

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 579**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36 (2006.01)

A61B 5/0476 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2005 PCT/DE2005/000780**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2005 WO05115537**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2005 E 05745186 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 1748819**

54 Título: **Dispositivo para desacoplar y/o desincronizar la actividad cerebral neuronal**

30 Prioridad:

27.05.2004 DE 102004025945

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

09.02.2017

73 Titular/es:

**FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH (100.0%)
52425 Jülich , DE**

72 Inventor/es:

**TASS, PETER;
POPOVYCH, OLEKSANDR;
HAUPTMANN, CHRISTIAN y
KRACHKOVSKYI, VALERII**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 600 579 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 desacoplar y/o desincronizar la actividad cerebral neuronal

5 La invención se refiere a un dispositivo para desacoplar y/o desincronizar la actividad cerebral neuronal según el preámbulo de la reivindicación 1.

10 Una actividad cerebral patológicamente sincrónica, como puede haberse originado por ejemplo en los ganglios basales, puede provocar como fuerza impulsora una sincronización también áreas aguas abajo, como por ejemplo la corteza motora. Esta sincronización secundaria está involucrada decisivamente en la generación de los síntomas patológicos. La invención se refiere a un dispositivo que permite desacoplar la actividad patológica impulsora de las áreas aguas abajo, con lo que puede producirse una fuerte reducción de los síntomas patológicos. En otra forma de realización, el dispositivo según la invención puede también ser utilizado para la desincronización, es decir, para la supresión de una actividad colectiva rítmica, o un disparo colectivo de las neuronas de las poblaciones de células nerviosas patológicamente sincrónicas, que son denominadas poblaciones impulsoras.

15 En pacientes con enfermedades neurológicas o psiquiátricas, por ejemplo Morbus Parkinson, temblor esencial, distonía o trastornos compulsivos, agrupaciones de células nerviosas en regiones delimitadas del cerebro, por ejemplo del tálamo y de los ganglios basales, son patológicamente activas, por ejemplo excesivamente sincrónicas. En este caso, un gran número de neuronas forma potenciales de acción sincrónicos; las neuronas involucradas se disparan de forma excesivamente sincrónica. En individuos sanos, sin embargo, las neuronas se disparan en estas regiones del cerebro de forma cualitativamente distinta, por ejemplo de forma no correlacionada. La actividad cerebral patológicamente sincrónica modifica la actividad neuronal en otras regiones del cerebro, por ejemplo en áreas de la corteza cerebral, tal como la corteza motora primaria. Así, la actividad patológicamente sincrónica en la región del tálamo y de los ganglios basales impone su ritmo a las áreas de la corteza cerebral, de modo que finalmente los músculos controlados por estas áreas desarrollan una actividad patológica, por ejemplo una agitación rítmica (temblor).

20 En pacientes que (ya) no pueden ser tratados con medicamentos, dependiendo del cuadro clínico y en función de si la enfermedad se produce de manera unilateral o bilateral, es implantado de manera unilateral o bilateral un electrodo de profundidad. Por debajo de la piel, un cable conduce desde la cabeza hasta el llamado generador, que comprende un aparato de control con una batería y es implantado por ejemplo en la zona de la clavícula por debajo de la piel. Mediante los electrodos de profundidad es realizada una estimulación permanente con una secuencia periódica de alta frecuencia (tren de impulsos con una frecuencia > 100 Hz) de impulsos individuales, por ejemplo impulsos rectangulares. El objetivo de este método es suprimir el disparo de las neuronas en las zonas objetivo. El mecanismo de acción, que es la base de la estimulación profunda estándar, no está aún suficientemente aclarado. Los resultados de varios estudios sugieren que la estimulación profunda estándar actúa como una lesión reversible, es decir, como una eliminación reversible del tejido: La estimulación profunda estándar suprime el disparo de las neuronas en las zonas objetivo y/o en áreas del cerebro conectadas a ellas.

30 Desfavorable en esta forma de estimulación es que el consumo de energía del generador es muy alto, por lo que el generador, incluyendo la batería, debe ser reemplazado de forma quirúrgica a menudo, al cabo de aproximadamente uno a tres años. Aún más desfavorable es que la estimulación permanente de alta frecuencia como entrada no fisiológica (no natural) en la zona del cerebro, por ejemplo del tálamo o de los ganglios basales, en el transcurso de unos pocos años puede conducir a la adaptación de las agrupaciones de células nerviosas afectadas. Para lograr el mismo éxito de la estimulación, como resultado de esta adaptación debe estimularse con una mayor amplitud de estímulo. Cuanto mayor sea la amplitud del estímulo, mayor es la probabilidad de que como resultado de la estimulación de las áreas vecinas se produzcan efectos secundarios – tales como disartria (trastornos del habla), disestesia (pérdidas de sensibilidad en parte muy dolorosas), ataxia cerebelosa (incapacidad para mantenerse en pie con seguridad sin ayuda externa) o síntomas de tipo esquizofrenia etc. Estos efectos secundarios no pueden ser tolerados por el paciente. Por tanto, el tratamiento pierde en estos casos su eficacia después de algunos años.

35 En otros métodos de estimulación, como se describen, por ejemplo en el documento DE 102 11 766 A1, se propuso que fueran aplicados estímulos controlados en función de la demanda en la zona objetivo respectiva. El propósito de este procedimiento y de estos dispositivos no es simplemente suprimir el disparo sincrónico patológico, como en la estimulación profunda estándar, sino aproximarse al patrón de disparo fisiológico no correlacionado. Para ello, por un lado debe disminuirse el consumo de corriente y por otro lado por la estimulación controlada en función de la demanda debe ser reducida la entrada de energía en el tejido en comparación con la estimulación profunda estándar.

40 En los métodos de estimulación mencionados anteriormente, es necesario el uso de uno o varios electrodos de profundidad, lo que representa para los pacientes un alto coste operativo y un gran riesgo de complicaciones, tales como, por ejemplo, posibles daños del tejido cerebral o una hemorragia cerebral durante la implantación de los electrodos de profundidad. Este riesgo debería reducirse para una curación con éxito del paciente y una reducción de los efectos secundarios.

Por consiguiente, el objeto de la invención es conseguir un dispositivo para desacoplar y/o desincronizar la actividad cerebral neuronal, con el que puedan ser tratados de forma suave y eficiente los pacientes con actividad cerebral patológicamente sincronizada. Para ello debe ser suprimida una adaptación a un estímulo permanente no fisiológico. Deben evitarse procesos de calibración prolongados y la estimulación debe tener éxito, incluso si el componente de alta frecuencia de la actividad patológicamente rítmica está sujeto a fuertes fluctuaciones. Además, el dispositivo debe conseguir un desacoplamiento y/o desincronización permanente, se deben evitar en gran medida estados no fisiológicos transitorios provocados por la estimulación. El dispositivo según la invención no requiere un control en función de la demanda adicional, que como se describe en la sección 6.3 puede ser añadido opcionalmente, por lo que es fácil de realizar técnicamente y solo se imponen pequeños requisitos a la complejidad de la electrónica de control y, por tanto, también al consumo de corriente. El dispositivo de estimulación según la invención debe funcionar ahorrando corriente, de manera que las baterías del estimulador implantado en el paciente deban ser reemplazadas quirúrgicamente de forma infrecuente. Puesto que es necesaria una implantación de solo un electrodo, y dado que este electrodo es implantado en un área del cerebro aguas abajo y, por tanto, posiblemente de más fácil acceso que por ejemplo un electrodo epicortical en la zona de la corteza motora, el dispositivo según la invención representa una mejora considerable en comparación con los métodos mencionados anteriormente de la estimulación cerebral profunda. Para la estimulación cerebral, concretamente en particular en una forma de realización especial del dispositivo según la invención, no es necesario ningún electrodo de profundidad, de manera que no se existe peligro de hemorragia durante la operación por una lesión de una arteria.

Partiendo del preámbulo de la reivindicación 1, el objeto según la invención se lleva a cabo según la invención por los rasgos indicados en la parte caracterizante de la reivindicación 1. Utilizando la actividad medida y procesada de la población de neuronas a ser desacoplada y/o a ser desincronizada como señal de estimulación de retroalimentación, véase la sección 3, el objeto se consigue sorprendentemente si las neuronas son influidas con un electrodo mediante la estimulación con la señal de estimulación de retroalimentación en su actividad respectiva, de tal manera que, sorprendentemente, se produce un desacoplamiento completo y/o desincronización de la población de neuronas a ser desacoplada de la población de neuronas patológica impulsora, con lo que en un paciente se suprimen sorprendentemente los síntomas. En otra forma de realización del dispositivo según la invención, como se describe en la sección 8, el dispositivo puede por ejemplo también ser utilizado para desincronización de la población de neuronas impulsora. En esta forma de realización, la actividad neuronal medida y procesada de la población de neuronas impulsora es aplicada como señal de estimulación de retroalimentación mediante el electrodo de estimulación, de modo que se realiza una estimulación directa o indirecta de la población de neuronas impulsoras con la señal de estimulación de retroalimentación. De esta forma, la población de neuronas a ser desincronizada se ve influida de manera que, sorprendentemente, se produce una desincronización completa, con lo que se suprimen los síntomas provocados por la enfermedad. Para ello, el dispositivo según la invención comprende un control 4 que recibe la señal de medición del sensor 3 o de los sensores 3 y genera a partir de esta señal una señal de estimulación y la transmite al electrodo y 2 como estímulo.

El dispositivo según la invención funciona ahorrando corriente, de manera que las baterías implantadas en el paciente tienen que ser reemplazadas con poca frecuencia.

El dispositivo según la invención hace que sea posible utilizar el efecto conseguido con la estimulación de desacoplamiento para coreoatetosis seleccionar el punto de destino más adecuado para el electrodo. En caso de uso de un electrodo cerebral profundo como electrodo 2, durante la implantación del electrodo se realiza en la zona del punto de destino precalculado anatómicamente, en etapas de mm, previamente un estímulo de prueba y/o derivación de la señal de retroalimentación con el dispositivo según la invención. El punto de destino en el que se puede conseguir el mejor efecto terapéutico, es elegido como punto de destino para la implantación permanente.

Además de las enfermedades mencionadas anteriormente, que presentan actividad patológicamente síncrona que persiste a menudo con frecuencia relativamente constante, pueden ser tratadas también enfermedades en las que se produce una actividad patológicamente síncrona solo intermitente (que se produce brevemente). Una indicación principal es asimismo el tratamiento de epilepsias (ya) no tratables con medicamentos. El dispositivo según la invención puede provocar una supresión de los síntomas por ejemplo en las enfermedades de Morbus Parkinson, temblor esencial, distonía, epilepsia, depresión y trastornos compulsivos.

Perfeccionamientos ventajosos de la invención se indican en las reivindicaciones subordinadas.

Las figuras muestran ejemplos de formas de realización de la invención. Muestran:

La Figura 1: un dispositivo según la invención.

la Figura 2. el efecto de desacoplamiento de una estimulación con un estímulo como se describe en el ejemplo 1 en la sección 8.1. A modo de ilustración, en las figuras 2a a 2d el acoplamiento fue activado en el instante de 4 segundos, la estimulación se inicia en el instante de 7,5 segundos.

La Figura 2a: intervalo de tiempo de la actividad neuronal medida mediante el sensor 3 de la población de neuronas a ser desacoplada durante el estado no acoplado, durante el acoplamiento y durante la estimulación.

La Figura 2b: intervalo de tiempo del patrón de disparo de la población de neuronas a ser desacoplada durante el estado no acoplado, durante el acoplamiento y durante la estimulación.

La Figura 2c: intervalo de tiempo del grado de sincronización de la población de neuronas a ser desacoplada durante un intervalo de estimulación. Los valores bajos corresponden a menor sincronización y los valores altos corresponden a una sincronización fuerte.

La Figura 2d: intervalo de tiempo de la influencia de la estimulación resultante sobre la población de neuronas a ser desacoplada, es decir, la suma de las influencias del acoplamiento y la estimulación.

La Figura 2e: distribución de las frecuencias de disparo antes del acoplamiento (a la izquierda), durante el acoplamiento (en el centro) y en caso de estimulación activada (a la derecha).

La Figura 3: el efecto de desacoplamiento de una estimulación con un estímulo como se describe en el ejemplo 2 en la sección 8.1. A modo de ilustración en las figuras 3a a 3d el acoplamiento es activado en el instante de 4 segundos, la estimulación se inicia en el instante de 7,5 segundos.

La Figura 3a: intervalo de tiempo de la actividad neuronal medida mediante el sensor 3 de la población de neuronas a ser desacoplada durante el estado no acoplado, durante el acoplamiento y durante la estimulación.

La Figura 3b: intervalo de tiempo del patrón de disparo de la población de neuronas a ser desacoplada durante el estado no acoplado, durante el acoplamiento y durante la estimulación.

La Figura 3c: intervalo de tiempo del grado de sincronización de la población de neuronas a ser desacoplada. Los valores pequeños corresponden a poca sincronización y los valores grandes a una sincronización fuerte.

La Figura 3d: intervalo de tiempo de la influencia de la estimulación resultante sobre la población de neuronas a ser desacoplada, es decir, la suma de las influencias del acoplamiento y de la estimulación.

La Figura 3e: distribución de frecuencias de disparo antes del acoplamiento (a la izquierda), durante el acoplamiento (en el centro) y en caso de estimulación activada (a la derecha).

La Figura 4: dibujo esquemático del acoplamiento entre la población de neuronas 1 patológicamente síncrona, impulsora y la población de neuronas 2 impulsada, a ser desacoplada. Por ejemplo, la población de neuronas 2 representa la corteza premotora y/o la corteza motora.

En las figuras 2a-d y 3a-d, las abscisas designan el eje de tiempo en segundos, mientras que en las ordenadas está representada la actividad neuronal medida (Figuras 2a, 3a) o el patrón de disparo (Figuras 2b, 3b) o el grado de sincronización (Figuras 2c, 3c) o la suma de las influencias del acoplamiento y la estimulación (Figuras 2d, 3d), en cada caso en unidades arbitrarias. La actividad neuronal medida mediante el sensor 3 (Figuras 2a, 3a) sirve como base para la provisión del estímulo. En las figuras 2e y 3e, las abscisas designan la frecuencia y las ordenadas designan el número relativo de neuronas con frecuencia correspondiente.

El dispositivo según la figura 1 comprende un amplificador separador 1, al que están conectados un electrodo 2, así como al menos un sensor 3 para la captación de señales de medición fisiológicas. Como electrodo 2 puede ser empleado, por ejemplo, un electrodo epicortical o electrodo cerebral. El amplificador separador está conectado además a una unidad 4 para el procesamiento de la señal y control, que está conectada a un emisor óptico para la estimulación 5. El emisor óptico 5 está conectado a través de un conductor de ondas de luz 6 a un receptor óptico 7, que está conectado a una unidad de estimulador 8 para la generación de la señal. La unidad de estimulador 8 para la generación de la señal está conectada a un electrodo 2. En la zona de entrada del electrodo 2 en el amplificador separador 1 se encuentra un relé 9 o transistor. La unidad 4 está conectada a través de una conducción 10 a un emisor de telemetría 11, que está conectado a un receptor de telemetría 12, que se encuentra fuera del aparato a ser implantado y al que está conectado un medio para la visualización, el procesamiento y el almacenamiento de los datos 13. Como sensores 3 pueden ser empleados, por ejemplo, electrodos epicorticales, electrodos cerebrales o electrodos periféricos.

En cuanto al electrodo 2 puede tratarse de cualquier electrodo que sea conocido por el experto y que sea adecuado para el uso según la invención. En otro sentido de la invención un electrodo es, por tanto, un objeto que puede aplicar los estímulos según la invención. En cuanto al electrodo 2 se trata, por ejemplo, de al menos dos hilos, en cuyos extremos es aplicada una diferencia de potencial con el propósito de la estimulación. Puede tratarse asimismo de un macro o microelectrodo. Alternativamente, en cuanto al electrodo 2 puede tratarse también de un hilo individual. En este caso con el propósito de la estimulación es aplicada una diferencia de potencial entre un hilo individual y la parte metálica de la carcasa del generador. Además, aunque no es obligatorio, mediante el electrodo 2 puede ser medida una diferencia de potencial para registrar una actividad neuronal. En otra forma de realización, el electrodo 2 puede también consistir en más de dos hilos individuales, que pueden ser utilizados tanto para la determinación de una señal de medición en el cerebro, como para la estimulación.

Para el caso de que los electrodo 2 incluyan más de dos hilos, al menos uno de estos hilos puede funcionar como sensor 3, de modo que en este caso se tiene una forma de realización en la que el electrodo 2 y el sensor 3 están reunidos en un único componente. Los hilos del electrodo 2 puede tener diferentes longitudes, de modo que puedan penetrar a diferentes profundidades en el cerebro. Si el electrodo 2 está formado por n alambres, siendo n un

número entero mayor que 2, entonces se puede realizar una estimulación mediante al menos un par de hilos, siendo posible en la formación del par cualquier sub-combinación de hilos. También puede realizarse una estimulación entre uno de los n hilos y la parte metálica de la carcasa del generador. Además de este componente, pueden también adicionalmente existir sensores 3 no unidos de forma estructural con el electrodo 2.

5 Habla a modo de ejemplo y de forma ilustrativa, mediante el dispositivo según la invención en una primera etapa es medida la actividad neuronal por medio de los sensores. En una segunda etapa, es generada la señal de estimulación por procesamiento adicional de la señal medida, por ejemplo por retardo de tiempo y eventualmente por filtrado y/o amplificación de la actividad neuronal. Mediante un electrodo implantado, el estímulo generado a partir de esta señal de estimulación es utilizado después en una tercera etapa de trabajo para la estimulación. Como resultado de esta estimulación se produce en el tejido estimulado un desacoplamiento y/o desincronización de la actividad patológica. Los detalles del modo de funcionamiento del dispositivo según la invención se explican en la sección 1.

15 Como se describe en la sección 6, el dispositivo según la invención puede implementarse en diferentes formas de realización del control temporal de la aplicación del estímulo. Las variantes del control temporal de la aplicación del estímulo son aplicación del estímulo permanente, repetitiva y controlada en función de la demanda.

20 La aplicación del estímulo permanente según la invención es una forma de realización sencilla del dispositivo según la invención que funciona sin ningún control en función de la demanda adicional y aplica estímulos permanentemente, como se describe en la sección 6.1. Por tanto, la aplicación del estímulo permanente representa una forma de realización del dispositivo según la invención fácil de realizar. Al mismo tiempo, debido al control en función de la demanda de autorregulación según la invención descrito en la sección 5, se consigue un buen efecto de desacoplamiento y/o desincronización de la estimulación permanente con baja entrada de energía en la población a ser desacoplada o a ser desincronizada.

25 En la aplicación de estímulo repetitivo según la invención, el dispositivo según la invención dispone de un control, que está programado de manera que en el electrodo 2 se lleva a cabo una aplicación del estímulo solo durante determinados intervalos de tiempo. Fuera de estos intervalos de tiempo no se realiza estimulación. La unidad de control 4, por tanto, está programada de manera que en la forma de realización de la estimulación repetitiva descrita en la sección 6.2, en instantes que se suceden por ejemplo periódicamente determinados por la unidad de control 4, es generada una señal de estimulación con una duración calculada por la unidad de control 4 y emitida al electrodo 2. Como en el caso de la aplicación del estímulo permanente, el control en función de la demanda de autorregulación de la señal de estimulación según la sección 5 tiene lugar también en caso de la aplicación repetitiva del estímulo.

30 En la aplicación del estímulo controlada en función de la demanda según la invención, el dispositivo según la invención dispone de un control en función de la demanda adicional como se describe en la sección 6.3. Para ello, el dispositivo según la invención está equipado preferiblemente con medios para reconocer la aparición y/o la extensión de las características patológicas en las señales del electrodo 2 y/o en los sensores 3 y/o en la actividad neuronal procesada. En función de la aparición y la extensión de las características patológicas en la forma de realización de la aplicación del estímulo controlada en función de la demanda descrita en la sección 6.3, es emitida al electrodo 2 una señal de estímulo, de modo que se realiza una estimulación del tejido cerebral. De esta forma es desacoplada y/o desincronizada la actividad neuronal patológica en las poblaciones de neuronas y, por tanto, se aproxima más al estado fisiológico natural. La actividad patológica se diferencia de la actividad sana por un cambio característico de su patrón y/o su amplitud y/o su contenido de frecuencia y/o en su intervalo de tiempo. Los medios para reconocer el patrón patológico son así un ordenador que procesa las señales medidas del electrodo 2 y/o del sensor 3 y las compara con datos almacenados en el ordenador. El ordenador dispone de un soporte de datos que almacena datos. Estos pueden ser utilizados en el marco de la calibración y/o el control de acuerdo con las secciones 6 y 7. La unidad de control 4 puede comprender, por ejemplo, un chip u otro dispositivo electrónico con potencia de cálculo comparable.

35 La unidad de control 4 está programada de modo que en la forma de realización de la aplicación del estímulo controlada en función de la demanda descrita en la sección 6.3, en un intervalo de estimulación predeterminado por la unidad de control 4 es generado un estímulo y es emitido al electrodo 2. En total, deben ser almacenados todos los parámetros para el modo de funcionamiento respectivo del dispositivo según la invención relevantes para el tipo y la intensidad de los estímulos, así como sus retardos de tiempo y la información para la aplicación específica para el electrodo, así como los valores de medición relevantes para el modo de funcionamiento controlado en función de la demanda determinados por el sensor 3 o los parámetros derivados de los mismos.

40 La unidad de control 4 controla al electrodo 2 preferiblemente de la siguiente manera: los datos de control son transmitidos desde la unidad de control 4 a un emisor óptico para la estimulación 5, que controla el receptor óptico 7 a través del conductor de luz 6. Por el acoplamiento óptico de señales de control en el receptor óptico 7 se produce una separación galvánica de la unidad de control 4 del electrodo 2. Esto significa que se evita una dispersión de señales de interferencia desde la unidad para el procesamiento de la señal y el control 4 en el electrodo 2. Como

receptor óptico 7 es considerado, por ejemplo, una célula fotoeléctrica. El receptor óptico 7 transmite las señales introducidas a través del emisor óptico para la estimulación 5 a la unidad de estimulador 8. Mediante la unidad de estimulador 8 son transmitidos después estímulos mediante el electrodo 2 dirigidos al área objetivo en el cerebro. Para el caso de que se mida también por el electrodo 2, partiendo del emisor óptico para la estimulación 5 mediante el receptor óptico 7 es controlado también un relé 9, con lo que se evita la dispersión de señales de interferencia. El relé 9 o el transistor asegura que la actividad neuronal puede ser medida de nuevo inmediatamente después de cada estímulo, sin que tenga que ser sobreexcitado el amplificador separador. La separación galvánica no se realiza necesariamente a través de un acoplamiento óptico de las señales de control, más bien pueden ser empleados también otros controles alternativos. Estos puede ser por ejemplo conexiones acústicas, por ejemplo en el rango ultrasónico. Un control sin interferencias también puede ser implementado, por ejemplo, con ayuda de filtros analógicos o digitales adecuados.

Además, el dispositivo según la invención está preferentemente conectado a medios para la visualización y el procesamiento de las señales de medición y/o estimulación, así como para la seguridad de datos 13 a través del receptor de telemetría 12. Asimismo, la unidad 13 puede disponer de los procedimientos mencionados a continuación para el análisis de datos.

Además, el dispositivo según la invención puede estar conectado a través del receptor de telemetría 13 a un banco de datos de referencia adicional, por ejemplo, para monitorizar el correcto funcionamiento del aparato y, eventualmente, configurar de manera más eficiente los mecanismos de control descritos en la sección 7.2 mediante la modificación de los parámetros.

En la sección 1 se explica en detalle el mecanismo de la estimulación. Las definiciones de los términos más importantes se pueden encontrar en la sección 2. Las etapas de trabajo de la medición de la actividad neuronal a través de su procesamiento hasta la generación de la señal de estimulación se explican en la sección 3. La disposición espacial de los electrodos y sensores es el contenido de la sección 4. La sección 5 se ocupa del control en función de la demanda de autorregulación de las señales de estimulación. El control de la aplicación del estímulo y la calibración y adaptación de los parámetros de estimulación se describe en las secciones 6 y 7. En la sección 8 se explican ejemplos y otras posibilidades de uso y formas de realización del dispositivo. Las ventajas del dispositivo según la invención se mencionan en la sección 9.

1 Mecanismo de la estimulación

Con el procedimiento y el dispositivo según la invención, la población de neuronas impulsada puede ser desacoplada de la población de neuronas impulsora. La población de neuronas impulsora puede también ser desincronizada. Esta relación está representada en la figura 4.

Esto se hace, aplicando mediante un electrodo estímulos que son generados, de manera que se mide la actividad neuronal, y después de las etapas de procesamiento eventualmente existentes, que preferentemente incluyen también un retardo temporal, es transformada en una señal de estimulación y después en un estímulo, y aplicados, de manera que sorprendentemente se ajusta un desacoplamiento y/o desincronización. Como se describe en la sección 3.1, en un procedimiento de desacoplamiento es estimulada la población de células nerviosas impulsadas 2 (Figura 4). En el modo de procedimiento de desincronización, es estimulada la población de neuronas impulsora 1. Con el dispositivo según la invención y el procedimiento de estimulación según la invención, la población de células nerviosas a ser desacoplada es llevada directamente a un estado desacoplado y desincronizado o la población a ser desincronizada es desincronizada. El estado deseado, es decir, el desacoplamiento completo y/o desincronización se ajusta típicamente, durante algunos períodos de la actividad neuronal, a menudo en menos de un período. Típicamente, existe la necesidad de la estimulación permanente o repetitiva, ya que la población de células nerviosas a ser desacoplada y/o a ser desincronizada tras la desactivación de la estimulación se resincroniza de nuevo según la experiencia provocado por la enfermedad y/o debido al acoplamiento. Dado que la estimulación según la invención depende directamente de la actividad neuronal, la amplitud de la influencia de la estimulación resultante, es decir la suma del acoplamiento y la estimulación sobre la población de neuronas a ser desacoplada o a ser desincronizada tras el desacoplamiento con éxito y/o la desincronización, se minimiza automáticamente. Esto es posible porque como estímulo es utilizada la señal de estimulación de retroalimentación, es decir, la actividad neuronal procesada, es decir, el grado de sincronización y por tanto del acoplamiento controlan permanentemente la intensidad y la forma de la señal de estimulación. La señal de estimulación aplicada compensa la fuerza del acoplamiento externo y/o de la sincronización interna, de manera que la amplitud de la influencia de la estimulación resultante sobre la población de neuronas a ser desacoplada o a ser desincronizada se minimiza y su actividad neuronal se aproxima al estado fisiológico natural. Este proceso funciona para un amplio intervalo de parámetros de estimulación modificables, como por ejemplo el período de estimulación T, el retardo de tiempo y la intensidad, no requiere calibración costosa y dispone de una gran tolerancia a fallos. Además, la entrada de energía en el tejido a ser desacoplado o a ser desincronizado se minimiza debido a la relación directa entre la actividad neuronal y el patrón de estimulación, lo que permite esperar menores efectos secundarios.

A continuación, el dispositivo según la invención y su funcionamiento serán explicados a modo de ejemplo.

El dispositivo según la invención y el control están equipados con medios que pueden realizar todas las etapas del procedimiento de procesamiento según la invención. Con las etapas de procedimiento dadas a conocer deben darse a conocer, por tanto, implícitamente también medios para la realización de la etapa de procedimiento. Las etapas de procedimiento representan por tanto también al mismo tiempo las características de funcionalidad del dispositivo.

Según la invención, es introducido un electrodo en un área del cerebro o - en el caso de un electrodo epicortical- es fijado sobre un área del cerebro. Preferiblemente, esta área del cerebro es elegida de tal manera que esté conectada directa o indirectamente a una o varias regiones del cerebro o pertenezca directamente a una de estas regiones, que son responsables de la formación del cuadro clínico o son impulsadas por la actividad patológica.

El electrodo emite así en su entorno una señal eléctrica que ya sea directamente en sus alrededores, o conducida a través de un haz de fibras nerviosas, provoca en otra área un desacoplamiento y/o una desincronización. Para producir un desacoplamiento y/o desincronización, la actividad neuronal medida y procesada, preferentemente demorada en el tiempo, véase la sección 3, es utilizada como señal de estimulación. Por tanto, el dispositivo según la invención dispone de un control, que controla al electrodo 2, de manera que en su entorno próximo y/o por transmisión de la estimulación a través de un haz de fibras produce en otra área del cerebro un desacoplamiento y/o una desincronización. Según la invención, el electrodo es controlado con estímulos, que son formados a partir de la actividad neuronal medida y procesada, preferiblemente con un retardo de tiempo de un múltiplo entero de $T/2$. T es aquí el período de estimulación y se aproxima, como se describe a continuación, esencialmente al período de la actividad neuronal rítmica de la población de neuronas impulsora o impulsada. En caso de que el electrodo de estimulación 2 no se encuentre en el área a ser desacoplada y a ser desincronizada, en el control de tal electrodo 2 hay que tener en cuenta el período de tiempo entre la localización del estímulo y la localización de la población de neuronas influidas por él. Esto se describe en la sección 7.3. Sorprendentemente, en el caso de esta estimulación se produce un desacoplamiento y una desincronización de toda la población de neuronas a ser desacoplada y/o una desincronización de la población de neuronas a ser desincronizada, lo que viene acompañado de una supresión de los síntomas patológicos. Si el electrodo 2 se encuentra fuera del área a ser desacoplada y a ser desincronizada, entonces deben ser tenidos en cuenta los efectos de la estimulación indirecta, tal como se describe en la sección 7.3.

Con el nuevo procedimiento y el nuevo dispositivo, en comparación con el estado de la técnica mencionado antes, se consigue de otro modo cualitativo el objetivo de suprimir los síntomas patológicos. En lugar de suprimir la actividad neuronal de la agrupación de las células nerviosas patológicamente sincrónica con un estímulo fuerte, la agrupación de células nerviosas patológicamente sincrónica impulsora es simplemente desincronizada u otra población de neuronas accionada por la actividad patológica es desacoplada y desincronizada por esta fuerza, lo que conduce a una supresión de los síntomas patológicos. Las actividades fisiológicas de las neuronas individuales no son influidas. Aquí, en la localización del estímulo se emplea la actividad neuronal procesada según la sección 3.3. El desacoplamiento y/o la desincronización que se produce sorprendentemente es favorecida por la interacción entre las neuronas en el área impulsada. Aquí se aprovecha un mecanismo de acción que es responsable de la sincronización patológica. Hablando intuitivamente se aprovecha la energía del sistema que influye para conseguir con mínima intervención un efecto terapéutico. Los mejores resultados se obtienen cuando se utilizan los estímulos que son generados a partir de las señales de estimulación, cuyos retardos en el tiempo corresponden a múltiplos enteros de la mitad del período de estimulación T . El período de estimulación T se aproxima al período de la actividad patológica. Sin embargo, se conseguirán también éxitos del tratamiento cuando los retardos de tiempo de los estímulos emitidos por el electrodo 2 incluyan otros retardos de tiempo. En tal caso, se produce por ejemplo al menos un desacoplamiento y/o desincronización parcial. Pero los resultados del tratamiento serán mejores, cuanto más se aproximen los retardos de tiempo seleccionados a múltiplos de la mitad del período de la actividad patológica.

2 Definición de los términos

Actividad neuronal:

La descripción del mecanismo del dispositivo según la invención se basa esencialmente en el concepto de la actividad neuronal. La actividad neuronal de la población de neuronas a ser desacoplada y/o a ser desincronizada (véanse los términos de las poblaciones de neuronas impulsoras e impulsadas) es medida, almacenada y procesada según la sección 3.3 y empleada como señal de estimulación de retroalimentación, con lo que es realizado el control en función de la demanda de autorregulación según la invención. A continuación, por la actividad neuronal medida de la población de neuronas a ser desacoplada y/o a ser desincronizada se entiende una señal que reproduce la evolución temporal de la actividad de la población de neuronas a ser desacoplada y/o a ser desincronizada. Por ejemplo, potenciales de campo locales pueden reproducir la evolución temporal de la actividad de la población de neuronas a ser desacoplada y/o a ser desincronizada. Preferentemente, la actividad neuronal puede ser medida directamente en el área a ser desacoplada y/o a ser desincronizada, pero también puede ser medida una actividad asociada a la actividad neuronal del área a ser desacoplada y/o a ser desincronizada, por ejemplo de otro área del cerebro, aquí por ejemplo la corteza motora y/o la corteza premotora, o la actividad de un grupo de músculos controlado por el área a ser desacoplada y/o a ser desincronizada. En otra forma de realización del dispositivo según la invención pueden ser medidas y combinadas actividades neuronales en diferentes localizaciones para conseguir

una representación suficiente de la actividad neuronal de la población de neuronas a ser desacoplada y/o a ser desincronizada. También estas magnitudes asociadas a la actividad neuronal del área a ser desacoplada y/o desincronizada se designan en lo que sigue como actividad neuronal y están incluidas en este término.

5 Ritmo:

Por un ritmo se entiende la actividad neuronal rítmica, es decir aproximadamente periódica, que puede resultar como consecuencia de una actividad patológicamente sincrona excesiva de las células nerviosas. Un ritmo puede producirse brevemente o mantenerse durante largo tiempo.

10 Periodo:

Un término central para el dispositivo según la invención es el período de la actividad neuronal rítmica, que sirve como referencia temporal para la aplicación de los estímulos. Mediante adaptación del periodo de estimulación T, como se describe por ejemplo en la sección 7.2.1, se provoca preferiblemente que el período de la actividad neuronal rítmica coincida con el periodo de estimulación T.

15 Población impulsora:

Por población impulsora se entiende la población de células nerviosas que genera la actividad neuronal patológicamente sincrona o que reproduce la actividad patológicamente sincrona de un área subordinada. La población impulsora puede transmitir la actividad patológicamente sincrona a la población impulsada (Figura 4). El ritmo patológico de la población de neuronas impulsora es provocado (1) por la participación de esencialmente toda la población de neuronas impulsoras y/o provocado (2) en una parte de la población de neuronas impulsoras y/o provocado (3) en una tercera población de neuronas diferente de las poblaciones de neuronas impulsoras e impulsadas que impulsa a la población de neuronas impulsoras.

25 En el caso (3), la población de neuronas impulsoras es ella misma una población de neuronas impulsada. La población de neuronas impulsora es también designada como población a ser desincronizada o área a ser desincronizada. La población de células nerviosas impulsoras no está ligada a límites anatómicos. Más bien, por ese término se entiende también al menos un componente formado por un grupo de:

- 30 - al menos una parte de al menos un área anatómica,
- al menos un área anatómica completa.

Población impulsada:

35 Por población impulsada se entiende la población de células nerviosas que se ve influida directa o indirectamente por la población impulsora (Figura 4). Influencia directa significa una influencia a través de fibras que conectan directamente las dos poblaciones - es decir, sin la interposición de otra población. Influencia indirecta significa una influencia a través de al menos una población intermedia interpuesta. La población de células nerviosas que se ve influida por la población impulsora es designada también como población de neuronas a ser desacoplada o área a ser desacoplada. El área a ser desacoplada no está ligada a límites anatómicos. Más bien, se incluye también en este término al menos un componente formado por el grupo de:

- 40 - al menos una parte de al menos un área anatómica,
- al menos un área anatómica completa.

45 Como un ejemplo de una población de neuronas impulsora puede servir la conexión de la áreas núcleo subtalámico – globo pálido exterior, que debido a la enfermedad funcionan como marcapasos y pueden generar una actividad sincrona patológicamente rítmica. La actividad sincrona generada controla la actividad neuronal del área de la corteza cerebral, por ejemplo la corteza motora, que aquí puede ser designada como población impulsada y además está conectada a músculos y controla su actividad.

50 Estimulación de desacoplamiento:

Por una estimulación de desacoplamiento en el sentido de la invención se entiende una estimulación que minimiza el efecto que acciona la patología de la población de neuronas impulsoras a la población de neuronas impulsada, en la medida que funcionalmente - es decir, para la extensión de los síntomas- no juega ningún papel.

55 Población objetivo:

En lo que sigue por población objetivo se entiende la población de células nerviosas estimuladas directamente por un electrodo de estimulación implantado. Una población objetivo es estimulada directamente por un electrodo implantado en ella o cerca de ella. Las poblaciones a ser desacopladas y/o a ser desincronizadas son estimuladas, ya sea directa o indirectamente.

60 Estimulación directa:

En este caso, el electrodo de estimulación 2 se encuentra directamente en el área a ser desacoplada o a ser desincronizada. Este electrodo 2 influye así en la población objetivo que se encuentra en el área a ser desacoplada o a ser desincronizada.

65

Estimulación indirecta:

En este caso, el área a ser desacoplada o a ser desincronizada por medio del electrodo de estimulación 2 no es estimulada directamente. Más bien, a través del electrodo 2 es estimulada una población objetivo o un haz de fibras, que está estrechamente conectado funcionalmente al área a ser desacoplada o a ser desincronizada. Aquí, el efecto de estimulación se propaga sobre el área a ser desacoplada o a ser desincronizada preferentemente a través de conexiones anatómicas. Para la estimulación indirecta debe ser introducido como término genérico para la población objetivo y el haz de fibras el término área objetivo. Por el término área objetivo debe entenderse en lo que sigue la población de neuronas estrechamente unida funcionalmente al área a ser desacoplada o a ser desincronizada y los haces de fibras de conexión que son estimulados directamente por el electrodo 2 implantado.

Retardo de tiempo:

A través del dispositivo según la invención son transmitidas señales al electrodo de estimulación 2, que pueden corresponder a la actividad neuronal medida según la sección 3.2 y eventualmente procesada (= señal de estimulación de retroalimentación) en un instante anterior. Este desplazamiento de tiempo se denomina en lo sucesivo retardo de tiempo y representa un parámetro de estimulación fijo importante en relación con el período de estimulación T, que corresponde al período de la actividad neuronal rítmica.

Señal de estimulación de retroalimentación:

Por señal de estimulación de retroalimentación o señal de estimulación se entiende la señal que representa la actividad neuronal medida y procesada, y que sirve como base para los estímulos. Las etapas de procesamiento pueden ser realizadas, por ejemplo, como se describe en la sección 3.3. La señal de estimulación se compone de la actividad neuronal procesada y se utiliza para la estimulación del área cerebral a ser desacoplada o a ser desincronizada. Para la formación de la señal de estimulación de retroalimentación puede ser necesario proporcionar señales de medición por etapas de procesamiento múltiples, posiblemente independientes entre sí con diferentes parámetros de procesamiento (en particular diferentes retardos de tiempo), que luego son sumadas y/o multiplicadas y/o divididas y/o restadas y/o calculadas por medio de otras funciones no lineales para formar la señal de estimulación real. A partir de las señales de estimulación de retroalimentación son generados estímulos y después estos son aplicados por medio del electrodo a la población objetivo.

Influencia de la estimulación resultante

Por influencia de la estimulación resultante sobre la población de neuronas a ser desacoplada o a ser desincronizada se entiende la suma de las fuerzas externas aplicadas sobre la población a ser desacoplada y/o a ser desincronizada. De acuerdo con la sección 3.1, en una forma de realización del dispositivo según la invención, la población de neuronas impulsada por la población de neuronas impulsora es desacoplada mediante estimulación directa o indirecta. En este caso, la influencia de la estimulación resultante sobre la población a ser desacoplada es la suma de la señal de estimulación y la fuerza impulsora del acoplamiento con la población impulsora. En otra forma de realización del dispositivo según la invención, la población impulsora, a ser desincronizada, es desincronizada por medio de la estimulación. Aquí, la influencia de la estimulación resultante sobre la población a ser desincronizada es solamente la señal de estimulación. Debido al control en función de la demanda de autorregulación descrito en la sección 5, la amplitud de la influencia de la estimulación resultante sobre la población de neuronas a ser desacoplada o a ser desincronizada es minimizada automáticamente tras el desacoplamiento con éxito y/o la desincronización.

3 Procedimiento de estimulación y forma del estímulo

3.1 Procedimiento de desacoplamiento y desincronización

Una población de neuronas patológicamente síncrona en un área del cerebro puede actuar por actividad rítmica como fuerza impulsora sobre otra población de neuronas aguas abajo. Con ello, entre las poblaciones puede resultar un esquema de interacción en la forma de "población impulsora- población impulsada", como está representado esquemáticamente en la Figura 4. Si la fuerza impulsora es suficientemente fuerte, la población de neuronas impulsada es también sincronizada, lo que puede provocar los síntomas patológicos. Esto ocurre cuando la población impulsada controla los músculos, como es el caso en la corteza premotora o la corteza motora.

Como se describe en la sección 1, el objetivo del dispositivo según la invención y del procedimiento de estimulación según la invención es desincronizar la actividad neuronal patológicamente síncrona, lo que permite esperar la supresión de los síntomas. Para ello, en el caso del modo de estimulación de desacoplamiento, la población de neuronas impulsada 2 es desacoplada de la población impulsora 1 y desincronizada, o en el modo de estimulación de desincronización, la población de neuronas impulsora 1 es desincronizada.

En el modo de estimulación de desacoplamiento, la población de neuronas impulsada 2 es estimulada directa o indirectamente por medio de un electrodo de estimulación, según las secciones 3.4 y 4.1. La estimulación provoca un desacoplamiento de la población de neuronas 2 de la población de neuronas impulsoras 1, produciéndose así una desincronización de la población 2.

En el modo de estimulación de desincronización, la población de neuronas impulsora 1 es estimulada directa o indirectamente por medio de un electrodo de estimulación. Por medio de esta estimulación es desincronizada la población 1, de forma que se suprime su fuerza impulsora sobre la población 2. Esta última es entonces también desincronizada, con lo que se suprimen los síntomas patológicos. En caso de que se sincronice la propia población 2, esta debe ser desincronizada directamente como una población de neuronas impulsora.

En ambos procedimientos de estimulación mencionados anteriormente se realiza un control en función de la demanda de autorregulación de la señal de estimulación según la sección 5, siendo minimizada automáticamente la influencia de la estimulación resultante sobre la población de neuronas estimulada. De acuerdo con la sección 2, en el modo de estimulación de desacoplamiento la influencia de la estimulación resultante sobre la población de neuronas impulsada es la suma de la señal de estimulación y de la fuerza impulsora de la población impulsora. En el procedimiento de estimulación de desincronización, la influencia de la estimulación resultante sobre la población de neuronas impulsora es exclusivamente la influencia de la señal de estimulación.

A continuación se describirá a modo de ejemplo una forma de realización del dispositivo según la invención, concretamente el modo de estimulación de desacoplamiento, en el que la población de neuronas a ser desacoplada es desacoplada por medio de estimulación directa o indirecta de la población de neuronas impulsora. Las otras formas de realización de dispositivo según la invención se describen en la sección 8.

3.2 Medición de la actividad neuronal

La evolución temporal de la actividad neuronal del área a ser desacoplada y/o impulsora puede ser medida directa y/o indirectamente mediante los sensores 3.

En caso de medición indirecta, mediante al menos uno de los sensores 3 es medida la evolución temporal de la actividad de un grupo de músculos influido por el área a ser desacoplada y/o impulsora y/o la evolución temporal de la actividad de una población de neuronas asociada al área a ser desacoplada y/o impulsora.

Los sensores 3 (véase la figura 1) se encuentran en el cerebro y/o fuera del cerebro. En el cerebro están posicionados en el área a ser desacoplada y/o impulsora y en al menos otra área conectada funcionalmente a ella. Fuera del cerebro los sensores 3 se encuentran en partes del cuerpo que están conectadas a la actividad neuronal sincronizada por la patología, por ejemplo como electrodos en un músculo que tiembla. Las señales medidas de la actividad neuronal de las poblaciones de neuronas, por ejemplo la actividad muscular (que también es denominada actividad neuronal, véase la sección 2), son procesadas y almacenadas en una unidad para el procesamiento de la señal. La medición, el procesamiento y el almacenamiento pueden ser realizados de forma permanente o en intervalos de tiempo discretos. En este último caso, la duración y/o las distancias entre los intervalos de medición discretos son determinadas mediante un algoritmo determinístico y/o estocástico.

3.3 Procesamiento de las señales de medición neuronales

Las señales de medición almacenadas en la unidad para el procesamiento de la señal 4 son después procesadas para proporcionar señales de estimulación de retroalimentación. Pueden ser aplicadas las siguientes etapas de procesamiento:

1. La actividad neuronal medida puede ser filtrada, por ejemplo puede llevarse a cabo un filtrado de paso de banda de la actividad neuronal. El filtrado puede ser necesario en caso de que mediante el sensor 3 además de la actividad específica de la enfermedad sea medida adicionalmente actividad no específica de la enfermedad, por ejemplo de otras poblaciones de neuronas. Dado que la actividad específica de la enfermedad se produce típicamente en un rango de frecuencia que es diferente del rango de frecuencias de la actividad no específica de la enfermedad, en este caso se lleva a cabo preferiblemente una determinación de la actividad en el rango de frecuencias específico de la enfermedad. Esto se realiza por ejemplo mediante un análisis de frecuencias. Igualmente puede ser necesario realizar un análisis de ondículas y/o una transformación de Hilbert y/o un filtrado en el dominio temporal.

2. Si mediante varios sensores 3 es medida la actividad neuronal de la población de neuronas a ser desacoplada y/o a ser desincronizada, entonces puede ser realizada una combinación lineal y/o no lineal de las actividades neuronales medidas. Por ejemplo, las señales neuronales medidas son multiplicadas, divididas, sumadas y/o restadas entre sí o por sí mismas y/o transformadas mediante otras funciones no lineales.

3. La actividad neuronal medida es retardada en el tiempo. Los retardos de tiempo utilizados para ello se definen en las secciones 3.4 y también tienen en cuenta, según la sección 7.3, la posición del electrodo de estimulación con respecto a la población de neuronas a ser desacoplada. Además, los retardos de tiempo pueden ser adaptados preferentemente durante la estimulación según la sección 7.2.1 y 7.2.2.

4. La actividad neuronal medida es amplificada. Típicamente, la actividad neuronal medida es algunos órdenes de magnitud menor que las amplitudes de estimulación que de acuerdo con la experiencia conducen a un efecto de estimulación. Por tanto, hay que realizar una amplificación que pueda ser adaptada durante la estimulación según la sección 7.2.3.

5. La actividad neuronal medida es codificada temporalmente. Las señales con altos gradientes tienen un gran efecto sobre la dinámica neuronal, la actividad neuronal medida es codificada por ejemplo en forma de trenes de impulsos o trenes de impulsos de baja o alta frecuencia compuestos por impulsos rectangulares cortos. Para aumentar el efecto de estimulación se pueden utilizar también otros procedimientos de codificación.

6. La polaridad de la actividad neuronal es modificada.

7. La actividad neuronal es transformada lineal y/o no linealmente. Esto se puede hacer, por ejemplo, con ayuda de la transformación de Hilbert y/o de Fourier y/o de ondículas.

8. La amplitud máxima de la señal de estimulación es limitada.

9. La actividad neuronal medida es transformada en la medida que se producen señales de estimulación cuya entrada de carga neta es esencialmente nula.

10. La actividad neuronal medida es utilizada directamente como señal de estimulación de retroalimentación.

La actividad neuronal procesada, es decir, la señal de estimulación de retroalimentación es determinada por el uso de al menos un componente de las etapas de procesamiento mencionadas anteriormente.

Por ejemplo, las señales de estimulación se pueden generar a partir de la actividad neuronal medida con siempre las mismas etapas de procesamiento. También puede ser variado en el tiempo el conjunto de las etapas de procesamiento y/o sus parámetros mediante un algoritmo determinista y/o estocástico y/o estocástico/determinista combinado.

3.4 Forma del estímulo

Por estímulo se entiende un estímulo que es aplicado mediante el electrodo 2 y actúa en un intervalo de tiempo. Para la formación de un estímulo son utilizadas las señales de estimulación de retroalimentación, es decir, la actividad neuronal procesada según la sección 3.3. Para generar estímulos, las señales de estimulación son, por ejemplo, multiplicadas, divididas, sumadas y/o restadas entre sí y/o por sí mismas y/o transformadas mediante otras funciones no lineales.

Los retardos de tiempo utilizados en el procesamiento de la actividad neuronal son indicados, por ejemplo, como fracciones del período de la actividad neuronal oscilatoria a ser desacoplada y/o impulsora y preferiblemente son esencialmente un múltiplo de un N-ésimo del período, donde N es un número entero pequeño, por ejemplo 2. Los retardos de tiempo de las señales de estimulación también se pueden seleccionar, por ejemplo, mayores que el período de estimulación T. El dispositivo según la invención también ofrece la posibilidad de utilizar varios retardos de tiempo, preferiblemente diferentes, para la formación del estímulo. Las señales de estimulación de retroalimentación retardadas en el tiempo resultantes pueden ser combinadas linealmente y/o no linealmente para formar un estímulo.

Para este fin, el dispositivo según la invención dispone de medios que aplican el estímulo eléctrico descrito de la manera descrita. Los medios son el electrodo 2 y un control 4 que emite señales de control al electrodo 2 para la emisión de estos estímulos. Además dispone de sensores 3 y la unidad para el procesamiento de la señal 4, que recibe la actividad neuronal y la procesa para su utilización posterior como estímulo. Preferiblemente, es generado un estímulo cuya entrada de carga neta es esencialmente nula.

Por ejemplo, el electrodo 2 puede ser controlado con el mismo estímulo, en forma de la misma actividad neuronal procesada según la sección 3.3. También, el electrodo 2 puede ser controlado con diferentes señales de estimulación y/o combinaciones de las señales de estimulación y/o por medio de diferentes transformaciones y/o combinaciones de las señales de estimulación.

Pueden ser determinadas la secuencia y/o el tipo y/o la entrada de energía y/o los parámetros de los estímulos con un algoritmo determinista y/o estocástico y/o estocástico/determinista combinado.

Los retardos de tiempo utilizados en las etapas de procesamiento, véase la sección 3.3, y/o la polaridad y/o la duración de la aplicación y/o la intensidad del estímulo pueden ser controlados sistemáticamente o de forma aleatoria, es decir, pueden ser variados de acuerdo con una regla determinista o estocástica. Para ello, el dispositivo según la invención dispone de un control que está programado de manera que controla de forma determinista y/o estocástica los retardos de tiempo y/o la polaridad y/o la duración de la aplicación y/o la intensidad de las etapas de procesamiento del estímulo.

Mediante la variación de los retardos de tiempo y/o de la polaridad y/o de la duración de la aplicación y/o de la intensidad dentro de las etapas de procesamiento de la señal de estimulación se pueden prevenir procesos de adaptación en las poblaciones de neuronas que causan un aumento en la intensidad de estimulación para conseguir el mismo efecto terapéutico.

4 Disposición espacial de los electrodos y los sensores

4.1 Electrodo de estimulación

Para la estimulación se emplea preferentemente un electrodo 2.

5 Para el caso de que el electrodo 2 esté posicionado en la población de células nerviosas a ser desacoplada, el electrodo debe colocarse preferiblemente de manera que con el electrodo 2 pueda ser estimulada toda la población de células nerviosas a ser desacoplada. Esto se puede realizar con un posicionamiento geométrico del electrodo. Por ejemplo, el electrodo 2 puede ser colocado en el centro del área a ser desacoplada.

10 Para el caso de que el electrodo 2 no esté posicionado en la población de células nerviosas a ser desacoplada, en esta forma de estimulación se estimula en un área objetivo diferente del área a ser desacoplada. Así puede realizarse la estimulación indirecta por la estimulación de una población de neuronas diferente de la población de células nerviosas a ser desacoplada y/o por estimulación de un haz de fibras conectado a la población de células nerviosas a ser desacoplada.

15 4.2 Número de Sensores

El mecanismo del dispositivo según la invención consiste esencialmente en que - tal como se describe en las secciones 1 y 3 - las actividades neuronales medidas y procesadas de la población de neuronas a ser desacoplada y/ impulsora son aplicadas de nuevo como estimulación. Los sensores 3 son uno de los componentes más importantes del dispositivo según la invención y, como se describe en la sección 3.2, pueden estar posicionados ya sea por fuera de la población de neuronas a ser desacoplada e impulsora o de preferencia directamente en la población de neuronas a ser desacoplada y/o impulsora. Preferentemente se utiliza solo un sensor 3 para detectar la actividad de la población de neuronas a ser desacoplada y/o impulsora. De esta forma el número de sensores a ser implantados se mantiene al mínimo posible para evitar daños innecesarios del tejido y sobre todo una hemorragia cerebral durante la implantación. Sin embargo, también puede ser empleados, por ejemplo, dos o más sensores para reconstruir de forma mucho más completa la actividad neuronal de la población de neuronas a ser desacoplada y/o de la población de neuronas impulsora como combinación de las actividades medidas.

Además, se reducen aún más o evitan posibles daños cerebrales causados por la implantación y se mejora el efecto de la estimulación combinando al menos un sensor 3 y el electrodo de estimulación 2 en un electrodo para ser implantado.

35 Para el caso de que todos los sensores 3 estén posicionados en la población de células nerviosas a ser desacoplada y/o impulsora, los sensores 3 están dispuestos preferiblemente de tal manera que con los sensores pueda ser detectada una gran parte de la población de células nerviosas a ser desacoplada y/o impulsora. Esto se puede realizar con una disposición geométrica de los sensores con respecto al tejido a ser desacoplado y/o impulsor. En el caso de una disposición con solo un sensor 3, este puede estar localizado por ejemplo en el centro del tejido. En el caso de disposiciones con varios sensores, los sensores pueden estar dispuestos, por ejemplo, de una manera simétrica.

40 Para el caso de que al menos uno de los sensores 3 no esté posicionado en la población de las células nerviosas a ser desacoplada e impulsora, en esta forma de la medición de la actividad neuronal es medida una actividad asociada a la población de neuronas a ser desacoplada y/o impulsora en al menos un área diferente del área a ser desacoplada e impulsora. Para ello, como se describe en la sección 3.2, puede realizarse la medición indirecta por la medición de la actividad de una población de neuronas diferente de la población de células nerviosas a ser desacoplada e impulsora y/o de un haz de fibras y/o de una parte del cuerpo que esté conectada a la población de células nerviosas a ser desacoplada /impulsora.

5 Control en función de la demanda de autorregulación de la señal de estimulación

50 Una de las principales propiedades del mecanismo del dispositivo según la invención es un control en función de la demanda de autorregulación de la señal de estimulación. La autorregulación descrita se realiza de modo que los estímulos están formados por la actividad neuronal procesada. En el caso de una actividad síncrona fuerte en el área a ser desacoplada y/o un acoplamiento con la población impulsora del área a ser zona desacoplada, como es conocido para el experto, se puede esperar una gran varianza de la actividad neuronal medida. Esto conduce directamente a una estimulación demorada en el tiempo según la invención, con una elevada amplitud de estimulación. La fuerza de la señal de estimulación aplicada compensa según la invención y hablando intuitivamente la fuerza de la sincronización interna y/o el acoplamiento con la población impulsora del área a ser desacoplada, de manera que resulta un desacoplamiento y la desincronización de la población a ser desacoplada. De este modo, la amplitud de la influencia de la estimulación resultante sobre la población a ser desacoplada, es decir, la suma de la estimulación y el acoplamiento, se minimiza por sí misma. Después de conseguir un desacoplamiento y desincronización se espera una actividad neuronal de menor varianza, con lo que las señales de estimulación se ven directamente influenciadas y se ajustan por sí mismas. Si se produce otra vez un nuevo acoplamiento y/o una resincronización, entonces el dispositivo según la invención tiene en cuenta automáticamente la mayor demanda de estimulación de desacoplamiento y/o desincronización, conduciendo la mayor varianza de la actividad neuronal a la formación de un estímulo más fuerte. Esto representa un control en función de la demanda de autorregulación del dispositivo según la invención.

El mecanismo basado en el control en función de la demanda de autorregulación actúa en todas las formas de realización del dispositivo según la invención descritas en detalle a continuación.

5 6 Control de la aplicación del estímulo

Por control temporal de la aplicación de estímulo se entiende una forma de realización del dispositivo según la invención, preferentemente programada con anticipación, en la que el estímulo es aplicado de una manera determinada por medio de la unidad de estimulador 8. Las variantes del control temporal de la aplicación de estímulo son la aplicación del estímulo permanente, repetitiva y controlada en función de la demanda. Además, puede ser implementado un control en función de la demanda manual, por ejemplo, para una aplicación del estímulo realizada por el paciente o el médico .

15 6.1 Aplicación del estímulo permanente

En la aplicación del estímulo permanente, el dispositivo según la invención dispone de un control que está programado de manera que en el electrodo 2 se realiza una aplicación continua del estímulo. La aplicación del estímulo permanente representa la forma de realización del dispositivo según la invención más simple y fácil de implementar. Al mismo tiempo, debido al control en función de la demanda de autorregulación según la invención descrito en la sección 5, se consigue un buen efecto de desacoplamiento y desincronización de la estimulación permanente con baja entrada de energía en la población a ser desacoplada.

20 Durante la aplicación del estímulo permanente puede tener lugar una adaptación de los parámetros de intensidad, según la sección 7.2.3. Igualmente puede realizarse una adaptación de los parámetros de tiempo - periodo de estimulación T y/o retardos de tiempo - durante la estimulación permanente según la sección 7.2.1 y 7.2.2 en combinación con una adaptación de la intensidad de estimulación o independientemente de ella.

25 6.2 Aplicación del estímulo repetitiva

En la aplicación de estímulo repetitiva, el dispositivo según la invención dispone de un control que está programado, de manera que en el electrodo 2 se realiza una aplicación del estímulo solo durante determinados intervalos de tiempo. Fuera de estos intervalos de tiempo no se realiza estimulación.

30 En la aplicación de estímulo repetitiva los estímulos pueden ser administrados de forma estrictamente periódica en el tiempo o no periódicamente en el tiempo. En esta forma de realización, el dispositivo según la invención dispone de un control que está programado de modo que controla periódicamente y/o no periódicamente los intervalos de tiempo entre los intervalos de estimulación y/o la duración de los intervalos. Una secuencia temporal no periódica del estímulo puede ser generada mediante un algoritmo estocástico y/o determinista y/o estocástico/determinista combinado para conseguir el estado desacoplado y desincronizado deseado de la población a ser desacoplada. Análogamente, a continuación, por una combinación de leyes deterministas y estocásticas, se entiende una relación funcional en la que los términos deterministas y estocásticos están unidos entre sí por ejemplo por adición y/o multiplicación entre sí.

40 Los intervalos de estimulación y medición pueden estar dispuestos solapados o simultáneos o separados en el tiempo. Durante la aplicación del estímulo repetitiva puede tener lugar una adaptación de los parámetros de intensidad según la sección 7.2.3. Del mismo modo puede realizarse una adaptación de los parámetros de tiempo - periodo de estimulación T y/o retardos de tiempo - durante la estimulación repetitiva según las secciones 7.2.1 y 7.2.2 en combinación con una adaptación de la intensidad de la estimulación o independientemente de ella.

45 6.3 Aplicación del estímulo controlada en función de la demanda

50 En la aplicación de estímulo controlada en función de la demanda, el dispositivo según la invención dispone de un control que está programado, de manera que la conexión y desconexión del estímulo se realiza en correspondencia con los estados determinados de la población de neuronas a ser desacoplada o impulsora. Para ello, la unidad de control 4 utiliza las señales de medición y/o las señales de estimulación para la detección de una característica patológica. La conexión de la estimulación se realiza por ejemplo como se describe a continuación. Mediante el sensor 3 es medida la actividad de la población de neuronas a ser desacoplada y/o impulsora. La actividad neuronal es transmitida a la unidad 4 para el procesamiento de la señal y/o regulación, que entre otras cosas funciona como medio para reconocer una característica patológica. Tan pronto como la unidad 4 para el procesamiento de la señal y/o regulación reconoce en la actividad neuronal una característica patológica se inicia la aplicación de un estímulo. Preferiblemente, tan pronto como desaparece la característica patológica debido a la acción de la estimulación aplicada es desconectada la estimulación. El dispositivo según la invención comprende por tanto en una posible forma de realización como unidad 4 para el procesamiento de la señal y/o control/regulación un ordenador, que incluye un soporte de datos que soporta los datos del cuadro clínico y los compara con los datos medidos. Por los datos del cuadro clínico se entienden los parámetros y magnitudes relevantes para la estimulación, por ejemplo, la frecuencia instantánea de la actividad neuronal medida por el sensor 3, el valor umbral necesario para el procedimiento de aplicación del estímulo controlada en función de la demanda, los parámetros de estimulación que determinan la intensidad del estímulo. Por una característica patológica se entiende, por ejemplo, una sincronización

producida por la enfermedad de la población de neuronas a ser desacoplada/ impulsora y puede ser reconocida por las siguientes propiedades de la actividad neuronal:

- 5 a) En caso de que mediante el sensor 3 sea medida exclusiva o predominantemente la actividad patológica de la población de neuronas a ser desacoplada y/o impulsora, como por ejemplo en la medición directa descrita en la sección 3.2 y la sección 4.2, es utilizada la actividad neuronal directamente para la determinación de si la amplitud de la actividad neuronal excede un valor umbral. Por consiguiente, el dispositivo según la invención en una forma de realización preferida está dotado de medios para reconocer un valor de la amplitud de la actividad neuronal correspondiente al valor umbral. En este caso, preferentemente se compara la propia actividad neuronal y/o su valor y/o su amplitud con el valor de umbral. Los medios para reconocer el valor umbral pueden ser programados en esta forma de realización, de manera que por ejemplo se compara la propia actividad neuronal y/o su valor y/o su amplitud con el valor umbral. La determinación de la amplitud se lleva a cabo, ya sea en una versión simple mediante la determinación del valor de la señal y/o con filtrado de paso de banda y/o transformación de Hilbert y/o análisis de ondículas. La unidad 4 para el procesamiento de la señal está programada en este caso para que pueda ser realizada una determinación del valor de la señal y/o un filtrado de paso de banda y/o transformación de Hilbert y/o un análisis de ondículas. La actividad neuronal o su valor es utilizada de forma especialmente preferida, ya que el cálculo de la amplitud implica una complejidad computacional considerablemente mayor, y la determinación de la amplitud no se puede realizar sobre un único valor de medición de la actividad neuronal, sino en un intervalo de tiempo suficientemente grande conocido para el experto, lo que puede demorar algo el reconocimiento de la característica patológica.
- 10
- 15
- 20 b) En caso de que mediante el sensor 3 además de esta actividad patológica de la población de neuronas a ser desacoplada y/o impulsora sea medida también actividad no específica de la enfermedad, por ejemplo de otras poblaciones de neuronas, como por ejemplo en el caso de la medición indirecta descrita en las secciones 3.2 y 4.2, debe insertarse en el análisis de la actividad neuronal otra etapa algorítmica. Puesto que la actividad específica de la enfermedad se produce típicamente en un rango de frecuencias que es diferente del rango de frecuencias de la actividad no específico de la enfermedad, es suficiente para este propósito realizar preferiblemente una estimación de la actividad en el rango de frecuencias específico de la enfermedad. La frecuencia de la actividad específica de la enfermedad se lleva a cabo, por ejemplo, mediante una determinación de la diferencia entre puntos de disparo sucesivos. Los puntos de disparo son puntos, tales como máximos, mínimos, puntos de inflexión y pasos por cero. Preferiblemente, este análisis se realiza en una ventana de tiempo deslizante, en el que se forma el valor medio de varias diferencias de tiempo, con lo que se aumenta la estabilidad. Alternativamente, la estimación de la frecuencia también puede ser determinada con métodos de estimación espectrales conocidos para el experto y otros estimadores de frecuencia, como por ejemplo con ayuda de un análisis de Fourier. Para este fin, el dispositivo según la invención en una forma de realización particular dispone de medios para la estimación de la actividad en el rango de frecuencias específico de la enfermedad, como por ejemplo métodos de estimación espectrales, de Fourier y/o de análisis de ondículas, etc. Esto se realiza por ejemplo por medios para la realización de un análisis de frecuencias. Puede ser determinada, por ejemplo, la energía espectral en rango de frecuencias específico de la enfermedad en una ventana deslizante. Alternativamente tras un filtrado de paso de banda puede ser determinada la amplitud en el rango de frecuencias específico de la enfermedad por la determinación del máximo de la señal filtrada por paso de banda o mediante la determinación de la media del valor de la señal filtrada por paso de banda y/o con ayuda de la transformación de Hilbert y/o por medio de análisis de ondículas. Para este fin, el dispositivo según la invención comprende por ejemplo medios para el filtrado de paso de banda de la amplitud y medios para la determinación del máximo de la señal filtrada por paso de banda y/o medios para la determinación de la media del valor de la señal filtrada por paso de banda y/o medios para la realización de una transformación de Hilbert y/o un análisis de ondículas.
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45

50 En la aplicación del estímulo controlada en función de la demanda se emplea por ejemplo siempre el mismo estímulo. Preferiblemente, el período de estimulación T se adapta a la frecuencia instantánea de la población de neuronas a ser desacoplada y/o impulsora, como se describe en la sección 7.2.1. A continuación, en caso de presencia de la característica patológica se aplica un estímulo con período de estimulación T adaptado a la frecuencia instantánea. Igualmente, los retardos de tiempo pueden ser adaptados según la sección 7.2.2 y/o la intensidad de este estímulo se mantiene preferiblemente constante. Sin embargo, los parámetros de intensidad también pueden ser modificados como en la sección 7.2.3, según el efecto de la estimulación.

55

6.3.1 Determinación de la demanda

60 Por al menos dos razones no hay una relación unívoca entre la extensión de la característica patológica y la extensión de los síntomas específicos de la enfermedad. Por un lado, la distancia desde el sensor 3 al área a ser desacoplada y/o impulsora, en la que es generada la actividad neuronal medida, provoca un cambio de la amplitud en el rango de frecuencias específico de la enfermedad. Por otro lado, una determinada extensión de la característica específica de la enfermedad, es decir la extensión de la actividad rítmica en el rango de frecuencias específico de la enfermedad, no está asociada unívocamente a los síntomas específicos de la enfermedad. Dado que el ritmo específico de la enfermedad tiene consecuencias sobre redes nerviosas complejas en el cerebro, que típicamente no obedecen las leyes dinámicas lineales además no simples, no son válidas las relaciones unívocas

65

entre el ritmo específico de la enfermedad y la extensión de los síntomas. Por ejemplo, cuando el ritmo específico de la enfermedad no coincide suficientemente con la frecuencia propia predeterminada biomecánicamente de una extremidad, el temblor provocado por el ritmo específico de la enfermedad es considerablemente menor que cuando el ritmo específico de la enfermedad coincide en resonancia con la frecuencia propia de la extremidad predeterminada biomecánicamente.

Las propiedades características, como por ejemplo la frecuencia dominante y la amplitud de la actividad neuronal medida, se encuentran en un ámbito de experiencia conocido para el experto. El valor de la extensión de la característica específica de la enfermedad de la actividad neuronal medida por el sensor 3 es designada como umbral, que en caso de superarse se produce típicamente la aparición de los síntomas, por ejemplo del temblor. El umbral es un parámetro que debe ser elegido para la forma de realización de la aplicación del impulso controlada en función de la demanda descrita en la sección 6.3. Por tanto, el dispositivo según la invención comprende medios para el reconocimiento de un valor umbral en forma de la unidad de control 4. Con el procedimiento según la invención de la aplicación del estímulo controlada en función de la demanda se consigue la ventaja de que la eficacia del dispositivo según la invención no depende críticamente de la elección del umbral, sino que con respecto a la elección del umbral se tiene una gran tolerancia al error, que por ejemplo se sitúa en un rango de hasta el 50 % de la extensión máxima de la característica específica de la enfermedad. La elección del umbral es determinada o bien durante la operación o preferiblemente en los primeros días después de la operación mediante la medición de la actividad neuronal a través de sensor 3, con la determinación de la extensión de la característica específica de la enfermedad y la comparación con la extensión de los síntomas, por ejemplo la intensidad del temblor.

En una forma de realización menos preferida de la aplicación del estímulo controlada en función de la demanda, se elige como umbral un valor representativo, por ejemplo la media de un colectivo de valores umbral medidos en pacientes.

En una forma de realización preferida es comprobada la elección del umbral en intervalos esencialmente regulares, por ejemplo en el marco de controles semestrales.

En las formas de realización descritas en las secciones 6.1 y 6.2 de la estimulación permanente y repetitiva con la intensidad del estímulo controlada en función de la demanda no es necesaria ninguna detección de valor umbral.

Los tres métodos de estimulación descritos anteriormente pueden ser empleados preferiblemente en diferente combinación con los métodos descritos en la sección 7.2 para adaptar los parámetros de estimulación.

Es común a todos los tres métodos de estimulación el control en función de la demanda de autorregulación inherente a la invención. La dependencia directa de las señales de estimulación de la actividad neuronal medida provoca un control en función de la demanda de autorregulación descrito en la sección 5, por lo que la entrada de energía en la población a ser desacoplada se minimiza. Este control en función de la demanda de autorregulación actúa independientemente de la realización del control en función de la demanda adicional descrito en la sección 6.3 y de la calibración y regulación de los parámetros, como se describe en la sección 7.

7 Calibración y ajuste de los parámetros

En lo que sigue se parte de que los electrodos 2 están situados en la población de neuronas a ser desacoplada. El caso en el que el electrodo se sitúa fuera de la población de neuronas a ser desacoplada es considerado por separado al final de la sección. Para los siguientes parámetros del dispositivo según la invención puede realizarse, por ejemplo, una calibración y ajuste: la frecuencia de las señales de estimulación, cuyo valor inverso corresponde al período de estimulación, los retardos de tiempo de las señales de estimulación y la intensidad del estímulo.

7.1 Parámetros de estimulación al comienzo de la estimulación

7.1.1 Frecuencia, periodo de estimulación

Elección de la frecuencia sin funcionamiento anterior del dispositivo: el rango de frecuencias de la actividad neuronal patológica es conocido por el experto para los cuadros clínicos respectivos (Elble R.J. y Koller W.C. (1990): Temblor, Johns Hopkins University Press, Baltimore). De esta gama de frecuencias, se puede tomar preferiblemente, la media. Alternativamente, en lugar de ello puede ser empleado a partir de un banco de datos el valor de la frecuencia esperado específico para la edad y el sexo.

No es necesario para el funcionamiento con éxito del dispositivo según la invención que la frecuencia predeterminada inicialmente coincida con la frecuencia realmente presente de la actividad de la población de neuronas a ser desacoplada o de la actividad de la población de neuronas impulsora. La regulación del periodo de estimulación T descrita en 7.2.1 también funciona si se emplea un valor inicial que se desvía fuertemente del valor correcto de la frecuencia. Aquí, desviarse fuertemente significa que el valor puede también ser por lo menos en un factor 10 más grande o más pequeño. Alternativamente, se puede comenzar, por tanto, también preferentemente con un valor de frecuencia que se sitúa en el rango de frecuencias típico para la enfermedad conocido para el experto. El valor de la frecuencia al inicio de la estimulación también puede ser obtenido preferentemente mediante

una adaptación individual al paciente respectivo. Esto se puede realizar, por ejemplo, mediante una medición de la actividad neuronal que prepara la estimulación y la estimación de la frecuencia dominante de la actividad de la población de neuronas a ser desacoplada y/o impulsora, tal como se describe en la sección 6.3.

- 5 Selección de la frecuencia con funcionamiento previo del dispositivo: como valor inicial para la frecuencia es elegida la media de la frecuencia durante el funcionamiento previo del dispositivo.

En ambos casos, es decir, con y sin funcionamiento previo del dispositivo, el periodo de estimulación T es calculado como inverso del valor de partida de la frecuencia.

10 7.1.2 Retardos de tiempo
 Los retardos de tiempo de las señales de estimulación son determinados preferiblemente después de una primera determinación de la frecuencia de estimulación o del período de estimulación T. Preferiblemente, los retardos de tiempo son elegidos como fracciones del período de estimulación T, por ejemplo T/2. Preferiblemente, pueden también ser elegidos retardos de tiempo que correspondan a un múltiplo de fracciones del periodo de estimulación T y que eventualmente superen al período de estimulación T. La adaptación de los retardos de tiempo descrita en la sección 7.2.2 también funciona en el caso descrito anteriormente, en el que al menos algunos de los retardos de tiempo de las señales de estimulación de retroalimentación, a partir de las cuales son generados los estímulos, son diferentes y/o sobrepasan al período de estimulación T.

20 7.1.3 intensidad
 Los valores de partida de los parámetros de estimulación que determinan la intensidad del estímulo (por ejemplo la amplificación de la señal de estimulación de retroalimentación) son determinados de acuerdo con los valores de la experiencia conocidos por el experto (por ejemplo la amplitud máxima de 10 V). La regulación de la intensidad descrita en 7.2.3 también funciona si se usa un valor de partida que se desvía fuertemente del valor de intensidad más favorable. Aquí, desviarse fuertemente significa que el valor puede también ser en al menos un factor 10 más grande (preferiblemente la amplitud máxima 10 V) o más pequeño. Alternativamente, por tanto, puede empezarse también preferiblemente con un valor de intensidad que se encuentra en el intervalo conocido para el experto. En particular, es preferible iniciar la estimulación con valores bajos de la intensidad, por ejemplo, la amplitud máxima de 30 0,5 V de la señal de estimulación, para así posiblemente reducir los efectos secundarios de la estimulación. En caso de que exista una necesidad de usar una señal de estimulación más fuerte puede realizarse un aumento en la intensidad en etapas pequeñas, como se describe en la sección 7.2.3.

35 Por tanto, los valores iniciales para la frecuencia y la intensidad pueden y deben ser predeterminados, en particular no en el marco de una calibración que lleve mucho tiempo.

7.2 Adaptación de los parámetros de estimulación

40 7.2.1 Adaptación del período de estimulación T
 En el área ser desacoplada y/o impulsora y/o un área estrechamente unida funcionalmente con ella es medida la actividad neuronal, que tras un procesamiento es utilizada como señal de estimulación. Por ejemplo, en el caso del Morbus Parkinson, además de una medición mediante los sensores 3 directamente en el área a ser desacoplada y/o impulsora también puede realizarse una medición de la actividad en una zona aguas abajo, por ejemplo, la corteza premotora mediante sensores epicorticales. En una ventana de tiempo con la longitud indicada a continuación, es determinado el período medio dominante. Para ello pueden ser empleados diferentes algoritmos. Por ejemplo, el periodo de estimulación T puede ser adaptado al período instantáneo de la población de neuronas a ser desacoplada y/o impulsora. Por ejemplo, el período instantáneo puede ser determinado como la diferencia de tiempo entre dos máximos sucesivos de la actividad neuronal medida. También, por ejemplo, se puede estimar en primer lugar la frecuencia media de la actividad neuronal, y el período de estimulación T es definido como el inverso de la frecuencia media. En caso de que mediante el sensor 3 no sea medida solo la actividad específica de la enfermedad, para este tipo de estimación de la frecuencia, en primer lugar debe ser extraída la actividad específica de la enfermedad mediante un filtrado de paso de banda del rango de frecuencias específico para la enfermedad. Alternativamente, por ejemplo, puede ser determinada la frecuencia mediante el estimador de frecuencias mencionado en la sección 6.3. La ventana de tiempo utilizada para esta estimación de la frecuencia tiene una longitud que puede ser abierta a valores superiores y, por ejemplo, corresponde a 10000 períodos, preferiblemente 55 1000 períodos, de forma especialmente preferida 100 períodos, de la actividad patológica aunque también a otros valores discrecionales.

60 7.2.2 Adaptación de los retardos de tiempo
 Como se describe en las secciones 3.4 y 7.1.2, los retardos de tiempo de las señales de estimulación son elegidos preferiblemente como fracciones del periodo de estimulación T. Durante la estimulación, los retardos de tiempo pueden por ejemplo ser fijados, o preferiblemente ser adaptados al periodo de estimulación adaptado según la sección 7.2.1. Para poder lograr un desacoplamiento óptimo y/o desincronización con poca influencia de la estimulación resultante, los retardos de tiempo de las señales de estimulación son variados preferiblemente durante la estimulación mediante un algoritmo determinística o estocástico y/o estocástico/determinista combinado. Para 65

este propósito, el dispositivo según la invención comprende medios en forma de la unidad de control 4, que permiten variar los retardos de tiempo de las señales de estimulación durante la estimulación.

Además, los retardos de tiempo pueden ser variados por ejemplo no solo dentro de un período de estimulación sino también en el marco de varios períodos. En este caso, la señal de estimulación corresponde a la actividad neuronal que se midió en un instante anterior a algunos períodos.

7.2.3 Ajuste de la intensidad

Mediante el sensor 3 es medida la actividad neuronal que representa la actividad de la población de neuronas a ser desacoplada y/o impulsora. Esta actividad neuronal es transmitida a la unidad 4 para el procesamiento de la señal y/o regulación. La unidad 4 para el procesamiento de la señal y/o regulación realiza una estimulación permanente o repetitiva o controlada en función de la demanda según la sección 6, en la que la intensidad del estímulo aplicado en el instante respectivo depende de la extensión de la característica patológica en la actividad neuronal. Para este fin, la intensidad del estímulo puede preferiblemente ser adaptada. En esta forma de realización, el dispositivo comprende un control que está programado de manera que para la regulación de la intensidad del estímulo puede variar la amplificación de las señales de medición según la sección 3.3. La relación entre la intensidad del estímulo y la extensión de la característica patológica se puede regular manualmente o automáticamente en función del éxito de la estimulación. En una ventana de tiempo de longitud libremente seleccionable, preferiblemente constante, que termina en un intervalo de tiempo constante antes del estímulo respectivo, es determinada la extensión de la característica patológica de la siguiente manera:

a) En el caso de que mediante el sensor 3 sea medida exclusiva o predominantemente la actividad patológica a ser desacoplada y/o impulsora, la amplitud corresponde a la extensión de la sincronización de la población de neuronas a ser desacoplada. Así pues, la amplitud representa la característica patológica. La amplitud puede asimismo ser estimada mediante la determinación del máximo de la señal o mediante la media del valor de la señal o con filtrado de paso de banda y/o con transformación de Hilbert y/o análisis de ondículas. Las dos primeras variantes (determinación del máximo de la señal o determinación de la media del valor de la señal) son utilizados de forma especialmente preferida, ya que el cálculo de la amplitud por medio de la transformación de Hilbert y/o el análisis de ondículas implica un esfuerzo de cálculo considerablemente mayor y su precisión depende de la correcta selección de los parámetros del algoritmo.

b) En caso de que mediante el sensor 3 además de la actividad específica de la enfermedad sea medida adicionalmente actividad no específica de la enfermedad, por ejemplo de otras poblaciones de neuronas, no se puede emplear directamente la actividad neuronal para la estimación de la extensión de la característica patológica. Puesto que la actividad específica de la enfermedad se produce típicamente en un rango de frecuencias que es diferente del rango de frecuencias de la actividad no específica de la enfermedad, preferiblemente en este caso se realiza una estimación de la actividad en el rango de frecuencias específico de la enfermedad. Esto se realiza por ejemplo mediante un análisis de frecuencias. Puede ser determinada por ejemplo la energía espectral en el rango de frecuencias específico de la enfermedad. Alternativamente a ello, después del filtrado de paso de banda puede ser determinada la amplitud por la determinación del máximo de la señal filtrada por paso de banda o por la determinación del valor medio de la señal y/o con una transformación de Hilbert y/o análisis de ondículas.

Si no se obtiene el efecto deseado, es decir, la población a ser desacoplada no es desacoplada en un grado suficiente y, por tanto, la característica patológica de la actividad neuronal no es desplazada por debajo del valor umbral, la intensidad máxima del estímulo es elevada lentamente hasta a un valor máximo predeterminado rígidamente por razones de seguridad, por ejemplo 5V (por ejemplo en etapas de 0,5 V cada 50 períodos). Para ello, el dispositivo según la invención dispone de un control que reconoce una variación de la actividad neuronal y en caso de ausencia de variación de la actividad neuronal adapta las señales de estimulación hacia valores superiores. Después de aproximadamente 20 períodos con éxito de la estimulación, el dispositivo puede comenzar a regular hacia abajo la intensidad máxima del estímulo lentamente (por ejemplo en etapas de 0,5 V cada 50 períodos), hasta que aún se tenga éxito en la estimulación. Aquí, el éxito de estimulación se determina como se describió anteriormente. El control está programado de manera que reconoce la variación de la actividad neuronal y por tanto el éxito de la estimulación. Preferentemente, la intensidad máxima del estímulo es regulada en una escala de tiempo entre 10 y 1000 períodos de la actividad neuronal, de manera que la población de neuronas a ser desacoplada sea suficientemente desacoplada y desincronizada. Independientemente del valor de la intensidad de estimulación definida anteriormente, la amplitud de la influencia de la estimulación resultante sobre la población de neuronas a ser desacoplada se minimiza automáticamente debido a las propiedades descritas en la sección 5 del mecanismo de estimulación del dispositivo según la invención después de un desacoplamiento con éxito.

7.3 Parámetros de estimulación para el caso de que el electrodo 2 no esté situado en la población de neuronas a ser desacoplada

Como en el caso descrito de un electrodo 2 no dispuesto en la población de neuronas a ser desacoplada, la población de neuronas a ser desacoplada es influida a través de una estimulación indirecta, tal como se describe en la sección 4.1. Puesto que en el caso de una estimulación indirecta los tiempos de conducción entre la población objetivo estimulada, por una parte, y la población a ser desacoplada, por otra parte, pueden ser de diferente

magnitud, respectivamente, los tiempos de conducción respectivos son medidos antes de la realización de la estimulación de desacoplamiento. Para ello, a través del electrodo de estimulación 2 se estimula y se mide la respuesta de estímulo mediante los sensores 3 colocados en la población de neuronas a ser desacoplada. Esto se realiza L veces, donde L es típicamente un número entero pequeño de hasta, por ejemplo 200. A partir de aquí es estimado el tiempo de conducción medio, preferiblemente de la siguiente manera:

La duración entre el inicio de la aplicación del estímulo a través del electrodo 2 y el primer máximo de la respuesta de estímulo o del valor de la respuesta al estímulo, $\tau^{(k)}$, es determinada para cada aplicación de estímulo individual.

En $\tau^{(k)}$ el índice k representa el estímulo k-ésimo aplicado. A partir de esto, para el electrodo de estimulación 2, mediante el cual se estimula indirectamente, es determinada la duración media entre el inicio del estímulo y la respuesta del estímulo de acuerdo con la siguiente fórmula 1:

$$\bar{\tau} = \frac{1}{L} \sum_{k=1}^L \tau^{(k)}$$

Fórmula 1

Aquí, L es el número del estímulo aplicado mediante el electrodo de estimulación 2.

Para la estimulación, el tiempo de conducción $\bar{\tau}$ determinado de esta manera es tenido en cuenta de la siguiente forma.

Si para la estimulación directa de la población de neuronas a ser desacoplada con un retardo de tiempo t-a través del electrodo de estimulación 2 es aplicado un estímulo, entonces en la estimulación indirecta a través del electrodo de estimulación 2 el estímulo es administrado con un retardo de tiempo t- $\bar{\tau}$, donde t debe ser mayor que $\bar{\tau}$, lo que puede ser realizado según la sección 7.2.2.

La determinación de los parámetros de estimulación al comienzo de la estimulación y los mecanismos de regulación durante la estimulación son realizados teniendo en cuenta los tiempos de conducción $\bar{\tau}$ descritos anteriormente de forma completamente análoga a como se describe en las secciones 7.1 y 7.2.

8 Ejemplos y otras formas de realización del dispositivo

8.1 Ejemplos

Por ejemplo, mediante el electrodo puede ser emitido el siguiente estímulo:

1. Mediante el electrodo es aplicado un estímulo que consta de dos componentes: la señal de estimulación de retroalimentación, es decir la actividad neuronal procesada en la que la señal de estimulación está desplazada en el tiempo T/2, donde T es el período medio de las oscilaciones de la población de neuronas a ser desacoplada. A esta señal se añade la actividad neuronal procesada no retardada en el tiempo. Juntas forman el estímulo, véase la figura

2. Mediante el electrodo es aplicada una señal que consta de tres componentes: la actividad neuronal procesada y no demorada en el tiempo es elevada al cuadrado y multiplicada por una actividad neuronal demorada en el tiempo T/2 y procesada, donde T es el periodo del ritmo de la población de neuronas impulsora, véase la figura 3.

El efecto de la estimulación sobre la población a ser desacoplada se muestra en una reducción de la amplitud de la actividad neuronal medida, véanse las figuras 2a y 3a, diferenciándose el patrón de disparo de las neuronas, véanse las figuras 2b y 3b, notablemente del patrón de disparo en el estado patológico. Esta influencia de la estimulación también se refleja en el grado de sincronización de la población de neuronas a ser desacoplada, véanse las figuras 2c y 3c, lo que representa una confirmación de la desincronización que se ha producido de la población a ser desacoplada. Aquí, debido al control en función de la demanda de autorregulación de la señal de estimulación, descrito en la sección 5, la amplitud de la influencia de la estimulación resultante, es decir, la suma del acoplamiento y la estimulación, se reduce y minimiza automáticamente, véanse las figuras 2d y 3d. Además, no se produce ninguna influencia de la dinámica propia de las neuronas durante la estimulación, lo que confirma la distribución de las frecuencias propias de la población de neuronas en las figuras 2e y 3e. Como frecuencias propias se entienden las frecuencias de las neuronas en el estado sin interacción y sin estimulación. Esto confirma que se produjo un desacoplamiento óptimo y desincronización de la población de neuronas a ser desacoplada debido a la estimulación según la invención y, por tanto, la población ha vuelto a su estado funcional normal, lo que permite esperar una reducción considerable de los síntomas provocados por la enfermedad.

Se estimula a modo de ejemplo con tres mecanismos de control diferentes de la aplicación del estímulo, tal como se describe en la sección 6, con los que preferentemente, como se describe en la sección 7, es posible una estimulación controlada en función de la demanda, y que por tanto ahorra energía, y es una estimulación suave (que evita efectos secundarios):

- 5 1. Aplicación del estímulo permanente: se estimula permanentemente de preferencia con adaptación del período de estimulación. Directamente después de la aplicación de la estimulación se produce un desacoplamiento y desincronización de la población de neuronas a ser desacoplada. De esta forma se minimiza la amplitud de la actividad neuronal medida. Al mismo tiempo se produce una minimización de la
- 10 amplitud de la influencia de la estimulación resultante sobre la población a ser desacoplada debido al mecanismo de control en función de la demanda de autorregulación descrito en la sección 5. Después de desconectar la estimulación debido a la interacción patológica entre las poblaciones tras un corto período de tiempo se produce una resincronización.
- 15 2. Aplicación del estímulo repetitiva, preferiblemente con la intensidad del estímulo controlada en función de la demanda: se realiza una estimulación repetitiva. En este caso la intensidad de los estímulos se adapta a la intensidad de la sincronización de la población de neuronas: cuanto más fuerte sea el acoplamiento y/o la sincronización, más fuerte es el estímulo coordinado.
- 20 En esta variante, se puede elegir como retardo de tiempo en lugar de $T/2$ preferentemente $\tau/2$, donde T es el período del ritmo sin estimulación y τ el período del ritmo forzado por la estimulación. En otras palabras, $1/\tau$ es la frecuencia de la señal de estimulación con la que son aplicados los estímulos individuales. De este modo se fuerza al sistema al único parámetro de estimulación crítico. En lugar de determinar este de forma adecuada en el marco de una calibración costosa, es dictado por la estimulación. Además, en esta forma de la estimulación controlada en función de la demanda se aprovecha la circunstancia de que las neuronas en las áreas afectadas tienen una tendencia (patológica) a disparos y estallidos periódicos (producción rítmica de
- 25 grupos de potenciales de acción). De esta forma puede conseguirse un arrastre de la actividad neuronal de la población de neuronas a ser desacoplada con respecto a la frecuencia forzada.
- 30 3. Aplicación del estímulo controlada en función de la demanda (es decir, elección controlada en función de la demanda del instante de inicio y fin de la estimulación): Si la sincronización de la población de células nerviosas supera un valor umbral, es emitido el siguiente estímulo a través del electrodo, como se describe en la sección 6.3.

En todos los tres métodos de control descritos anteriormente a modo de ejemplo, un control en función de la demanda de autorregulación descrito en la sección 5 provoca una minimización de la entrada de energía en la población a ser desacoplada. Así se pueden adaptar preferiblemente los únicos parámetros de estimulación importantes, el período de estimulación T , y por tanto los retardos de tiempo, mediante la medición de la frecuencia de la población de células nerviosas en la población de neuronas a ser desacoplada y/o impulsora u otra población de células nerviosas estrechamente unida a ellas.

Existe la posibilidad de combinar varios electrodos de estimulación en un electrodo de estimulación a ser implantado, por ejemplo, posicionando los contactos de estimulación a diferentes distancias del extremo del electrodo. De esta forma se puede hacer que se estimule abarcando lo más posible el área a ser desacoplada.

8.2 Otras formas de realización del dispositivo

El dispositivo según la invención puede también ser utilizado para la desincronización de una población de neuronas patológicamente sincrónica. En esta forma de realización del dispositivo según la invención, una población de neuronas patológicamente sincrónica, por ejemplo la población de neuronas impulsora a ser desincronizada, es desincronizada según la invención mediante la estimulación con la señal de estimulación de retroalimentación. Las propiedades del dispositivo descritas anteriormente y los métodos de estimulación para el desacoplamiento de la población de neuronas a ser desacoplada también se aplican a esta forma de realización del dispositivo, con la modificación de que la estimulación es aplicada en la población de neuronas en ser desincronizada.

Si se desea una desincronización, esto puede conseguirse con una disposición del electrodo de estimulación 2 correspondiente a la sección 4.1. Igualmente es posible una disposición directa e indirecta de los sensores 3. Los sensores 3 se pueden disponer en este caso de manera que sea posible una detección de la actividad neuronal del área a ser desincronizada. Los detalles de esta disposición corresponden a los detalles descritos en la sección 4.2, siendo medida ahora la actividad a ser desincronizada. La actividad patológicamente sincrónica de la población de neuronas a ser desincronizada es medida y procesada, directa y/o indirectamente, según la sección 3. De esta forma es generada una señal de estimulación que sirve como base para los estímulos. Por medio de un electrodo de estimulación son aplicados los estímulos generados en el área a ser desincronizada, de manera que se realiza una estimulación directa o indirecta de la población a ser desincronizada según la sección 3 y 4.1, y la población impulsora es desincronizada según la invención y se suprimen los síntomas patológicos. También, en caso de que exista, el acoplamiento de accionamiento en la población de neuronas impulsada es desacoplado automáticamente debido a la desincronización de la población impulsora, es decir, mediante la desincronización de la población de neuronas impulsora se elimina el accionamiento patológico de la población de neuronas impulsada. Debido a la relación de la señal de estimulación con la actividad neuronal de la población de neuronas a ser desincronizada, tal

como se describe en la sección 5, la amplitud de la influencia de la estimulación resultante sobre la población a ser desincronizada, es decir en este caso la amplitud de la señal de estimulación (véase la sección 2), se minimiza automáticamente.

5 La disposición de electrodos y sensores adaptada al objetivo de la estimulación de acuerdo con la sección 4, todos los tres métodos de regulación del control de la aplicación del estímulo según la sección 6, y la calibración y adaptación de los parámetros de acuerdo con la sección 7 también pueden ser utilizados para la forma de realización descrita del dispositivo según la invención.

10 Además, el dispositivo también se puede utilizar para el desacoplamiento de una población de neuronas que es impulsada por una población de neuronas patológica no síncrona. Además, el dispositivo se puede utilizar para el desacoplamiento de una población, que es impulsada por una actividad patológica y en el caso desacoplado presenta propiamente una actividad síncrona no patológica. La disposición de los electrodos y sensores en este caso son idénticas a las disposiciones descritas en la sección 4. También la detección y el procesamiento de la actividad neuronal se realiza según la sección 3.

15 Además, el dispositivo se puede utilizar para desactivar o suprimir un acoplamiento de un área no patológica. Esto podría ser utilizado por ejemplo en la investigación de la interacción entre poblaciones de neuronas. La detección y el procesamiento de la actividad neuronal y la disposición de los electrodos y sensores se realiza aquí según las secciones 3 y 4.

20 Si, como se mencionó en la introducción, es necesaria una estimulación bilateral con el fin de desacoplar la actividad patológica, entonces se estimula preferiblemente por ambos lados con dos dispositivos individuales o con un dispositivo según la invención diseñado para este propósito, las señales pueden ser transmitidas a al menos dos electrodos de estimulación.

9 Ventajas

25 El dispositivo según la invención tiene varias ventajas en comparación con los dispositivos existentes, por ejemplo el del documento DE 103 18 071.0-33 "Dispositivo para la desincronización de la actividad cerebral neuronal":

30 1. La principal ventaja del dispositivo según la invención consiste en que un estímulo fisiológico, concretamente la señal de estimulación de retroalimentación, es decir, la actividad neuronal medida y procesada de la población de neuronas a ser desacoplada y/o desincronizada, es utilizada para la estimulación. Por lo tanto, tiene lugar el control en función de la demanda de autorregulación de las señales de estimulación descrito en la sección 5, lo que minimiza la entrada de energía en la población de neuronas a ser desacoplada o a ser desincronizada y causa pocos efectos secundarios.

35 2. Debido a las señales de estimulación de autorregulación según la sección 5, el funcionamiento del dispositivo según la invención ahorra energía, ya que debido a las señales de estimulación controladas en función de la demanda es utilizada una señal que ahorra energía para la estimulación, así como se puede esperar un ahorro de energía en los dispositivos de control según la invención necesarios para el control de la estimulación. Esto permite que se consigan intervalos más largos entre los cambios de batería necesarios y molestos para los pacientes.

40 3. Particularmente ventajosa es la forma de realización de la aplicación repetitiva o permanente con la intensidad del estímulo controlada en función de la demanda, ya que en este procedimiento no tiene que ser detectado ningún umbral. De este modo, esta forma de realización se puede realizar con algoritmos considerablemente más simples. En consecuencia, su realización del software o del hardware es considerablemente menos costosa.

45 4. En caso de estimulación permanente y repetitiva con la intensidad del estímulo controlada en función de la demanda y estimulación directa sobre la población de neuronas a ser desacoplada o a ser desincronizada no es necesaria calibración, es decir, no tiene que realizarse ninguna serie de estímulos de prueba en la que los parámetros de estimulación sean variados sistemáticamente, lo que conduce a una disminución de la duración de la calibración.

50 5. En conjunto de gran ventaja es la tolerancia general y la robustez del dispositivo según la invención en comparación con la estimación de parámetros, tales como la intensidad, el periodo de estimulación y los retardos de tiempo.

55 6. Por el uso de solo un electrodo, los gastos de operación y, por tanto el riesgo de una complicación durante la operación para los pacientes, se reducen considerablemente. Así, el dispositivo según la invención proporciona una aplicación de estímulo considerablemente suave.

60 7. Puesto que el área a ser desacoplada está localizada preferiblemente cerca de la superficie del cerebro, por ejemplo en la corteza motora, resulta un acceso esencialmente más fácil y menos arriesgado a las áreas a ser estimuladas, por ejemplo sin implantación profunda del electrodo de estimulación.

65 8. El dispositivo también se puede utilizar para el desacoplamiento de actividad no patológica y por tanto ofrece una nueva e importante posibilidad para investigar la interacción de las asociaciones neuronales en el cerebro.

La ausencia de calibración que consume tiempo y la estabilidad del efecto incluso en caso de fuertes fluctuaciones de la frecuencia - en particular en el método 1 del control de la aplicación del estímulo (estimulación permanente, véase la sección 6.1) - tiene consecuencias importantes:

5 1. Ya en la operación durante la implantación de los electrodos se puede comprobar enseguida el éxito de la estimulación. De esta forma puede encontrarse de forma notablemente mejorada el punto de destino apropiado. Para el procedimiento controlado en función de la demanda anterior se necesita una calibración que dura más de 30 minutos por electrodo. Esto no se puede realizar durante la operación y no es razonable para el paciente (no anestesiado).

10 2. Los nuevos métodos de estimulación también pueden ser utilizados en caso de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, en las que los ritmos patológicos presentan frecuencias que fluctúan fuertemente. En particular, con los nuevos métodos pueden ser desacoplados también ritmos intermitentes (es decir, que se producen brevemente). De ello se desprende que los nuevos métodos de estimulación se pueden utilizar en muchas más enfermedades, sobre todo también en casos de epilepsia.

15 Con el dispositivo según la invención con el nuevo procedimiento de estimulación pueden ser tratadas las siguientes enfermedades o síntomas por desacoplamiento de áreas del cerebro adecuadas.

20 En todas las enfermedades neurológicas y psiquiátricas en las que la sincronización neuronal patológica juega un papel relevante para la extensión de los síntomas específicos de la enfermedad, por ejemplo: enfermedad de Morbus Parkinson, temblor esencial, distonía, trastornos compulsivos, temblor en caso de esclerosis múltiple, temblor como consecuencia de una apoplejía u otra lesión del tejido, por ejemplo lesión de tejido tumoral, por ejemplo en la región del tálamo y/o de los ganglios basales, coreoatetosis y epilepsia, aunque la lista no pretende ser limitativa.

25 En el método estándar usado actualmente de la estimulación permanente de alta frecuencia, las siguientes áreas objetivo son utilizadas a modo de ejemplo: En la enfermedad de Morbus Parkinson: el núcleo subtalámico o en el caso del Morbus Parkinson con temblor dominante: el tálamo, por ejemplo el núcleo ventral intermedio del tálamo.

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

En caso de distonía y coreoatetosis: el globo pálido interno, en la epilepsia: el núcleo subtalámico, el cerebelo, regiones del núcleo talámico, por ejemplo el núcleo ventral intermedio del tálamo, o el núcleo caudado. En los trastornos compulsivos: la cápsula interna o el núcleo accumbens.

35 En el dispositivo según la invención pueden ser seleccionadas, por ejemplo, las áreas objetivo mencionadas anteriormente para las enfermedades respectivas y/o áreas acopladas a las mismas. Debido a que en el dispositivo según la invención o bien no es necesaria calibración o la calibración puede ser realizada muy rápidamente, en el marco de la implantación de electrodos resulta la posibilidad de probar áreas de destino alternativas, en las que puede suprimirse aún mejor el efecto de desacoplamiento y/ desincronización del dispositivo según la invención.

40 La invención comprende igualmente un control que controla el funcionamiento indicado del dispositivo según la invención, así como el uso del dispositivo y del control para el tratamiento de las enfermedades: Morbus Parkinson, temblor esencial, distonía, trastornos compulsivos, coreoatetosis, temblor en la esclerosis múltiple, temblor como consecuencia de una apoplejía u otra lesión, por ejemplo lesión en el tejido tumoral, por ejemplo en la zona del tálamo y/o de los ganglios basales, y epilepsia.

45 El dispositivo según la invención puede ser utilizado tanto como un implante para la terapia permanente de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas mencionadas anteriormente, como para el diagnóstico del punto objetivo durante la operación, es decir, el descubrimiento durante la operación de punto de destino óptimo para la implantación de electrodos.

50

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para desacoplar y/o desincronizar la actividad cerebral neuronal, con

- 5
- al menos un sensor (3) para la medición de al menos una señal, que reproduce la evolución temporal de la actividad de la población de neuronas a ser desacoplada y/o a ser desincronizada, así como
 - exactamente un electrodo (2),

caracterizado por

- 10
- un control (4) que está realizado de tal modo que recibe las señales de medición del sensor (3) y alimenta las señales de medición al electrodo (2) como señales de estimulación y estímulos o, en una realización alternativa, procesa las señales de medición y a continuación las alimenta al electrodo (2) como señales de estimulación y estímulos.

15 2. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado por que**

- 20
- el control (4) mide directa y/o indirectamente la evolución temporal de la actividad de la población de neuronas a ser desacoplada y/o a ser desincronizada mediante los sensores (3), en el que
 - el control (4), en particular a través de al menos uno de los sensores (3), mide la evolución temporal de la actividad de un grupo de músculos influenciado por el área a ser desacoplada y/o a ser desincronizada y/o la evolución temporal de la actividad de una población de neuronas asociada al área a ser desacoplada y/o a ser desincronizada.

25 3. Dispositivo según la reivindicación 2, **caracterizado**

- 30
- **por que** el control (4) mide la evolución temporal de la actividad permanentemente, o, en una realización alternativa, en intervalos de medición limitados en el tiempo, en el que el control (4), en caso de una medición en intervalos de medición limitados en el tiempo, controla en particular la duración y/o las distancias de los intervalos de medición limitados mediante un algoritmo determinista y/o estocástico y/o estocástico/determinista combinado, y/o
 - **por que** el control (4) almacena las señales de medición.

35 4. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado**

- 40
- **por que** el control (4) procesa las señales de medición generando señales de estimulación que están retardadas en el tiempo con respecto a las señales de medición, en el que el control (4) genera en particular señales de estimulación cuyos retardos en el tiempo corresponden a fracciones o múltiplos de las fracciones de los periodos de las señales de medición y/o en el que el control (4) genera en particular señales de estimulación con retardos de tiempo al menos parcialmente diferentes, y/o
 - **por que** el control (4) procesa las señales de medición mediante el filtrado de las señales de medición, y/o
 - **por que** el control (4) procesa las señales de medición mediante la realización para las señales de medición de un análisis de frecuencias y/o un filtrado de paso de banda y/o un análisis de ondículas y/o una transformación de Hilbert y/o un filtrado en el dominio temporal, y/o
 - **por que** el control (4) procesa las señales de medición, combinando y/o transformando las señales de medición de forma lineal y/o no lineal, en el que el control (4) en particular multiplica, divide, suma y/o resta las señales de medición entre sí o por sí mismas y/o las transforma mediante otras funciones no lineales y/o forma el valor, y/o
 - **por que** el control (4) procesa las señales de medición mediante la amplificación de las señales de medición y/o
 - **por que** el control (4) procesa las señales de medición cambiando la polaridad de las señales de medición y/o
 - **por que** el control (4) procesa las señales de medición mediante la codificación de las señales de medición en el tiempo, de modo que el control (4) en particular codifica las señales de medición como trenes de impulsos, en particular como trenes de impulsos de baja o alta frecuencia, y/o
 - **por que** el control (4) procesa las señales de medición generando señales de estimulación que son generadas con las mismas etapas de procesamiento, o por que el control (4), en una realización alternativa, genera al menos dos señales de estimulación con etapas de procesamiento diferentes y/o
 - **por que** el control (4) cambia las etapas de procesamiento y/o sus parámetros en el tiempo mediante un algoritmo determinista y/o estocástico y/o estocástico/determinista combinado, y/o
 - **por que** el control (4) limita la amplitud máxima de la señal de estimulación.

5. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que**

- el control (4) controla al electrodo (2) con estímulos, generando en particular el control (4) estímulos a partir de las señales de estimulación.

6. Dispositivo según la reivindicación 5, **caracterizado**

- **por que** el control (4) multiplica, divide, suma y/o resta las señales de estimulación entre sí y/o por sí mismas, y/o las transforma mediante otras funciones no lineales y/o forma el valor para generar estímulos, y/o
- **por que** el control (4) genera estímulos cuya entrada de carga neta es esencialmente nula, y/o
- **por que** el control (4) controla la aplicación de los estímulos en el tiempo, de modo que el control (4) aplica los estímulos en particular permanentemente o, en una realización alternativa, repetidamente, y de modo que el control (4) en caso de una aplicación repetitiva aplica en particular los estímulos en intervalos de estimulación limitados en el tiempo y asimismo el control (4) controla en particular la duración y/o las distancias de los intervalos de estimulación mediante un algoritmo determinista y/o estocástico y/o estocástico/determinista combinado.

7. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que**

- el control (4) incluye un control en función de la demanda adicional.

8. Dispositivo según la reivindicación 7, **caracterizado**

- **por que** el control (4) utiliza las señales de medición y/o las señales de estimulación para el control en función de la demanda, y/o
- **por que** el control (4) detecta una característica patológica en la señal de medición y/o de estimulación, y/o
- **por que** el control (4) utiliza la amplitud de la señal de medición y/o de estimulación para el control en función de la demanda, y/o
- **por que** el control (4) estima la amplitud de la señal de medición y/o de estimulación utilizando la propia señal y/o el valor de la señal y/o la señal filtrada por paso de banda en el rango de frecuencias específico de la enfermedad y/o el valor de la señal filtrada por paso de banda en el rango de frecuencias específico de enfermedad y/o la amplitud instantánea determinada con la transformación de Hilbert y/o el análisis de ondículas, y/o
- **por que** el control (4) en caso de detección de una característica patológica en la señal de medición y/o de estimulación aplica un estímulo, y/o
- **por que** el control (4) detecta una característica patológica al detectar la superación de un valor umbral de la amplitud de la señal de medición y/o de estimulación, y/o
- **por que** el control (4) detecta una característica patológica por la detección de la superación de un valor umbral de la amplitud de la señal de medición filtrada por paso de banda en el rango de frecuencias específico de la enfermedad y/o de la señal de estimulación, y/o
- **por que** el control (4) para la detección de una característica patológica compara la amplitud de la señal de medición y/o de estimulación con el valor umbral en una ventana de tiempo deslizante.

9. Dispositivo según una de las reivindicaciones 5 a 8, **caracterizado**

- **por que** el control (4) controla al electrodo (2) con estímulos iguales, o en una realización alternativa, con estímulos diferentes, de modo que el control (4), en caso de un control con estímulos diferentes, genera en particular estímulos diferentes que son generados a partir de diferentes señales de estimulación y/o por medio de diferentes transformaciones y/o combinaciones de las señales de estimulación y/o en el que el control (4), en caso de un control con estímulos diferentes, determina y varía en particular la secuencia y/o el tipo y/o la entrada de energía y/o los parámetros de los estímulos con un algoritmo determinista y/o estocástico y/o estocástico/determinista combinado.

10. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado**

- **por que** el control (4) modifica los parámetros de las señales de estimulación y/o los estímulos.

11. Dispositivo según la reivindicación 10, **caracterizado**

- **por que** el control (4) modifica los parámetros de las señales de estimulación y/o los estímulos adaptando el período de estimulación T al periodo instantáneo de la población de neuronas a ser desacoplada y/o a ser desincronizada, en el que el control (4) determina en particular el período instantáneo, ya sea mediante una estimación de la diferencia de tiempo de los puntos de disparo o por medio de estimadores de frecuencia, y/o
- **por que** el control (4) modifica los parámetros de las señales de estimulación y/o los estímulos adaptando el periodo de estimulación T a la frecuencia media de la población de neuronas a ser desacoplada y/o a ser desincronizada, y/o

- **por que** el control (4) modifica los parámetros de las señales de estimulación y/o los estímulos adaptando el retardo de tiempo de las señales de estimulación al período de estimulación T, y/o
- **por que** el control (4) modifica los parámetros de las señales de estimulación y/o los estímulos adaptando la intensidad del estímulo, de modo que el control (4) regula en particular la intensidad del estímulo en una escala de tiempo entre 10 y 1000 períodos de la actividad neuronal, de manera que se produce un desacoplamiento y/o desincronización suficiente, y/o en el que el control (4) en particular para regular la intensidad del estímulo varía la amplificación de las señales de medición, y/o
- **por que** el control (4) está programado de modo que la relación entre la intensidad del estímulo y la extensión de la característica patológica puede ser ajustada manualmente y/o regulada automáticamente en función del éxito de la estimulación.

12. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado**

- **por que** el control (4) incluye un control en función de la demanda manual adicional, y/o
- **por que** el control (4) dispone los intervalos de medición y estimulación de forma solapada o simultáneos o separados en el tiempo, y/o
- **por que** el control (4) estimula la población de neuronas a ser desacoplada y/o a ser desincronizada, ya sea directamente o indirectamente a través del electrodo (2), de modo que el control (4) estimula en particular una población de neuronas conectada mediante un haz de fibras nerviosas a la población de neuronas a ser desacoplada y/o a ser desincronizada, y/o estimula con el electrodo (2) un haz de fibras nerviosas conectado a la población de neuronas a ser desacoplada y/o a ser desincronizada, y/o
- **por que** el control (4) detecta diferencias en el tiempo de conducción entre la localización de estimulación del electrodo (2) y la localización de la población de neuronas estimuladas por él, y/o
- **por que** el control (4) en el cálculo de los retardos de tiempo de las señales de estimulación y/o en el procesamiento de las señales de medición calcula los tiempos de conducción respectivos, y/o
- **por que** el electrodo (2) está unido estructuralmente a al menos un sensor (3), y/o
- **por que** existe una separación galvánica entre el control (4) y los electrodos (2), y/o
- **por que** el dispositivo está conectado a medios para la visualización y el procesamiento de las señales de medición y/o estimulación, así como para la seguridad de los datos a través del emisor de telemetría (11) y del receptor de telemetría (12), y/o
- **por que** el dispositivo está conectado a un banco de datos de referencia adicional a través de un emisor de telemetría (11) y un receptor de telemetría (13).

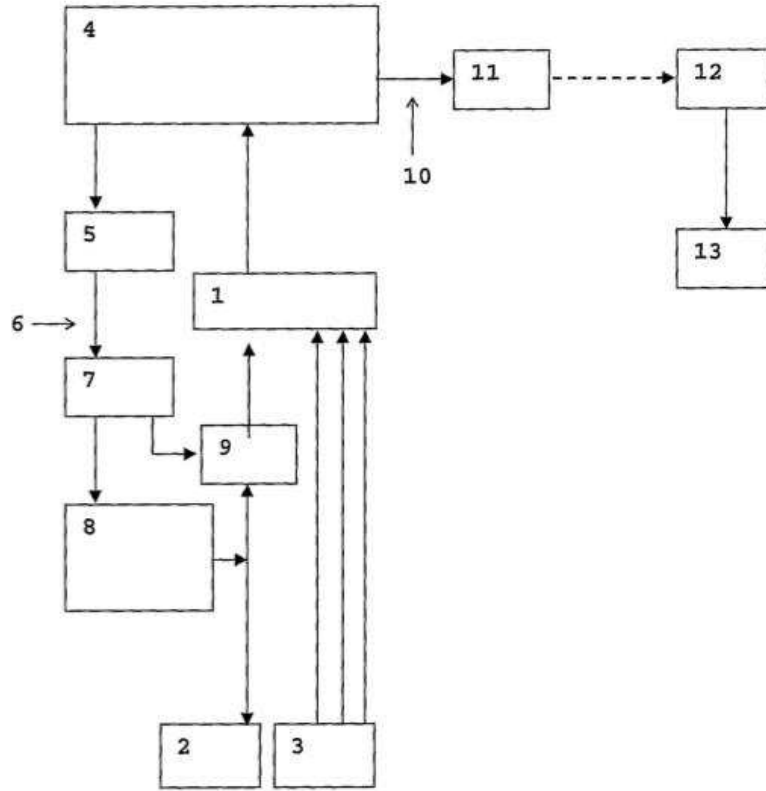


Fig. 1

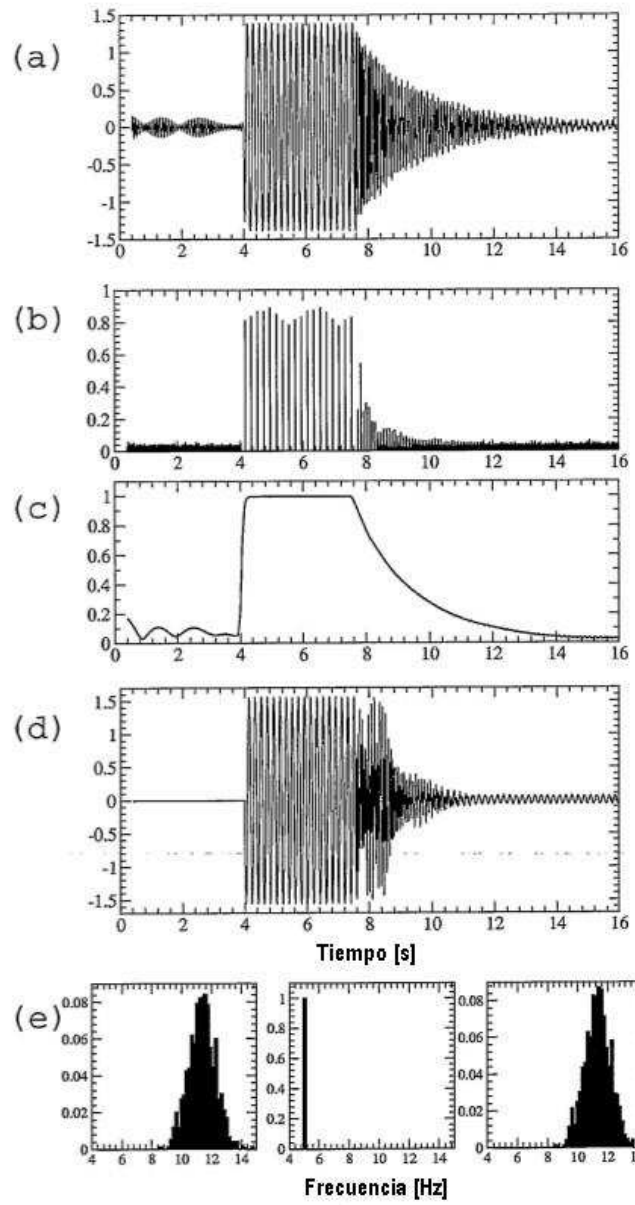


Fig. 2

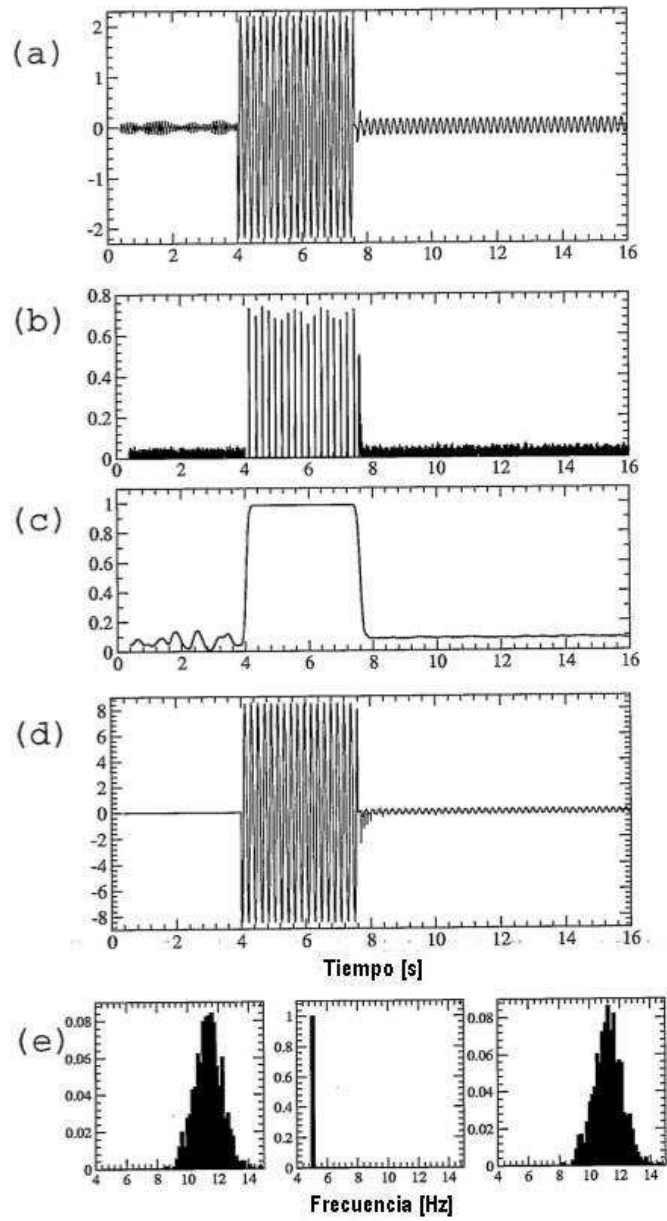


Fig. 3

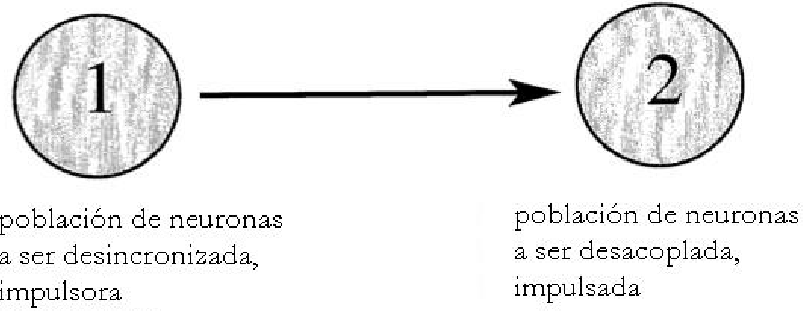


Fig. 4