir de la descripción detallada a continuación de una realización de la misma, dada a modo de ejemplos no limitativos, y con referencia a los dibujos adjuntos.

En los dibujos:

- 65 - la Figura 1 es una vista esquemática que muestra una posible implantación de un aparato de estimulación eléctrica en una cabeza de un paciente, de acuerdo con una realización de la invención;

- la Figura 2 es una vista en corte detallada de la cabeza del paciente, mostrando el aparato de estimulación eléctrica de la Figura 1;
- la Figura 3 muestra un ejemplo de la matriz de electrodos utilizable en el aparato de la Figura 2;
- la Figura 4 es un diagrama de bloques del aparato de estimulación eléctrica de la Figura 2;
- 5 - y la Figura 5 es un diagrama que muestra una simulación de la actividad de una masa neuronal del córtex en función del tiempo, con y sin control mediante el aparato de estimulación eléctrica de acuerdo con la invención.

Descripción detallada de la invención

10 Tal como se muestra en la Figura 1, la presente invención proporciona un nuevo aparato de estimulación eléctrica 1 que puede implantarse en la cabeza 2 de un paciente humano P, para llevar a cabo la estimulación del córtex, es decir para la aplicación de estímulos eléctricos en el córtex del paciente P. El aparato de estimulación eléctrica 1 puede usarse por ejemplo para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson u otros trastornos motrices tales como temblor esencial, distonía u otros trastornos neurológicos o neuropsicológicos. Como variante, el aparato de estimulación eléctrica 1 podría usarse también para el incremento de la actividad cortical en anchos de banda de frecuencia predeterminados para finalidades de estimulación cerebral.

15 Tal como se muestra en la Figura 2, la cabeza 2 del paciente incluye la piel 3 que cubre el cráneo 4. El cráneo 4 cubre una membrana gruesa denominada la duramadre 5, que a su vez cubre el córtex 6. Es decir la parte superficial del cerebro. El aparato de estimulación eléctrica 1 puede implantarse en cualquier diana cortical, por ejemplo sobre un área particular del cerebro denominada el córtex motor primario (referenciado generalmente como la zona M1), situado en la parte posterior del lóbulo frontal del cerebro.

20 Tal como se muestra en la Figura 2, el aparato de estimulación eléctrica 1 puede incluir, por ejemplo:

- 25 - un sistema de control 7 que puede implantarse por ejemplo entre la piel 3 y el cráneo 4 de la cabeza del paciente 2;
- una matriz de electrodos 8 que puede implantarse entre el cráneo 4 y la duramadre 5, o entre la duramadre 5 y el córtex 6 en correspondencia con cualquier parte adecuada del córtex 6, por ejemplo el córtex motor primario;
- 30 - una conexión 9 —por ejemplo una conexión por cable— entre la unidad central de procesamiento 7 y la matriz de electrodos 8.

El sistema de control 7 es un microcircuito electrónico equipado con una batería.

35 La matriz de electrodos 8 puede incluir por ejemplo:

- una placa base 8a que se dispone entre el cráneo 4 y la duramadre 5 o entre la duramadre 5 y el córtex 6; la placa base 8a puede ser o bien rígida, o preferiblemente estar en la forma de una alfombrilla flexible;
- 40 - y al menos un electrodo 8b, preferiblemente una pluralidad de electrodos metálicos 8b que sobresalen hacia abajo desde la placa base 8a hacia el córtex 6 y pueden penetrar superficialmente en el córtex, eventualmente a través de la duramadre 5, de modo que estén en contacto directo con el córtex.

45 Como una variante, el aparato de estimulación eléctrica puede ser un dispositivo unitario que incluye tanto el sistema de control 7 como la matriz de electrodos en un único bloque que se colocaría entonces entre el cráneo 4 y la duramadre 5, o entre la duramadre 5 y el córtex 6.

50 La placa base 8a de la matriz de electrodos incluye un microcircuito que conecta la conexión por cable 9 a los electrodos 8b individualmente, de modo que dichos electrodos 8b se conecten individualmente al sistema de control 7.

La matriz de electrodos 8 se implanta después de la trepanación del paciente, y se deja un orificio 4a en el cráneo 4 tras la cirugía para la conexión del cable 9.

55 Como se muestra en las Figuras 3 y 4, los electrodos 8b pueden extenderse en una altura h de unos pocos milímetros desde la placa base 8a, por ejemplo 1 a 3 mm. La matriz de electrodos 8 puede incluir al menos 50 electrodos 8b, preferiblemente más de 100 electrodos dispuestos sobre la placa base 8a con una densidad de al menos 4 electrodos/mm² (por ejemplo 4 a 100 electrodos/mm², preferiblemente 5 a 50 electrodos/mm²). La placa base 8a puede extenderse sobre un ancho 1 de unos pocos milímetros (por ejemplo de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 1 cm) y una longitud L de unos pocos milímetros (por ejemplo de aproximadamente 4 mm a unos pocos centímetros), cubriendo así un área superficial comprendida entre 16 mm² y unos pocos centímetros cuadrados (por ejemplo 16 a 1000 mm², preferiblemente 16 a 100 mm²) sobre el tejido cortical.

60 Con la densidad de electrodos anterior de la matriz de electrodos 8, cada electrodo 8b corresponde a una masa neuronal de aproximadamente 100 a 1000 neuronas y es capaz de mapear parte del córtex motriz primario a escala mesoscópica. Por lo tanto, la matriz de electrodos está bien adaptada para recoger señales eléctricas (tensiones) del córtex y enviar señales de estimulación eléctrica al córtex con una buena resolución espacial, y más especialmente

con una resolución espacial que es de escala similar a los fenómenos eléctricos que tienen lugar en el córtex.

La matriz de electrodos puede ser similar a matrices de electrodos ya existentes usadas en implantes cerebrales, por ejemplo, matrices de electrodos de tipo "Utah" comercializadas por Cybernetics Neurotechnology Systems Inc., Estados Unidos.

El sistema de control 7 (CPU) se muestra en el diagrama de bloques de la Figura 4. El sistema de control 7 puede ser un microcircuito autónomo electrónico que incluye una batería (no mostrada) y en comunicación con cada electrodo 8b de la matriz de electrodos 8 a través de la conexión de cable 9 (INTERF.) o a través de cualquier otra interfaz de comunicación. El sistema de control 7 incluye los siguientes módulos, parte de los cuales pueden ser o bien módulos de software o bien de hardware:

- un amplificador 10 (AMPL.) para la recepción y amplificación de señales eléctricas analógicas recogidas por cada electrodo 8a, incluyendo también el amplificador convertidores analógico-digital para muestreo y conversión de todas las señales recogidas amplificadas en forma numérica (la tasa de muestreo puede ser por ejemplo de aproximadamente 1 kHz y la amplificación puede ser tal que las señales recogidas amplificadas tengan una amplitud máxima de, por ejemplo, 1 V, siendo por ejemplo la amplitud máxima de las señales recogidas de aproximadamente 100 μ V (microvoltios) antes de la amplificación);
- un procesador digital 11 (NFE) para la recepción de las señales amplificadas desde el amplificador 10 y para resolver una ecuación de campo *neuronal* que se explicará en detalle posteriormente y para la emisión de señales de estimulación eléctrica para cada electrodo 8b; el procesador 11 recibe las señales recogidas después de la amplificación por el amplificador 10; en una variante, el procesador podría ser un circuito analógico (véase en particular Zou et ál., Network: computation in Neural Systems, Informa, septiembre de 2006; 17(3): 211-233), en cuyo caso las señales recogidas pueden enviarse en forma analógica al procesador 11;
- una memoria intermedia 12 (MEM.INT.) conectada al procesador 11 para almacenamiento de valores pasados de las señales recogidas;
- un módulo de activación 13 (ACTIV.) que se conecta a la salida del amplificador 10 para la realización de análisis de frecuencia de las señales recogidas; el módulo de activación 13 se conecta al procesador 11 para la inhibición del cálculo de las señales de estimulación (o al menos de la emisión de dichas señales de estimulación) por parte del procesador 11 cuando la amplitud del espectro de frecuencia de las señales recogidas no supera un umbral predeterminado en cierto intervalo de frecuencias —por ejemplo alrededor de 10 Hz (por ejemplo 8 - 12 Hz) en el caso del tratamiento de la enfermedad de Parkinson—;
- un convertidor tensión - frecuencia 14 (CONV.) conectado a la salida del procesador 11 para la conversión de las señales de potencial virtuales transmitidas por el procesador en valores de señales de frecuencia;
- un módulo de estimulación 15 (ESTIM.) conectado a la salida del convertidor 14 para la transformación de cada señal de frecuencia desde el convertidor 14 en una serie de pulsos de tensión que tienen una frecuencia instantánea correspondiente a la frecuencia calculada por el convertidor 14; las señales de estimulación se transmiten mediante el módulo de parámetros de estimulación 15 a los electrodos correspondientes 8b de la matriz de electrodos; dicho módulo de estimulación 15 puede adaptarse también para la gestión de los parámetros de la estimulación eléctrica (por ejemplo, frecuencia máxima, amplitud, ancho del pulso); este módulo de estimulación puede activarse mediante un aparato exterior (no mostrado) para ajustar dichos parámetros a través de un enlace sin contacto (por ejemplo mediante comunicación por radio o mediante una comunicación a través inducción);
- un módulo de sincronización 16 (SINCR.), por ejemplo un reloj, para garantizar que la recepción de las señales recogidas desde los electrodos 8b tiene lugar en un instante diferente al de la transmisión de las señales de estimulación a los mismos electrodos (cada electrodo se usa alternadamente para recoger las señales desde el córtex y para enviar las señales de estimulación al córtex).

Se describirá ahora el funcionamiento del aparato de estimulación eléctrica 1.

Este funcionamiento incluye un ciclo de 4 etapas que se reiteran cíclica y continuamente por parte del sistema de control 7:

- (a) una etapa de medición en la que se recoge un número n de señales eléctricas por parte de dicho sistema de control 7 desde el córtex 6, cada una a través de un electrodo respectivo 8b de dicha matriz de electrodos 8; en la práctica, n puede ser el número de electrodos 8b de la matriz de electrodos 8;
- (a') una etapa de activación en la que el sistema de control 7 (y más particularmente el módulo de activación 13) determina la amplitud de la señal recogida para al menos una frecuencia predeterminada (por ejemplo 10 Hz) y comprueba si dicha amplitud es mayor que un umbral predeterminado (dicha amplitud puede ser por ejemplo la amplitud del espectro de frecuencias de la señal recogida en un cierto ancho de banda correspondiente a dicha frecuencia predeterminada, por ejemplo 8-12 Hz): si es mayor, entonces puede inhibirse la etapa de estimulación (c) y posiblemente la etapa de procesamiento (b) y el proceso comienza de nuevo en la etapa (a), en caso contrario el proceso continúa hacia la etapa (b);
- (b) una etapa de procesamiento en la que dicho sistema de control determina n señales de estimulación, mediante un campo neuronal virtual que tiene una matriz virtual de n puntos correspondientes a cada electrodo de la matriz electrodos que han recogido una señal eléctrica en la etapa de medición (a), recibiendo dicha matriz

virtual las señales recogidas como una entrada en cada uno de los n puntos y estando adaptado dicho campo neuronal virtual para controlar el espectro de frecuencia de la actividad neuronal en dicha diana cortical, estando determinada cada señal de estimulación mediante un valor de dicho potencial virtual en cada punto de la matriz virtual;

5 (c) una etapa de estimulación en la que dichas señales de estimulación se emiten en el córtex mediante dicho sistema de control, respectivamente a través de los electrodos de dicha matriz de electrodos que corresponde respectivamente a puntos de la matriz virtual (cada señal recogida y la señal de estimulación correspondiente se recogen y emiten respectivamente a su vez a través del mismo electrodo de la matriz electrodos).

10 Cuando la invención se usa para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, el campo neuronal virtual se adaptará para atenuar la actividad neuronal en la diana cortical en un ancho de banda predeterminado en las bajas frecuencias; este ancho de banda diana puede incluir por ejemplo una frecuencia diana de 10 Hz y puede variar por ejemplo desde 8 a 12 Hz.

15 La ecuación del campo neuronal virtual continuo, que es resuelta por el procesador 11 en el sistema de control 7, puede escribirse como sigue:

$$LV_a(x,t) = I(x,t) + \beta_a \int_{\Omega} W_a(d(x,y)) \cdot S[V_a(y,t - \frac{d(x,y)}{v}) - \theta] \cdot dy \quad (1)$$

20 en la que:

- L es un operador igual a $\lambda \cdot \frac{\partial^2}{\partial t^2} + \gamma \frac{\partial}{\partial t} + 1$ (es decir, $LV(x,t) = \lambda \cdot \frac{\partial^2 V(x,t)}{\partial t^2} + \gamma \frac{\partial V(x,t)}{\partial t} + V(x,t)$); en el ejemplo considerado en este caso, λ puede ser por ejemplo 0 y γ puede ser por ejemplo 1, de modo que $LV(x,t) = \frac{\partial V(x,t)}{\partial t} + V(x,t)$);

25 - V_a es un potencial en el campo neuronal virtual (el índice "a" representa en el presente documento a continuación el campo neuronal virtual), correspondiente a una tensión,

- x es una posición espacial en el campo neuronal virtual (NB: en un campo neuronal virtual 2D tal como se considera en este caso, x es un vector 2D);

- t es el tiempo;

30 - Q es el dominio espacial del campo neuronal (es decir el área superficial de la matriz virtual, correspondiente al área superficial de la matriz de electrodos);

- $d(x,y)$ es la distancia entre dos posiciones espaciales x , y en el dominio espacial Ω .

- v es la velocidad de propagación de la señal en el campo neuronal virtual;

- β_a es la fuerza sináptica en el campo neuronal virtual;

35 - $W_a(d(x,y))$ es el núcleo de conectividad del campo virtual, es decir la probabilidad de que las masas neuronales en las posiciones x e y estén sinápticamente conectadas;

- $S(V)$ es una función sigmoide que proporciona una correspondencia entre el potencial V y la tasa de disparo correspondiente de las neuronas (es decir un valor de potencial V se transforma en una frecuencia de descarga eléctrica);

40 - θ es el umbral de disparo;

- $I(x,t)$ es una entrada externa: en este caso, $I(x,t)$ es una función de las señales eléctricas $V_r(x,t)$ recogidas a través de los electrodos 8b (el índice "r" significa de aquí en adelante el campo neuronal real; es decir el campo neuronal cortical) y aplicadas a los puntos de la matriz virtual en el campo neuronal virtual.

45 En el ejemplo considerado en este caso, se pueden usar las siguientes fórmulas para I , W y S :

$$I(x,t) = \beta_{ar} \cdot \int_{\Omega} W_{ar}(d(x,y)) \cdot S[V_r(y,t - \tau_{ar}) - \theta] \cdot dy \quad (1a)$$

$$W(d(x,y)) = \frac{1}{\sqrt{\pi}} [a_e \exp(-d(x,y)^2) - a_i r \exp(-r^2 d(x,y)^2)] \quad (1b)$$

50 (véase Atay y Hutt, SIAM J. Appl. Math., 2005, 65(2):644-666; la fórmula (1b) puede usarse para todos los núcleos de conectividad mencionados en este caso, a W_r , W_a , W_{ar} , W_{ra});

$$S(V) = \frac{f_{\max}}{1 + \exp[-\lambda(V - \theta)]} \quad (1c)$$

55

en la que:

- β_{ar} es la fuerza sináptica entre los campos neuronales real y virtual;
- W_{ar} es el núcleo de conectividad entre los campos neuronales real y virtual, es decir la probabilidad de que masas neuronales respectivamente en las posiciones x e y respectivamente en los campos real y virtual estén sinápticamente conectadas;
- $\tau_{ar} = \frac{d(x,y)}{v}$ es un retardo;
- a_e/a_i son los potenciales sinápticos excitatorios/inhibitorios respectivamente;
- r es la relación de intervalos espaciales entre las fibras excitatoria e inhibitoria;
- f_{max} es la tasa de descarga máxima de las neuronas en el campo neuronal; y
- λ es un parámetro no dimensional.

En el ejemplo considerado en este caso, los valores típicos de los parámetros anteriores pueden ser como sigue:

- f_{max} : aproximadamente 100 Hz;
- v : aproximadamente 1 m/s;
- θ : aproximadamente 3 mV;
- $\beta_a, \beta_r, \beta_{ra}, \beta_{ar}$: aproximadamente 2;
- a_e : aproximadamente 50;
- a_i : aproximadamente 30;
- r : aproximadamente 0,5.

En base a las ecuaciones (1) a (1c) anteriores y a las señales eléctricas medidas $V_r(x,t)$, el procesador 11 calcula valores del potencial virtual $V_a(x,t)$ para cada punto del área virtual que corresponde al electrodo 8b de la matriz de electrodos 8 en el que se midió $V_r(x,t)$.

Cada potencial virtual $V_a(x,t)$ que corresponde a cada punto de la matriz virtual se convierte a continuación mediante el convertidor 14 en una frecuencia de estimulación $f_s(x)$ que es dada por la función sigmoide $S(V(x,t))$ mencionada anteriormente.

A continuación, cada frecuencia de estimulación $f_s(x)$ se convierte en una serie de pulsos mediante el módulo del parámetro de estimulación 15 que conforman las señales de estimulación $E(x,t)$ en amplitud, ancho del pulso y frecuencia de pulsos máxima ($f_0 = 1/T_0$, en la que T_0 es el tiempo total entre el inicio de dos pulsos consecutivos de la misma señal de estimulación $E(x,t)$). El módulo del parámetro de estimulación transmite a continuación la señal de estimulación $E(x,t)$ a los electrodos 8b correspondientes de la matriz de electrodos 8 para permitir la emisión de la misma en el córtex 6. En el ejemplo considerado en este caso, todas las señales de estimulación $E(x,t)$ pueden tener la misma frecuencia máxima f_0 , amplitud y ancho del pulso, y las señales de estimulación $E(x,t)$ enviadas simultáneamente a los diversos electrodos 8b difieren entre sí por el número de pulsos emitidos durante el marco de tiempo permitido para la transmisión de las señales de estimulación. Por ejemplo, la amplitud de los pulsos puede ser de aproximadamente 1 V y el ancho del pulso puede ser de aproximadamente 50 a 150 μ s (microsegundos), preferiblemente aproximadamente 60 a 90 μ s. La frecuencia máxima del pulso f_0 puede estar por ejemplo en el intervalo 300 - 500 Hz.

El módulo de estimulación 15 puede transmitir las señales de estimulación con un retardo τ predeterminado, que es al menos de 50 μ s después del periodo de registro debido al procesamiento por parte del sistema de control 7. Dicho retardo es compatible con un funcionamiento en tiempo real de la invención, apropiado para el control de un sistema biológico.

Entre períodos de registro consecutivos, se transmiten señales de estimulación a la matriz de electrodos 8 si se satisface la condición de activación del módulo 13.

La eficiencia de la invención para la creación de un bucle cerrado entre el córtex y el campo neuronal virtual puede explicarse cuando se considera que el córtex funciona en sí como un campo neuronal continuo. Realmente los modelos de campo neuronal han explicado y predicho con éxito los fenómenos corticales tales como ondas viajeras y patrones visuales durante alucinaciones (véase en particular Ermentrout y Cowan, Biol. Cybern., 1979, 3:137-150). Entonces, la ecuación de este campo neuronal real puede expresarse como sigue:

$$LV_r(x,t) = E(x,t) + \beta_r \int_{\Omega} W_r(d(x,y)) \cdot S[V_r(y,t - \frac{d(x,y)}{v}) - \theta] \cdot dy \quad (2)$$

en la que:

- L es el operador ya definido en la ecuación (1);

- V_r es el potencial medio en el campo neuronal real correspondiente a una tensión en el campo neuronal real del córtex (es decir la diana cortical),
- x es una posición espacial en el campo neuronal real (NB: en un campo neuronal virtual 2D tal como se considera en este caso, x es un vector 2D);
- t es el tiempo;
- Q es el dominio espacial del campo neuronal (es decir el área superficial de la matriz virtual, correspondiente al área superficial de la matriz de electrodos);
- $d(x,y)$ es la distancia entre dos posiciones espaciales x , y en el dominio espacial Ω .
- v es la velocidad de propagación de la señal en el campo neuronal real;
- β_r es la fuerza sináptica en el campo neuronal real;
- $W_r(d(x,y))$ es el núcleo de conectividad del campo neuronal real, es decir la probabilidad de que las masas neuronales en las posiciones x e y estén sinápticamente conectadas;
- $S(V)$ es una función sigmoide que proporciona una correspondencia entre el potencial V y la tasa de disparo correspondiente de las neuronas (es decir un valor de potencial se transforma en una frecuencia de descarga eléctrica); S puede expresarse por ejemplo mediante la fórmula (1c) anterior;
- θ es el umbral de disparo;
- $E(x,t)$ es la estimulación eléctrica procedente del aparato de estimulación 1.

La estimulación eléctrica $E(x,t)$ depende del potencial V a todo lo largo del campo neuronal:

$$E(x,t) = \int_{\Omega} \zeta[V_r(y,t-\tau)].dy \quad (3)$$

En la que $\zeta[V_r(y,t-\tau)]$ es una función desconocida y en la que $\tau = \frac{d(x,y)}{v}$ es un retardo. Aunque esta función es desconocida, puede reescribirse en la forma siguiente, suponiendo que el campo neuronal virtual se comporta como la red cortical real, es decir, el campo neuronal virtual se describe por la misma ecuación que la diana cortical:

$$\zeta[V_r(y,t-\tau)] = \beta_{ra} \cdot W_{ra}(d(x,y)) \cdot S[V_a(y,t-\tau_{ra}) - \theta] \quad (4)$$

en la que β_{ra} es la fuerza sináptica entre el campo neuronal virtual y el real y W_{ra} es el núcleo de conectividad entre los campos neuronal virtual y el real, es decir la probabilidad de que las masas neuronales respectivamente en las posiciones x e y respectivamente en los campos virtual y real estén sinápticamente conectadas.

Cuando se lleva la ecuación (4) en la ecuación (2), se obtiene la ecuación (5):

$$LV_r(x,t) = \beta_{ra} \int_{\Omega} W_{ra}(d(x,y)) \cdot S[V_a(y,t-\tau_{ra}) - \theta].dy + \beta_r \int_{\Omega} W_r(d(x,y)) \cdot S[V_r(y,t - \frac{d(x,y)}{v}) - \theta].dy \quad (5)$$

Como ya se ha explicado anteriormente, la ecuación del campo neuronal virtual puede escribirse en una forma similar (6):

$$LV_a(x,t) = \beta_{ar} \int_{\Omega} W_{ar}(d(x,y)) \cdot S[V_r(y,t-\tau_{ar}) - \theta].dy + \beta_a \int_{\Omega} W_a(d(x,y)) \cdot S[V_a(y,t - \frac{d(x,y)}{v}) - \theta].dy \quad (6)$$

Por lo tanto, el acoplamiento entre el campo neuronal virtual y el campo neuronal real se puede modelizar mediante las dos ecuaciones (5) y (6) integral-diferenciales acopladas.

Los parámetros del campo neuronal virtual se adaptan para obtener el control deseado del espectro de frecuencia de la diana cortical, y por lo tanto el espectro de frecuencia de las señales de potencial (tensión) real en el córtex, para atenuar la actividad cortical en ciertas frecuencias (para aliviar un trastorno) o para incrementar dicha actividad cortical en ciertas frecuencias (por ejemplo, con finalidades de estimulación sensorial). Por ejemplo, en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, será adecuado atenuar las señales de potencial en un ancho de banda predeterminado en las bajas frecuencias (por ejemplo alrededor de 10 Hz, por ejemplo en el ancho de banda diana de 8 - 12 Hz como se ha mencionado anteriormente).

Se pueden usar dos enfoques posibles para fijar estos parámetros.

A. El primer enfoque consiste en un estudio analítico del sistema formado por las dos ecuaciones de campo neuronal (5) y (6) (una para el campo neuronal virtual del aparato de estimulación 1, una para el campo neuronal real de la diana cortical). Las diferentes etapas en este primer enfoque pueden resumirse como:

- 1) cálculo del estado de equilibrio del sistema;
- 2) escritura de las ecuaciones linealizadas alrededor del equilibrio para obtener la expresión del potencial medio en respuesta a pequeñas entradas externas;
- 3) cálculo de la función de Green de la diana cortical, es decir, la función de respuesta a entradas externas;
- 4) uso de la función de Green para calcular la función de autocorrelación del potencial;
- 5) uso del teorema de Wiener-Khinchin que establece que el espectro de potencia es la transformada de Fourier de la función de autocorrelación; y
- 6) obtención de una expresión analítica del espectro de potencia de la actividad neuronal en la diana neuronal dependiendo de los parámetros de la matriz virtual. En consecuencia, dependiendo de la banda de frecuencia a ser atenuada (para aliviar un trastorno) o incrementada (por ejemplo, con finalidades de estimulación sensorial), los valores del parámetro pueden elegirse a partir de la expresión analítica del espectro de potencia.

B. El segundo enfoque consiste en un estudio numérico del sistema formado por las dos ecuaciones del campo neuronal (5) y (6). Para hacer esto, se resuelven ambas ecuaciones del campo neuronal usando un método numérico tal como por ejemplo el método de Euler o el método de Runge-Kutta de cuarto orden. Como resultado, se calculan los valores de potencial en cada punto del espacio y del tiempo tanto para la diana cortical como para la matriz virtual. Un espectrograma (es decir, un análisis tiempo-frecuencia) del potencial calculado en la diana cortical da el espectro de potencia de la actividad neuronal dependiendo de los parámetros de la matriz virtual. De ese modo, es posible investigar, dependiendo de los parámetros de la matriz virtual, qué bandas de frecuencia se disminuyen (para finalidades terapéuticas) o incrementan (con finalidad de estimulación). Existen varios resultados teóricos para guiar dichos estudios numéricos. Por ejemplo, el núcleo de conectividad dependiente de la distancia más general usado en los modelos de campo neuronal es (véase en particular Atay y Hutt, SIAM J. Appl. Math., 2005, 65 (2): 644-666):

$$W(z) = \frac{1}{\sqrt{\pi}} [a_e \exp(-z^2) - a_i \times r \times \exp(-r^2 z^2)]$$

en la que:

- z es la distancia entre dos puntos en el campo neuronal;
- a_e/a_i son respectivamente los potenciales sinápticos excitatorios/inhibitorios, y
- r es la relación de intervalos espaciales entre fibras excitatorias e inhibitorias.

Estudios analíticos, (véase por ejemplo Atay y Hutt, SIAM J. Appl. Math., 2005, 65 (2): 644-666 mostraron que, dependiendo de la forma de W(z), podrían observarse diferentes patrones de actividad neuronal. Por ejemplo, es sabido que un núcleo de conectividad localmente excitatorio/lateralmente inhibitorio ($a_e > a_i > 0$ y $r > 1$) permite tanto ondas estacionarias como en propagación de la actividad neuronal a través del córtex. En consecuencia, con las guías a partir de estudios analíticos de ecuaciones de campos neuronales, es posible determinar valores de parámetros apropiados para un control de diana cortical eficiente usando simulaciones numéricas.

Ejemplo simplificado:

Un ejemplo simplificado de la invención, en el que no se tiene en cuenta el espacio (es decir el equivalente al uso de una matriz de electrodos con un único electrodo 8b), se ha llevado a cabo mediante simulación numérica. En este ejemplo, el campo neuronal real se considera que incluye tanto una población excitatoria (índice E) como una población inhibitoria (índice I). Sin control, la población excitatoria crea una actividad patológica fuerte a 5 Hz (que ocurre típicamente durante la enfermedad de Parkinson en el núcleo subtalámico). La estimulación de la población virtual (índice A) del campo neuronal virtual se proporciona a la población excitatoria y la evolución tanto de los campos neuronal real como del virtual se describe mediante las dos ecuaciones acopladas (7) y (8) (solo se menciona en el presente documento a continuación el potencial de la población excitatoria E en lo que respecta al campo neuronal real):

$$\tau_E \frac{dV_E}{dt} + V_E = aS_E(V_E) - bS_E(V_E) - eS_I(V_A) \tag{7}$$

$$\tau_A \frac{dV_A}{dt} + V_A = fS_E(V_E) \tag{8}$$

En este ejemplo, $\tau_E = \tau_A = 6$ ms (milisegundos) son las constantes de tiempo de la membrana de los dos campos neuronales; $a = 0,05$; $b = 0,1$; $e = f = 0,05$ (a, b, e, f son potenciales sinápticos no dimensionales); y S_E, S_I, S_A , son las funciones sigmoides de las tres poblaciones.

La Figura 5 muestra un diagrama de las señales eléctricas simuladas en el córtex en este ejemplo, mostrando las amplitudes de las señales eléctricas en función del tiempo. La amplitud de las señales se representa por la tasa de disparo de las neuronas en Hz/célula. La Figura 5 muestra que las señales de estimulación emitidas de acuerdo con la invención son eficientes para controlar las señales de elevada amplitud de 5 Hz.

5

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para la estimulación del córtex, que comprende:

- 5 - una matriz de electrodos (8) que incluye un número n de electrodos (8b) adaptados para implantarse en el córtex (6) de un paciente, siendo n al menos 1;
 - un sistema de control (7) que controla dicha matriz de electrodos (8), estando adaptado dicho sistema de control para:

10 (a) la recogida de un número n de señales eléctricas, cada una en un electrodo (8b) respectivo de dicha matriz de electrodos (8);

caracterizado por que dicho sistema de control está adaptado para:

15 (b) la determinación de n señales de estimulación, mediante un campo neuronal virtual que tiene una matriz virtual de n puntos que corresponden a cada electrodo de la matriz de electrodos que recoge dichas señales eléctricas, estando configurada dicha matriz virtual para recibir la señal recogida como una entrada en cada uno de los n puntos y estando adaptado dicho campo neuronal virtual para controlar el espectro de frecuencia de la actividad neuronal en el córtex, **caracterizado por que** cada señal de estimulación se determina mediante un valor del potencial virtual en cada punto de la matriz virtual usando la siguiente fórmula:

20
$$LV_a(x,t) = I(x,t) + \beta_a \int_{\Omega} W_a(d(x,y)) \cdot S[V_a(y,t - \frac{d(x,y)}{v}) - \theta] \cdot dy \quad (1)$$

en la que:

- 25 - L es un operador igual a $\lambda \cdot \frac{\partial^2}{\partial t^2} + \gamma \frac{\partial}{\partial t} + 1$;
 - V_a es un potencial en el campo neuronal virtual;
 - x es una posición espacial en el campo neuronal virtual;
 - t es el tiempo;
 - Q es un dominio espacial del campo neuronal;
 - d(x,y) es una distancia entre dos posiciones espaciales x, y en el dominio espacial Ω .
 30 - v es una velocidad de propagación de una señal en el campo neuronal virtual;
 - β_a es una fuerza sináptica en el campo neuronal virtual;
 - $W_a(d(x,y))$ es un núcleo de conectividad del campo virtual;
 - S(V) es una función sigmoide que proporciona una correspondencia entre un potencial V y una tasa de disparo correspondiente de las neuronas;
 35 - θ es un umbral de disparo;
 - I(x,t) es una función de las señales eléctricas $V_r(x,t)$ recogidas a través de los electrodos (8b) y aplicadas a los puntos de la matriz virtual en el campo neuronal virtual.

en la que:

40
$$I(x,t) = \beta_{ar} \int_{\Omega} W_{ar}(d(x,y)) \cdot S[V_r(y,t - \tau_{ar}) - \theta] \cdot dy \quad (1a)$$

$$W(d(x,y)) = \frac{1}{\sqrt{\pi}} [a_e \exp(-d(x,y)^2) - a_i r \exp(-r^2 d(x,y)^2)] \quad (1b)$$

45
$$S(V) = \frac{f_{\max}}{1 + \exp[-\lambda(V - \theta)]} \quad (1c)$$

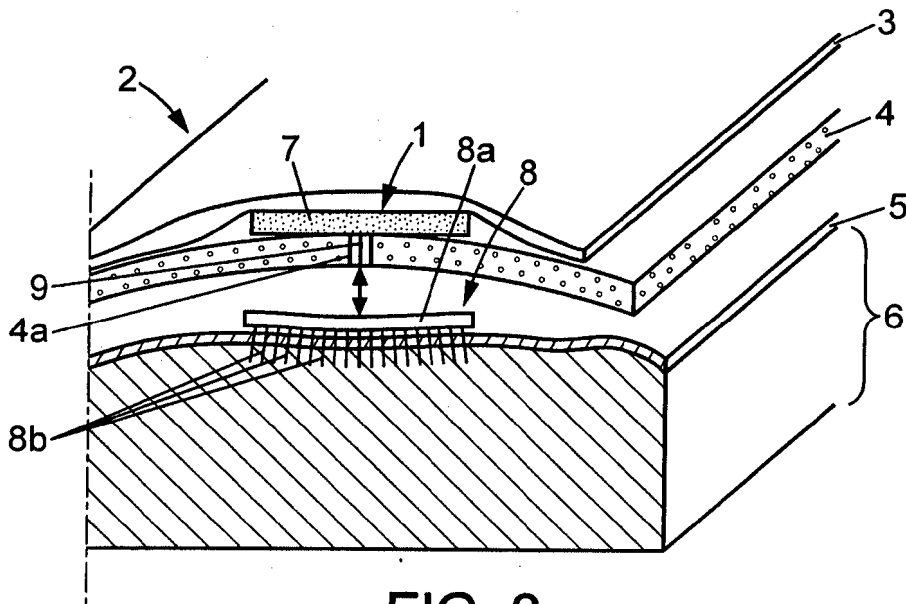
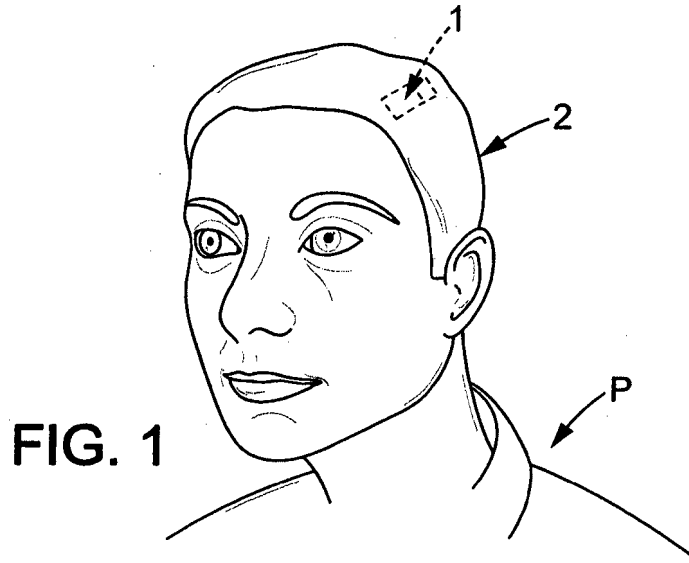
en las que:

- 50 - β_{ar} es una fuerza sináptica entre los campos neuronales real y virtual;
 - W_{ar} es un núcleo de conectividad entre los campos neuronales real y virtual;
 - $\tau_{ar} = \frac{d(x,y)}{v}$ es un retardo;
 - a_e/a_i son potenciales sinápticos excitatorios/inhbitorios respectivamente;
 - r es una relación de intervalos espaciales entre las fibras excitatoria e inhibitoria;
 - f_{\max} es una tasa de descarga máxima de neuronas en el campo neuronal; y

- λ es un parámetro no dimensional.

(c) la emisión de dichas señales de estimulación en el córtex, respectivamente en los electrodos (8b) de dicha matriz de electrodos (8) correspondientes a los puntos de la matriz virtual.

- 5
2. Aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es al menos 50.
3. Aparato de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el sistema de control (7) está adaptado para recoger y emitir respectivamente a su vez cada señal recogida y la señal de estimulación correspondiente a través del mismo electrodo (8b) de la matriz de electrodos (8).
- 10
4. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicha matriz de electrodos (8) tiene una densidad de electrodos de al menos 4 electrodos/mm².
- 15
5. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicha matriz de electrodos (8) tiene un área superficial comprendida entre 16 y 1000 mm².
6. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el sistema de control (7) está adaptado para reiterar cíclicamente la medición de las señales recogidas, determinar las señales de estímulo y emitir dichas señales de estímulo.
- 20
7. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el sistema de control (7) está adaptado para emitir dichas señales de estímulo solamente si se satisface una condición de activación por dicha señal recogida.
- 25
8. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el sistema de control (7) está adaptado para determinar una amplitud de la señal recogida para al menos una frecuencia predeterminada, y dicha condición de activación incluye que dicha amplitud sea mayor que un umbral predeterminado.
- 30
9. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el campo neuronal virtual está adaptado para atenuar o incrementar la actividad neuronal del córtex en un ancho de banda predeterminado.
10. Aparato de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el campo neuronal virtual está adaptado para atenuar la actividad neuronal del córtex en dicho ancho de banda predeterminado, lo que incluye una frecuencia deseada de 10 Hz.
- 35



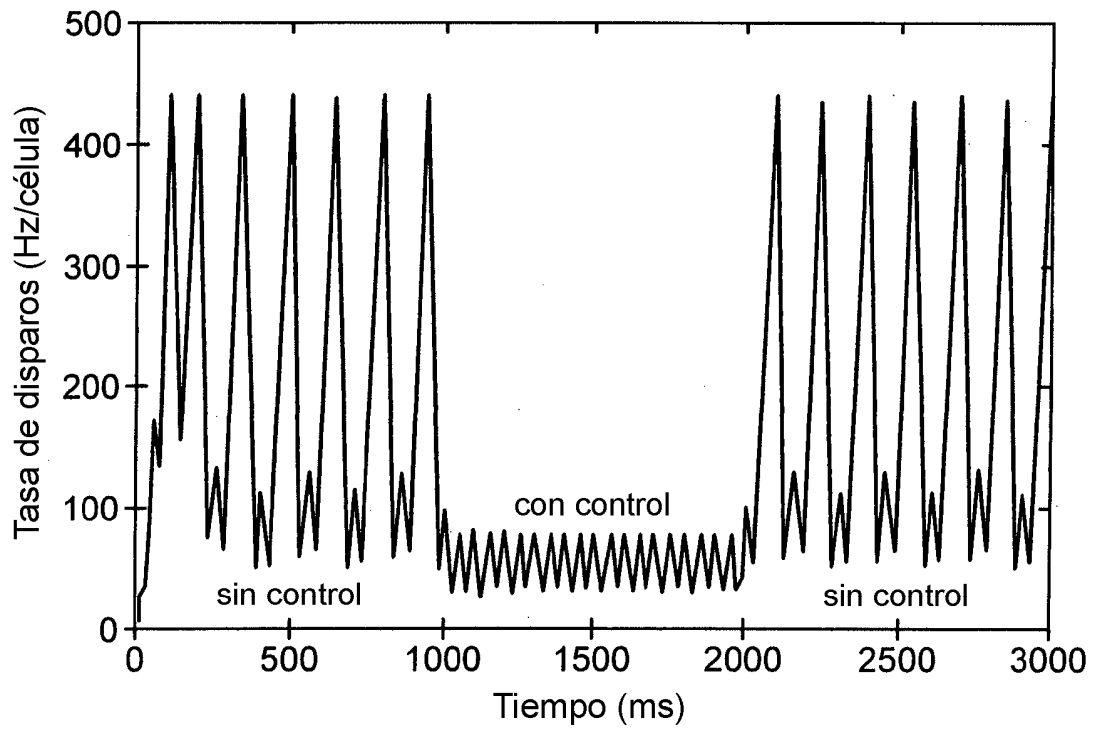
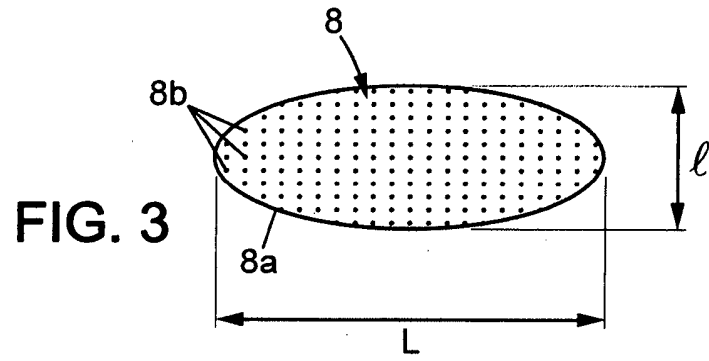


FIG. 5

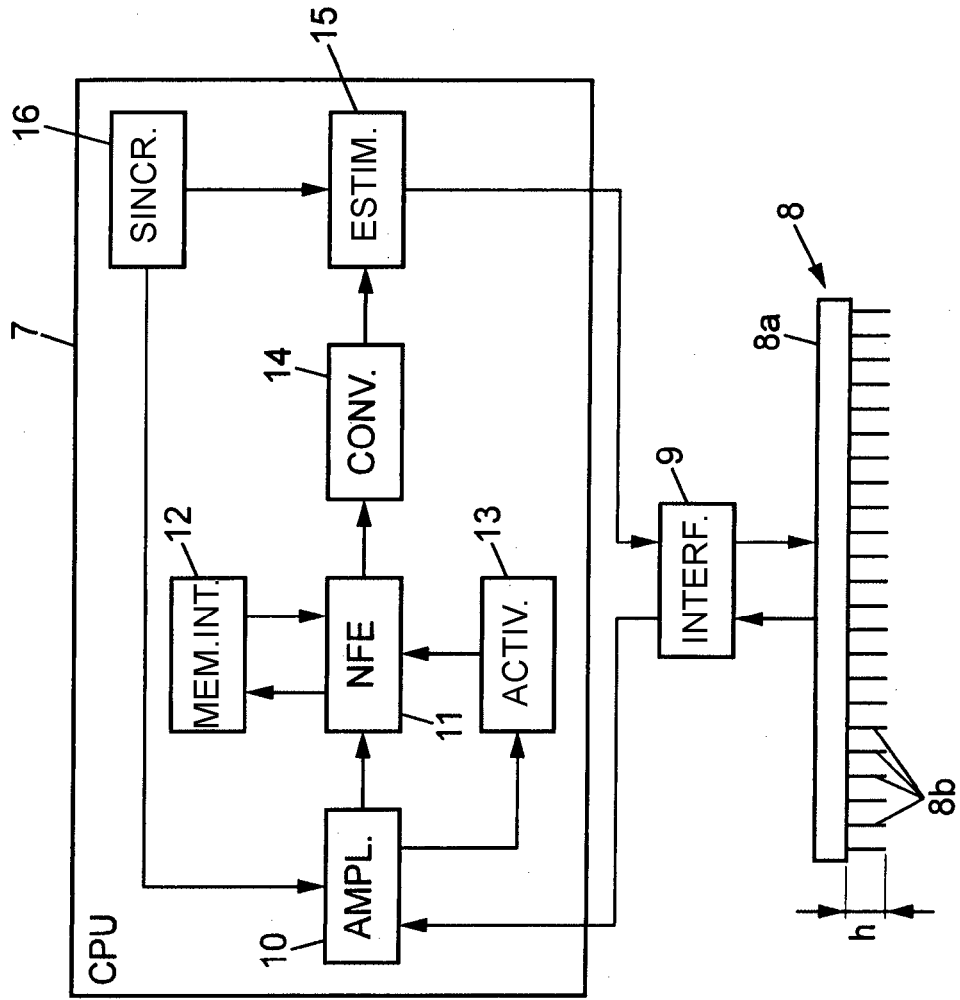


FIG. 4