

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 929**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36 (2006.01)

A61B 5/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.02.2013 PCT/EP2013/052450**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.08.2013 WO13117655**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2013 E 13704912 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2797667**

54 Título: **Dispositivo para la calibración de una estimulación cerebral desincronizadora no invasiva**

30 Prioridad:
08.02.2012 DE 102012002436

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2017

73 Titular/es:
**FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH (100.0%)
Wilhelm-Johnen-Strasse
52425 Jülich, DE**

72 Inventor/es:
TASS, PETER ALEXANDER

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 608 929 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo para la calibración de una estimulación cerebral desincronizadora no invasiva

5 La invención se refiere a un dispositivo para calibrar una estimulación cerebral desincronizadora no invasiva.

10 En pacientes con afecciones neurológicas o psiquiátricas, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, temblor esencial, tinito, distonía o trastornos obsesivos compulsivos, conjuntos de células nerviosas en áreas circunscriptas del cerebro presentan una actividad patológica, por ejemplo, de modo excesivamente sincrónico. En este caso una gran cantidad de neuronas conforma de modo sincrónico potenciales de acción, es decir, las neuronas implicadas reaccionan de modo excesivamente sincrónico. En una persona sana en cambio, las neuronas reaccionan de forma cualitativamente diferente en estas áreas cerebrales, por ejemplo, de modo no correlativo.

15 Para el tratamiento de tales afecciones se desarrollaron técnicas de estimulación, que contrarrestan de modo dirigido la actividad neural patológicamente sincrónica. En particular, la estimulación (CR) "Coordinated Reset" se caracteriza en este caso por su gran efectividad terapéutica y seguridad (compárese por ejemplo, "A model of desynchronizing deep brain stimulation with a demand-controlled coordinated reset of neural subpopulations" de P. A. Tass, publicado en Biol. Cybern. 89, 2003, páginas 81 a 88). La estimulación-CR puede realizarse con diferentes modalidades de estimulación, por ejemplo, mediante estimulación eléctrica o sensorial, por ejemplo, una estimulación acústica. Presentan perspectivas especialmente favorables los procedimientos de estimulación CR no invasivos y los dispositivos para ello, dado que producen notoriamente menos efectos secundarios y son de menor costo (y por ello son accesibles a una mayor cantidad de pacientes).

25 Es importante para la efectividad de la estimulación-CR es que los diferentes puntos en el cerebro o la médula que reciben la estimulación, estén situados en la población neuronal a ser estimulada (o bien, en el caso de estimulación-CR invasiva en el haz de fibras a estimular). En la estimulación-CR invasiva se asegura la localización óptima del electrodo implantado en el marco de la planificación quirúrgica, por medio de información anatómica detallada, por ejemplo, extraída de estudios de tomografía por resonancia magnética nuclear.

30 En cambio en los procedimientos de estimulación no invasivos la elección de los puntos de estimulación óptimos en el cerebro o la médula, que corresponden a una calibración de parámetros de estimulación, por ejemplo, las alturas de los tonos terapéuticos en la estimulación-CR acústica, o bien de una calibración de la localización de los diferentes actores no invasivos (por ejemplo, la ubicación de estimuladores vibro-táctiles en la piel en relación con la parte del cuerpo afectada) hasta ahora constituye una dificultad no solucionada aún. Las pruebas que implican mucho tiempo no garantizan la efectividad óptima de la terapia CR no invasiva, dado que por una parte no se determinan y estudian sistemáticamente todos los puntos de estimulación posibles en el cerebro, y por la otra los pacientes deben sufrir estudios prolongados que naturalmente afecta la cooperación de los pacientes y empeora los resultados de los estudios.

40 Del documento DE 102 33 960 A1 se conoce un dispositivo usual para la estimulación de neuronas con una actividad neuronal oscilatoria patológicamente sincrónica. El dispositivo comprende una unidad de estimulación no invasiva para la aplicación de estimulaciones a un paciente, por lo cual se estimulan las neuronas en el cerebro y/o la médula del paciente, una unidad de medición para registrar señales de medición, que reproducen una actividad neuronal de las neuronas estimuladas, y una unidad de control y análisis para el mando de la unidad de estimulación y para el análisis de las señales de medición. Otro dispositivo de estimulación se ha descrito en el documento de B. Lysyansky et al.: "Desynchronizing anti-resonance effect of m:n ON-OFF coordinated reset stimulation", J. Neural Eng. 8 (2011) 036019 (13pp).

50 La invención tiene como misión indicar un dispositivo que permita realizar una calibración de los parámetros de estimulación sobre una base electrofisiológica, realizada en forma automática e independiente del profesional responsable. En particular, esta calibración debe posibilitar, (i) llevar a cabo la terapia en forma efectiva, (ii) evitar efectos secundarios, (iii) conformar el estudio para el ajuste de parámetros lo más breve posible, de modo aplicable y soportable para el paciente.

55 La misión de la invención se soluciona mediante las características de la reivindicación 1. Desarrollos ulteriores ventajosos se indican en las reivindicaciones subordinadas.

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

60 Figura 1 una representación esquemática de un dispositivo para la estimulación cerebral desincronizadora no invasiva durante el funcionamiento;
 Figura 2 un diagrama de flujo para mostrar la calibración del dispositivo representado en la Figura 1;
 65 Figura 3 una representación esquemática de una secuencia de estímulos para analizar la reinicio de las fases causada por los estímulos;

Figura 4 una representación esquemática de una secuencia de estímulos de arrastre;
 Figura 5 una representación esquemática de una modulación cerebral CR con dos estímulos adyacentes según la tonotopía o bien la somatotopía;
 Figura 6 una representación esquemática de una modulación cerebral CR con cuatro estímulos;
 5 Figura 7 una representación de oscilaciones sinusoidales con diferentes frecuencias;
 Figuras 8A y 8B representaciones esquemáticas de diferentes tonos y paquetes de tonos;
 Figuras 9A y 9B representaciones esquemáticas de diferentes modulaciones cerebrales CR acústicas;
 Figura 10 una representación esquemática de un dispositivo para la estimulación cerebral desincronizante acústica;
 10 Figura 11 un diagrama de flujo para mostrar la calibración del dispositivo representado en la Figura 10;
 Figura 12 una representación esquemática de un dispositivo para la estimulación cerebral desincronizante óptica;
 Figura 13 una representación esquemática del campo visual de un paciente;
 Figura 14 una representación esquemática de unos anteojos de transmisión;
 15 Figura 15 una representación esquemática de una modulación cerebral CR visual;
 Figura 16 una representación esquemática de un dispositivo para la estimulación cerebral desincronizante transcutánea táctil, vibratoria, térmica y/o eléctrica;
 Figuras 17A y 17B representaciones esquemáticas de estímulos vibratorios;
 Figura 18 una representación esquemática de una estimulación táctil;
 20 Figuras 19A y 19B representaciones esquemáticas de estímulos térmicos;
 Figura 20 una representación esquemática de un estímulo transcutáneo eléctrico;
 Figura 21 una representación esquemática de una modulación cerebral CR transcutánea táctil, vibratoria, térmica y/o eléctrica; y
 25 Figura 22 un diagrama de flujo para mostrar la calibración del dispositivo representado en la Figura 16.

En la Figura 1 se ha representado esquemáticamente un dispositivo 1 para la calibración de los parámetros de estimulación de una estimulación cerebral desincronizante no invasiva. El dispositivo 1 se compone de una unidad de control y análisis 10, una unidad de estimulación 11 y una unidad de medición 12. Durante el funcionamiento del dispositivo 1, la unidad de control y análisis 10 además efectúa el mando de la unidad de estimulación 11. Para ello
 30 la unidad de control y análisis 10 genera señales de control 21, que son recibidas por la unidad de estimulación 11. La unidad de estimulación 11 mediante las señales de control 21 genera estímulos 22 que son transmitidos a un paciente. Los estímulos 22 pueden ser del grupo de los estímulos transcutáneos acústicos, ópticos, táctiles, vibratorios, térmicos y eléctricos. Los estímulos 22 en particular pueden ser percibidos por el paciente de modo consciente. La unidad de estimulación 11 y en particular también la unidad de control y análisis 10 son unidades no
 35 invasivas, es decir, durante el funcionamiento del dispositivo 1 se encuentran fuera del cuerpo del paciente y no son implantados quirúrgicamente en el organismo del paciente.

El efecto de estimulación logrado por los estímulos 22 es controlado con ayuda de la unidad de medición 12. La unidad de medición 12 registra una o varias de las señales de medición 23 medidas en el paciente, dado el caso las
 40 convierte en señales eléctricas 24 y las transmite a la unidad de control y análisis 10. En particular, por medio de la unidad de medición 12 puede medir la actividad neuronal en el área meta estimulada o en un área unida con el área meta, siendo la actividad neuronal de esta área suficientemente correlativa con la actividad neuronal del área meta (por ejemplo, actividad muscular). La unidad de control y análisis 10 procesa las señales 24, por ejemplo, las
 45 señales 24 pueden intensificarse y filtrarse, y analiza las señales procesadas 24. Mediante los resultados de este análisis, la unidad de control y análisis 10 direcciona en particular la unidad de estimulación 11. Para llevar a cabo sus funciones, la unidad de control y análisis 10 puede contener por ejemplo un procesador (por ejemplo, un microcontrolador).

La unidad de medición 12 contiene uno o varios sensores que permiten en particular comprobar, (i) una reinicio de fase inducida por el estímulo, de la actividad oscilatoria patológica y (ii) una reducción o bien un incremento de la
 50 amplitud de la actividad oscilatoria patológica.

Como sensores pueden usarse sensores no invasivos, por ejemplo, electrodos de electroencefalograma (EEG), sensores de magnetoencefalografía (MEG) y sensores para la medición de potenciales de campos local (LFP). La
 55 actividad neuronal también puede determinarse indirectamente mediante la medición de la actividad muscular concomitante por medio de electromiografía (EMG).

En forma alternativa los sensores pueden estar implantados en el cuerpo del paciente. Como sensores invasivos pueden usarse por ejemplo electrodos epicorticales, electrodos cerebrales profundos, electrodos cerebrales sub- o epidurales, electrodos de EEG subcutáneos y electrodos de médula sub- o epidurales. Además pueden usarse
 60 electrodos a fijarse en nervios periféricos como sensores.

Se puede haber previsto perfectamente que los distintos componentes del dispositivo 1, en particular la unidad de control y análisis 10, la unidad de estimulación 11 y/o la unidad de medición 12, estén separados entre sí en el
 65 aspecto constructivo. El dispositivo 1 por lo tanto también puede considerarse un sistema.

El dispositivo 1 puede usarse en particular para el tratamiento de afecciones neurológicas o psiquiátricas, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, temblor esencial, temblor debido a esclerosis múltiple así como otros temblores patológicos, distonía, epilepsia, depresión, trastornos de movimiento, afecciones del cerebelo, trastornos obsesivos compulsivos, síndrome de Tourette, autismo, trastornos funcionales tras un ataque cerebrovascular, espasticismo, tinito, trastornos del sueño, esquizofrenia, síndrome de intestino irritable, afecciones por adicciones, trastornos de personalidad borderline, síndrome de déficit de atención, síndrome de hiperactividad con déficit de atención, ludomanía, neurosis, bulimia, anorexia, trastornos de alimentación, síndrome de burnout, fibromialgia, migraña, cefalea en racimos, cefalea general, neuralgia, ataxia, trastornos de tic o hipertensión, así como otras afecciones que se caracterización por la sincronización neuronal patológicamente incrementada.

Las afecciones antes mencionadas pueden ser causadas por un trastorno de la comunicación bioeléctrica de grupos de neuronas que están conectados en circuitos de conmutación específicos. En este caso una población neuronal genera una actividad cerebral patológica permanente y posiblemente una conectividad patológica relacionada con ello (estructura de sistema reticular). Una gran cantidad de neuronas forman potenciales de acción en forma sincrónica, es decir, las neuronas afectadas reaccionan de manera excesivamente sincrónica. A ello se agrega que la población neuronal presenta una actividad neuronal oscilatoria, es decir, las neuronas responden en forma rítmica. En el caso de afecciones neurológicas o psiquiátricas la frecuencia media de la actividad patológica rítmica de los grupos de neuronas afectados se incluye aproximadamente en el intervalo de 1 a 30 Hz, pero también puede estar fuera de este intervalo. En cambio en personas sanas las neuronas responden cualitativamente de otro modo, por ejemplo, de modo no correlativo.

En la Figura 1 el dispositivo 1 está representado durante una estimulación-CR. En el cerebro 26 o la médula 26 del paciente al menos una población neuronal 27 presenta una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica, tal como se ha descrito antes. La unidad de estimulación 11 suministra al paciente de tal modos los estímulos 22 que los estímulos 22 según la modalidad llegan al paciente a través de los ojos, los oídos o la piel y desde allí son transmitidos por medio del sistema nervioso a la población neuronal 27 patológicamente activa en el cerebro y/o la médula 26. Los estímulos 22 se conformaron de manera tal que se desincroniza la actividad patológicamente sincrónica de la población neuronal 27. Una reducción de la tasa de coincidencia de las neuronas provocada por la estimulación puede generar una reducción de la ponderación sináptica y así una pérdida de la memoria de la tendencia de producir una actividad patológicamente sincrónica.

En la aplicación de estímulos 22 acústicos (o bien auditivos) u ópticos (o bien visuales) estos son incorporados por medio de al menos un oído o bien al menos un ojo del paciente. Los estímulos transcutáneos táctiles, vibratorios, térmicos y eléctricos 22 (es decir, estímulos del tacto, vibratorios, térmicos y eléctricos) son registrados por receptores situados en o debajo de la piel y transmitidos al sistema nervioso. Se incluyen en estos receptores por ejemplo células de Merkel, corpúsculos de Ruffini, corpúsculos de Meissner y receptores de folículos pilosos que actúan en particular como receptores para los estímulos táctiles 22. Los estímulos vibratorios 22 apuntan preponderantemente a la sensibilidad de profundidad. Los estímulos vibratorios 22 pueden ser registrados por receptores situados en la piel, los músculos, el tejido subcutáneo y/o los tendones del paciente. Como receptores para los estímulos vibratorios 22 se mencionan a modo de ejemplo los corpúsculos Vater-Pacini, que transmiten sensaciones de vibraciones y aceleraciones. Los estímulos térmicos 22 son registrados por los termorreceptores de la piel. Estos son receptores de calor (que también se denominen receptores de calor, sensores cálidos o sensores de calor) y sensores de frío (también denominados sensores de frío, receptores fríos o receptores de frío). En la piel del ser humano los sensores de frío se encuentran más superficiales, los receptores de calor se sitúan un poco más profundos. Los estímulos transcutáneos eléctricos 22 no actúan específicamente sobre solo un grupo de receptores situados en o debajo de la piel. Mediante los estímulos eléctricos transcutáneos 22 por lo tanto es posible estimular el área meta por diferentes canales.

La estimulación dirigida de diferentes áreas del cerebro o la médula es posible por la correspondencia tonotópica o somatotópica de regiones corporales a estas áreas. A modo de ejemplo, los estímulos acústicos en el oído interior son transformados en impulsos nerviosos y transmitidos a través del nervio ótico al córtex auditivo. Debido a la disposición tonotópica del córtex auditivo, en la estimulación acústica del oído interior se activa con una determinada frecuencia una determinada parte del córtex auditivo.

En la estimulación visual son representados diferentes puntos en el campo visual a través de la lente del ojo a diferentes puntos de la retina. Las diferentes partes de la retina a su vez están conectadas con diferentes neuronas en el cerebro a través de del nervio óptico. Por lo tanto, con los estímulos aplicados en diferentes puntos, pueden estimularse en cada caso diferentes neuronas.

Debido a la estructura somatotópica de las vías de transmisión nerviosa y las correspondientes zonas del cerebro además se estimulan diferentes neuronas mediante estímulos transcutáneos táctiles, vibratorios, térmicos y eléctricos que son aplicados en diferentes puntos de la piel. En estas formas de estimulación, los elementos de estimulación pueden colocarse por ejemplo en el pie, la pantorrilla y el muslo o sino en la mano, el antebrazo y el brazo del paciente, para así por estimular determinadas neuronas.

5 La unidad de estimulación 11 por lo tanto puede estimular por separado diferentes zonas del cerebro 26 o la médula 26, al transmitir los estímulos aplicados 22 por medio de vías nerviosas en diferentes áreas meta que se encuentran en el cerebro 26 y/o la médula 26. Die áreas meta pueden ser estimuladas durante la estimulación-CR con estímulos 22 eventualmente diferentes y/o desplazados temporalmente.

10 En la estimulación-CR a la población neuronal 27 que presenta una actividad oscilatoria y patológicamente sincrónica se le administran estímulos 22 que producen en la población neuronal 27 una reinicio, lo que habitualmente se denomina un reseteo, de la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas. Debido a la
 15 reinicio, la fase de las neuronas estimuladas independientemente del valor de fase actual, se ajusta a un valor de fase o próximo a un determinado valor de fase, por ejemplo, 0°, (en la práctica no es posible ajustar exactamente un determinado valor de fase, pero esto tampoco es necesario para una estimulación-CR exitosa). Con ello, la fase de la actividad neuronal de una población neuronal patológica 27 es controlada mediante una estimulación dirigida. Dado que además es posible estimular la población neuronal patológica 27 en diferentes puntos, es posible lograr
 20 una reinicio de la fase de la actividad neuronal de una población neuronal patológica 27 en los distintos puntos de estimulación en diferentes momentos. Finalmente debido a ello la población neuronal patológica 27, cuyas neuronas antes realizaban una actividad sincrónica y con la misma frecuencia y fase, son divididas en varias subpoblaciones que se representaron en forma esquemática en la Figura 1 y se identificaron con los números de referencia 28, 29, 30 y 31 (a modo de ejemplo se representaron aquí cuatro subpoblaciones). En una de las subpoblaciones 28 a 31, las neuronas tras la reinicio de la fase continúan sincrónicas y también responden con la misma frecuencia patológica, pero cada una de las subpoblaciones 28 a 31 presenta respecto de su actividad neuronal la fase que le fue impuesta por la estimulación. Esto significa que las actividades neuronales de las distintas subpoblaciones 28 a 31 después de la reinicio de sus fases continúan con el transcurso aproximadamente sinusoidal con la misma frecuencia patológica, pero diferentes fases.

25 Debido a la interacción patológica entre las neuronas el estado causado por la estimulación con como mínimo dos subpoblaciones es inestable y toda la población neuronal 27 se aproxima rápidamente a un estado de desincronización completa en el que las neuronas respondo en forma no correlativa. El estado deseado, es decir la desincronización completa, por lo tanto no está presente de inmediato después de la aplicación desfasada (o de fase desplazada) de los estímulos de reinicio de fases 22, sino que se produce por lo general en pocos períodos o incluso en menos de un período de la frecuencia patológica.

30 Una teoría para la explicación del éxito de la estimulación se basa en que la desincronización finalmente buscada recién se posibilita por la interacción patológicamente incrementada entre las neuronas. Para ello se aprovecha un proceso de auto organización que es responsable de la sincronización patológica. Este produce que después de una distribución de una población completa 27 en subpoblaciones 28 a 31 con diferentes fases continúa una desincronización. En contraposición a ello, sin la interacción patológicamente incrementada de las neuronas no se produciría ninguna desincronización.

35 Además debido a la estimulación-CR puede lograrse una nueva organización de la conectividad de la reticulación neuronal interferida, de modo que pueden lograrse efectos terapéuticos de duración prolongada. La modificación sináptica obtenida es de gran importancia para el tratamiento efectivo de afecciones neurológicas y psiquiátricas.

40 A continuación se describe la calibración que se lleva a cabo con el dispositivo 1, para así determinar los parámetros de estímulo óptimos para la estimulación-CR no invasiva. Los pasos realizados en el marco de esta calibración se resumieron en el diagrama de flujo de la Figura 2.

45 En un primer paso, la unidad de estimulación 11 genera primeros estímulos 34 y se los administra al paciente. El objeto de este paso es localizar el foco sincrónico en el cerebro o bien la médula. Los primeros estímulos 34 pueden haberse predeterminado y en particular constituyen una preselección de posibles estímulos individuales, cuya efectividad es factible en el área de la medicina en lo que respecta la estimulación-CR. A modo de ejemplo, pueden elegirse tales estímulos como primeros estímulos 34 con los que en otro paciente con el mismo cuadro patológico o similar pudo realizarse una estimulación-CR exitosa. Los primeros estímulos 34 de la elección inicial presentan en cada caso un parámetro de estímulo que se incluye en un primer intervalo de parámetros de estimulación.

50 En el caso de la estimulación acústica pueden elegirse por ejemplo tonos terapéuticos en un intervalo alrededor de la frecuencia dominante de tinito del paciente (con tinito tonal) como primeros estímulos 34. En este caso el parámetro de estímulo por lo tanto equivale a una frecuencia y el primer intervalo de parámetros de estimulación a un intervalo de frecuencia. El intervalo de tonos terapéuticos también puede estar adaptado a la extensión de la disminución de audición o bien baja de audición, es decir puede incluir estos. En pacientes con tinito no tonal (zumbidos o ruidos) un valor inicial del intervalo de tonos terapéuticos CR puede tomarse de una medición audiométrica comparativa (del intervalo de frecuencia del tinito). Pero también puede optarse en cada caso intervalos estándar de tonos terapéuticos CR para los ruidos de audición típicos en la práctica.

65 En el caso de la estimulación óptica se elige una determinada zona del campo visual como primer intervalo de

parámetros de estimulación. Mediante la aplicación primeros estímulos ópticos 34 en esta zona de campo visual se estimulan determinadas zonas del cerebro 26.

5 En el caso de la estimulación transcutánea eléctrica o bien térmica o bien vibro-táctil se elige un área de piel como primer intervalo de parámetros de estimulación que incluya la parte del cuerpo afectada (es decir, es algo más grande para que puede determinarse la extensión realmente requerida mediante la selección de los estímulos individuales óptimos) o bien las representaciones (por ejemplo, zonas de Head) de la parte del cuerpo o el órgano afectado. En el área de piel elegida se aplican los primeros estímulos 34.

10 El intervalo de inicio unidimensional de tonos o bien la zona del campo visual bidimensional o bien el área de inicio bidimensional de la piel a continuación puede cubrirse según las características de representación fisiológicas conocidas por el especialista (por ejemplo, mapa tonotópico logarítmico en una primera aproximación del córtex auditivo primario y condiciones análogas, por ejemplo, en la estimulación táctil de la piel) de manera tal con los primeros estímulos 34 que estos cubran en forma equidistante la representación cortical respectiva en una primera aproximación, es decir, los puntos meta correspondientes en el cerebro o la médula que son estimulados por los primeros estímulos 34, en una primera aproximación deben tener las mismas distancias espaciales entre sí, es decir, son equidistantes.

20 Los primeros estímulos 34 a continuación son verificados por la unidad de control y análisis 10, si pueden reiniciar (resetear) la fase de la actividad cerebral sincronizada y oscilatoria patológica. En ese caso de la preselección de primeros estímulos 34 se eligen aquellos primeros estímulos 34 que puedan reiniciar la fase de actividad cerebral sincronizada y oscilatoria patológica (o bien de la actividad muscular). El especialista tiene conocimiento de un tal reinicio de las fases.

25 El análisis del reinicio de las fases de la actividad neuronal sincronizada usualmente se realiza mediante un conjunto de primeros estímulos idénticos 34 (es decir estímulos individuales). En la Figura 3 se representó un tal conjunto de primeros estímulos 34 respecto del tiempo t . Para evitar los fenómenos de "arrastre" se debería mantener un intervalo de interestímulo ISI entre los diferentes primeros estímulos 34 de longitud randomizado y suficientemente prolongado. El intervalo de interestímulo medio debería ser suficientemente prolongado en comparación con la respuesta al estímulo propiamente dicha, para que no se produzca un solapamiento de las respuestas a los estímulos y hayan finalizado por completo cuando se administra el siguiente estímulo.

35 Una posibilidad que es usual para el especialista para analizar der reinicio de las fases, es el análisis de "reseteo de fase" como se conoce por ejemplo del artículo "Stochastic phase resetting of two coupled phase oscillators stimulated at different times" de P. A. Tass (publicado en Physical Review E 67, 2003, páginas 051902-1 a 051902-15). Para ello se determina el índice de "reseteo de fase" (compárese ecuación 8, "stimulus-locking index" para $v = 1$). La fase usada en este caso para el cálculo del reinicio de las fases se determina por ejemplo, mediante la señal determinada por filtrado de paso de banda o bien "descomposición del modo empírico" usando la transformación de Hilbert, que representa la actividad oscilatoria patológica (esta última posibilidad en comparación con el filtrado de paso de banda una determinación de modos fisiológicamente relevantes en diferentes intervalos de frecuencia que no depende de parámetros, compárese "The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and nonstationary time series analysis" de N. E. Huang et al. (publicado en Proceedings of the Royal Society of London Series A, 1998, tomo 454, páginas 903 a 995); la combinación de "empirical mode decomposition" con posterior transformación de Hilbert se denomina transformación de Hilbert-Huang, compárese "A confidence limit for the empirical mode decomposition and Hilbert spectral analysis" de N. E. Huang et al. (publicado en Proceedings of the Royal Society of London Series A, 2003, tomo 459, páginas 2317 a 2345). Se logró un reinicio de las fases cuando el índice de "reseteo de fase" excede el percentil 99 de la distribución pre-estímulo del índice de "reseteo de fase" (compárese Figura 4 en "Stochastic phase resetting of two coupled phase oscillators stimulated at different times" de P. A. Tass). En caso que desde el punto de vista médico sea deseable un efecto de reinicio de fase más pronunciado, también se puede optar por umbrales más elevados, por ejemplo, el doble o el triple del percentil 99 de la distribución previa al estímulo del índice de "reseteo de fase".

55 Como alternativa de este análisis de datos también pueden aplicarse procedimientos de análisis de datos más sencillos mediante los cuales puede lograrse en la práctica una aproximación suficientemente exacta de la detección del reinicio de las fases. Por ejemplo se puede calcular un promedio mediante el conjunto de respuestas a estímulos. En ese caso debe partirse de modo aproximativo de un reinicio de las fases, cuando el importe máximo de la respuesta al estímulo excede el percentil 99 de la distribución previa al estímulo de la respuesta mediada (o del doble o del triple) (compárese Figura 6 en "Stochastic phase resetting of two coupled phase oscillators stimulated at different times" de P. A. Tass).

60 En caso que los primeros estímulos 34 sean demasiado débiles, es decir, que tampoco se puede lograr un reinicio de las fases con mediana intensidad (según criterios fisiológicos) de los estímulos individuales, puede realizarse un reinicio suave de las fases ("soft phase reset") que el especialista conoce por ejemplo del artículo "Desynchronization of brain rhythms with soft phase-resetting techniques" de P. A. Tass (publicado en Biol. Cybern. 87, 2002, páginas 102 a 115). En ese caso la unidad de estimulación 11 aplica una secuencia periódica de estímulos

individuales 35 representada esquemáticamente en la Figura 4, estando el período T de la secuencia periódica de estímulos individuales 35 usualmente (y de manera ideal) situado próximo al período medio de la oscilación patológica. A modo de ejemplo, puede usarse un valor citado en la bibliografía para el período medio de la oscilación patológica, pudiendo existir una divergencia del valor de bibliografía de por ejemplo, hasta $\pm 5\%$, $\pm 10\%$ o $\pm 20\%$.

El principio del reinicio suave de las fases se basa en que una oscilación después de lo que se denomina "arrastre" (en el sentido de transmisión) y la finalización de la secuencia de estímulos arrastrada presenta una diferencia de fase preferencial respecto de la secuencia de estímulo arrastrada. Esto es sencillo de comprobar, si se aplica una secuencia periódica de por ejemplo, 100 estímulos individuales 35 para el arrastre, no se tiene en cuenta los primeros 10 estímulos individuales 35 para evitar posibles efectos transitorios y para la secuencia de los restantes 90 estímulos individuales 35 se calcula un índice de arrastre. Para ello se calcula índice "phase locking" (de "Detection of n:m phase locking from noisy data: application to magnetoencephalography" de P. Tass et al.; publicado en Physical Review Letters, 1998, tomo 81, Nr. 15, páginas 3291 a 3294) entre la fase de la secuencia de los estímulos individuales 35 (cuya fase aumenta linealmente en cada período en 2π) y la fase determinada por ejemplo, mediante la transformación de Hilbert de la señal obtenida mediante el filtrado de paso de banda o "empirical mode decomposition" que representa la actividad neuronal sincronizada patológica. De manera alternativa, el índice de bloqueo de fase "phase locking"- también puede determinarse mediante el cálculo del importe del valor medio circular de todas las diferencias de fases en la secuencia de los restantes 90 estímulos individuales 35. El índice de bloqueo de fase calcula como difiere la distribución de las diferencias de fase dentro de la secuencia de los restantes 90 estímulos individuales 35 de una distribución homogénea. Existe un arrastre relevante, cuando el índice de bloqueo de fase excede el percentil 99 (o lo duplica o triplica) de la distribución previa al estímulo del índice de bloqueo de fase. La línea basal previa al estímulo del índice de bloqueo de fase se calcula al usar antes de la aplicación del estímulo una secuencia sucedánea de 90 estímulos individuales para calcular para la señal patológica espontánea (es decir, no influenciada por la estimulación) un índice de bloqueo de fase (es decir, se simula un arrastre, para ver qué valores puede adoptar casualmente el índice de bloqueo de fase). Este cálculo del índice de bloqueo de fase se realiza por ejemplo en 100 intervalos previos al estímulo (en cada caso con la longitud de 90 períodos de los estímulos individuales realmente usados). Ello brinda una distribución que permite estimar el volumen de valores casualmente elevados del índice de bloqueo de fase.

En caso que tampoco de este modo sea posible un arrastre, todo el procedimiento puede iniciarse nuevamente con una nueva selección inicial de los primeros estímulos 34 (por ejemplo, otro intervalo de tonos u otra área de piel).

En tanto todos los primeros estímulos 34 (o 35) de la selección inicial (sin importar si fue determinado mediante el índice de bloqueo de fase o de reseteo de fase) hayan logrado un reinicio de las fases, la unidad de control y análisis 10 agrega a la selección inicial de primeros estímulos 34 (o 35) del primer intervalo de parámetros de estimulación, en un segundo paso segundos estímulos de un segundo intervalo de parámetros de estimulación. Los segundos estímulos son los denominados "estímulos marginales" que se sitúan fuera del primer intervalo de parámetros de estimulación (por ejemplo, tonos fuera del intervalo inicial de tonos o localizaciones fuera de la zona de campo visual o área de piel inicial). En particular, el segundo intervalo de parámetros de estimulación comprende el primer intervalo de parámetros de estimulación, es decir, el primer intervalo de parámetros de estimulación está contenido en su totalidad en el segundo intervalo de parámetros de estimulación.

También se verifica en los segundos estímulos tal como se ha descrito antes, si pueden reiniciar la fase de la actividad cerebral sincronizada y oscilatoria patológica. Si esto no fuera posible, se eligen nuevos segundos estímulos.

La elección inicial así lograda debe comprender la primera elección inicial de los primeros estímulos 34 (o 35) y además contener, según la organización tonotópica o somatotópica de la correspondiente zona cerebral, segundos estímulos más alejados. Para la selección de los estímulos individuales efectivos, es decir, los que resetean la fase, es importante evaluar los límites del intervalo de tono o bien de la zona del campo visual o bien del área de piel, para cubrir de manera más completa con los estímulos individuales el área cerebral con la sincronización neuronal patológica.

De acuerdo con una realización la determinación de los segundos estímulos solo se realiza cuando en un cuadro patológico conforme la organización tonotópica o somatotópica de la correspondiente zona cerebral afectada se puede suponer que solo un intervalo circunscripto de estímulos individuales puede ser efectivo (o bien especialmente efectivo).

Por ejemplo, en los casos enunciados a continuación debe realizarse o es necesaria una determinación de los segundos estímulos.

La estimulación-CR acústica para el tratamiento del tinito es más efectiva con estímulos individuales de una intensidad de tono que tenga la propiedad de reiniciar la fase de la actividad patológicamente sincronizada que se sitúa en un intervalo de frecuencia circunscripto del sistema auditivo central con disposición tonotópica. En este caso debería realizarse la determinación de los segundos estímulos tal como se ha descrito antes.

La estimulación-CR vibro-táctil, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos de movimiento (Parkinson, distonía), temblor patológico, trastornos funcionales después de accidente cerebrovascular, síndromes de dolor crónico (también dolor por amputación), es más efectiva con estímulos individuales aplicados en localizaciones de la piel, que pueden reiniciar la fase de la actividad patológicamente sincronizada, que se sitúa en un intervalo de frecuencia circunscrito del sistema sensoriomotriz central dispuesto somatotópicamente. Aquí debería realizarse la determinación de los segundos estímulos tal como se ha descrito antes.

En TDAH y trastornos obsesivos compulsivos el foco primario de la actividad neuronal patológicamente sincrónica no se sitúa en zonas cerebrales sensoriales primarias, por ejemplo, en el córtex auditivo o en el córtex motriz primario. Por lo tanto, la estimulación-CR no debe limitarse a una desincronización de áreas parciales especiales de las correspondientes zonas cerebrales sensoriales o motrices primarias. El efecto desincronizante de la estimulación-CR más bien es transmitido a las zonas cerebrales post-conectadas que presentan la actividad neuronal patológicamente sincrónica y desarrolla allí su efecto de desincronización. En enfermedades en las zonas cerebrales sensoriales o motrices primarias no están afectadas de manera primaria por la sincronización neuronal patológica, puede prescindirse de la determinación de los segundos estímulos. Pero en estos casos es tanto más importante, verificar la efectividad de la estimulación-CR según el cuarto paso descrito más adelante, para poder descartar por ejemplo, una distribución demasiado estrecha de los valores iniciales (que lleva a una desincronización en una zona cerebral demasiado pequeña y con ello a un efecto CR retrasado).

Las señales de medición 23 registradas por la unidad de medición 12 para llevar a cabo la calibración se analizan por ejemplo, ya sea tras un correspondiente procesamiento previo (por ejemplo, la eliminación de aparatos como aparatos de parpadeo usual para el especialista) directamente mediante señales de EEG o bien MEG o sino tras la determinación de las corrientes cerebrales en las que se basan, mediante procedimientos conocidos por el especialista para el cálculo inverso (mediante densidades de corriente distribuidas espacialmente o varios dipolos). En este último caso se analizan los tiempos de corrientes cerebrales o bien los momentos dipolares. Ello permite realizar una calibración adecuada específicamente al efecto de reinicio de fase en una o en varias zonas cerebrales especialmente relevantes (por ejemplo, el córtex auditivo primario en caso de modulación cerebral CR acústica para el tratamiento del tinito).

Si el intervalo de los primeros estímulos efectivos 34, es decir, los que reinician la fase, y eventualmente de los segundos estímulos no estuviera relacionada sino presentar "orificios" (por ejemplo, en medio del intervalo de los tonos efectivos puede no tener efecto un tono, o sea que no produzca un reinicio de las fases), se determinan mediante una cuadrícula más finas de los valores iniciales de los primeros estímulos 34 los diferentes intervalos efectivos (reincidores de fase) (por ejemplo, intervalos de tonos). Para el tratamiento luego puede determinarse tal como se ha descrito antes y se describe a continuación por separado para cada intervalo efectivo (por ejemplo, cada intervalo de tono efectivo) un grupo de los estímulos individuales efectivos para la estimulación-CR. Pero también se pueden usar secuencias de tonos CR combinados para el tratamiento.

Después de que en los dos primeros pasos antes descritos se realizó la selección de los primeros estímulos y eventualmente los segundos estímulos individuales efectivos, es decir que reinician la fase, la unidad de control y análisis 10 determina en un tercer paso aquellos estímulos individuales (denominados en adelante terceros estímulos 38) que estimulan la correspondiente zona del cerebro en lo posible de manera equidistante, para evitar que la misma subpoblación se estimule a través de varios canales, lo que podría causar una excitación de la actividad sincrónica. Ello se estima mediante el siguiente criterio funcional. Distribuidos en todo el intervalo de los primeros y eventualmente segundos estímulos efectivos, además de los primeros o segundos estímulos situados afuera (por ejemplo, los tonos más altos y más bajos que reinician la fase) se seleccionan algunos otros pocos terceros estímulos 38 del intervalo efectivo según la escala fisiológica conocida por el especialista (por ejemplo, escala tonotópica logarítmica) y según la practicidad medicinal (por ejemplo, en el posicionamiento de estimuladores vibro-táctiles o termoestimuladores). La Figura 5 ilustra esquemáticamente una estimulación-CR, que se realiza con dos terceros estímulos 38 adyacentes según la tonotopía o bien la somatotopía, correspondiendo un canal a cada uno de los dos terceros estímulos 38 empleados. En cada uno de los dos canales se aplica el tercer estímulo 38 respectivo en una secuencia periódicamente con el período T_{stim} . En el presente caso cada secuencia comprende tres terceros estímulos 38, aunque las secuencia también pueden contener otros terceros estímulos 38. Después de cada secuencia se cumple con una determinada pausa y posteriormente se repite la secuencia. Además el retraso temporal entre las secuencias de diferentes canales es $T_{stim}/2$.

El período T_{stim} se elige próximo al período medio de la oscilación patológica. A modo de ejemplo, se elige la frecuencia de estimulación $f_{stim} = 1/T_{stim}$ adecuada a la banda de frecuencia que produce la desincronización (por ejemplo, en la sincronización patológica en la banda delta una frecuencia de estimulación que se encuentra en esta o mejor aún que está incluida en la mitad inferior, o sea por ejemplo, 1,5 Hz) o se adecua -por ejemplo, antes de comenzar cada verificación (de los estímulos respectivos) prácticamente online- al pico en el espectro de potencia de la banda de frecuencia patológica. En este último caso se elige la frecuencia de estimulación f_{stim} de manera tal que este 1:1 de la frecuencia pico sea equivalente a un múltiplo n:m menor de la misma (en caso que la frecuencia de estimulación de otro modo fuera demasiado elevada, por ejemplo, sea de más de 2 Hz, siendo así demasiado

desagradable psicoacústicamente) (n , m son números enteros). Además puede usarse el valor citado en la bibliografía para el período medio de la oscilación patológica y el período T_{stim} usado para la estimulación puede diferir de este valor de bibliografía en por ejemplo, hasta $\pm 5\%$, $\pm 10\%$ o $\pm 20\%$. Típicamente la frecuencia de estimulación f_{stim} se sitúa en el intervalo de 1 a 30 Hz.

Los terceros estímulos 38 se consideran una buena elección funcional cuando combinaciones de dos terceros estímulos 38 adyacentes según la tonotopía o bien somatotopía aplicados como estimulación-CR generan que no se produzca un incremento de amplitud de la oscilación patológica (es decir, ninguna intensificación de la sincronización de la población neuronal patológicamente sincronizada que genera la señal) o incluso una leve reducción (correspondiente a una leve desincronización). Si este no fuera el caso en un par, debe ampliarse la distancia (tonotópica o bien somatotópica) entre los dos terceros estímulos 38, por ejemplo, al alejar el estímulo individual interior del estímulo individual exterior. Para los otros estímulos individuales adyacentes en cada caso, esta verificación luego debe realizarse nuevamente. El primer paso se aplica a todos los pares de estímulos individuales adyacentes tonotópica o bien somatotópicamente, hasta que se hayan encontrado los terceros estímulos 38, de los cuales en cada caso todos los pares de estímulos individuales adyacentes en forma tonotópica o bien somatotópica aplicados como estimulación-CR, no producen un incremento de amplitud de la oscilación patológica.

En un cuarto paso la unidad de control y análisis 10 verifica, si con el uso de todos los terceros estímulos 38 determinados en el tercer paso la correspondiente estimulación-CR reprime la actividad neuronal oscilatoria patológicamente sincrónica de las neuronas estimuladas y en particular tiene un efecto desincronizador. La Figura 6 muestra un ejemplo con en total cuatro terceros estímulos 38, es decir cuatro canales. En cada uno de los cuatro canales se aplica el tercer estímulo 38 respectivo en una secuencia periódica con el período T_{stim} , situándose T_{stim} también aquí próximo al período medio de la oscilación patológica o bien difiere en hasta $\pm 5\%$, $\pm 10\%$ o $\pm 20\%$ del valor citado en la bibliografía (usualmente $f_{stim} = 1/T_{stim}$ está dentro del intervalo de 1 a 30 Hz). En el presente ejemplo cada secuencia comprende tres terceros estímulos 38, aunque las secuencias también pueden contener más terceros estímulos 38. Después de cada secuencia se cumple con una determina pausa y luego se repite la secuencia. Además el retraso temporal entre las secuencias de canales adyacentes es $T_{stim}/4$, dado que existen cuatro canales. Para el caso general de N canales, el retardo temporal de canales adyacentes sería T_{stim}/N .

Una estimulación-CR como la representada en la Figura 6 con todos los terceros estímulos 38 seleccionados debería producir una reducción de la amplitud de la señal patológica lo que equivale a una desincronización inducida por CR de la población neuronal patológicamente sincronizada en la que se basa. Si este no fuera el caso, todo el procedimiento podría realizarse nuevamente con otra selección inicial de los primeros estímulos 34.

Una falla típica (de aplicación) en el manejo del dispositivo 1 es una selección inicial demasiado pequeña. Por ejemplo, si solo se elige un pequeño intervalo de tono o solo un área reducida de piel. Pero el proceso neuronal sincrónico patológico es claramente más extenso, de modo que con la selección demasiado pequeña de estímulos individuales según la sonotopía o somatotopía, solo es estimula una pequeña parte de la población neuronal afectada y por lo tanto no es posible desincronizar la población total de manera eficiente y rápida.

Los estímulos individuales empleados en el proceso de calibración precedente, deben presentar una intensidad próxima al umbral de percepción conocido por el especialista, por ejemplo, la intensidad del estímulo en la estimulación acústica puede situarse solo pocos dB (por ejemplo, 5 dB) por encima del umbral de audición. Pero también puede elegirse que los estímulos sean más intensos. Además, con el dispositivo 1 puede calibrarse la intensidad óptima del estímulo. Por supuesto siempre debería estar dentro del intervalo de intensidad agradable para el paciente; se deberían evitar intensidades de estímulo que sean potencialmente nocivos para la salud.

Tras una calibración exitosa puede llevarse a cabo la terapia mediante modulación cerebral CR. Para ello pueden usarse diferentes tipos de estimulación-CR. En una estimulación-CR "N de N" se aplican por ciclo de estimulación tal como en la Figura 6 (para $N = 4$) todos los estímulos individuales N diferentes. De manera alternativa puede aplicarse una estimulación-CR "M de N" ($M < N$), es decir, por ciclo de estimulación se seleccionan al azar y se aplican estímulos individuales M de estímulos N diferentes. De esta manera se puede modificar la impresión psicofísica de la estimulación mediante una mayor selección de estímulos individuales. Es decir, las secuencias de acústicas de la estimulación-CR de esta manera pueden sonar más complejas, de modo que se puede prevenir la posible impresión monótoma en el paciente.

Por medio del dispositivo 1 puede sustituirse la medición subjetiva usual (por ejemplo, adaptación audiométrica en la estimulación-CR acústica) o bien la verificación clínica (por ejemplo, en la estimulación vibro-táctil o la termoestimulación) por un estudio objetivo a realizarse de manera sistemática. Este último posibilita reemplazar la medición de impresiones subjetivas del paciente o bien las impresiones subjetivas del médico evaluador o bien del personal médico auxiliar por una medición sobre una base electrofisiológica de las respuestas a excitaciones del cerebro para la calibración de los parámetros de estimulación y los puntos de estimulación óptimos.

Unidades de estimulación para la generación de estímulos acústicos:

A continuación se describen realizaciones de la unidad de estimulación no invasiva 11 para la generación de estímulos acústicos 22 (los estímulos 22 comprenden los primeros, segundos y terceros estímulos). Tales unidades de estimulación también pueden consultarse en la solicitud de patente alemana N° 10 2008 015 259.5 con el título "Vorrichtung und Verfahren zur auditorischen Stimulation" que se presentó el 20 de marzo de 2008 en el Registro Alemán de Marcas y Patentes. El contenido completo de la revelación de la solicitud de patente alemana Nr. 10 2008 015 259.5 se incluye así en la revelación de la presente solicitud.

El espectro de frecuencia de los estímulos acústicos pueden estar comprendidos total o parcialmente en el intervalo audible para el humano. Preferentemente para el tratamiento de pacientes con tinito tonal (o también para el tratamiento de pacientes con tinito con zumbido) los estímulos acústicos presentan por ejemplo los cuatro tonos puros mostrados en la Figura 7 con las frecuencias f_1 , f_2 , f_3 y f_4 . Los estímulos acústicos son registrados por el paciente por medio de uno o por ambos oídos, son transformados en el oído interno en impulsos nerviosos y transmitidos a través del o de los nervios auditivos a poblaciones neuronales en el cerebro. Los estímulos acústicos se conformaron de manera tal que estimulan poblaciones neuronales en el córtex auditivo. Mediante la disposición tonotópica del córtex auditivo se activa en la estimulación acústica del oído interno con una determinada frecuencia una determinada parte del córtex auditivo. La disposición tonotópica del córtex auditivo se ha descrito por ejemplo, en los siguientes artículos: "Tonotopic organization of the human auditory cortex as detected by BOLD-fMRI" de D. Bilecen, K. Scheffler, N. Schmid, K. Tschopp y J. Seelig (publicado en Hearing Research 126, 1998, páginas 19 a 27), "Representation of lateralization and tonotopy in primary versus secondary human auditory cortex" de D. R. M. Langers, W. H. Backes y P. van Dijk (publicado en NeuroImage 34, 2007, páginas 264 a 273) y "Reorganization of auditory cortex in tinnitus" de W. Mühlnickel, T. Elbert, E. Taub y H. Flor (publicado en Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 1998, páginas 10340 a 10343).

En una estimulación-CR los estímulos acústicos se conformaron de manera tal que con ellos se estimula por ejemplo la población neuronal 27 del córtex auditivo representado esquemáticamente en la Figura 1 con una actividad oscilatoria y patológicamente sincrónica. La población neuronal 27 antes de comenzar la estimulación puede subdividirse al menos mentalmente en diferentes subpoblaciones, entre otras, en las subpoblaciones 28 a 31 ilustradas en la Figura 1. Antes de comenzar con la estimulación las neuronas de todas las subpoblaciones 28 a 31 continúan disparando en forma sincrónica y en promedio con la misma frecuencia patológica. Sobre la base de la organización tonotópica del córtex auditivo se estimulen por medio de la frecuencia f_1 la subpoblación 28, por medio de la frecuencia f_2 la subpoblación 29, por medio de la frecuencia f_3 la subpoblación 30 y por medio de la frecuencia f_4 la subpoblación 31. La estimulación con los estímulos acústicos provoca en las respectivas subpoblaciones 28 a 31 un reinicio de la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas.

Debido a la disposición tonotópica del córtex auditivo así como de la mayoría de frecuencias f_1 a f_4 , que están contenidos en los estímulos acústicos, es posible estimular en forma dirigida la población neuronal patológica 27 en los diferentes puntos 28 a 31. Ello permite reiniciar la fase de la actividad neuronal de una población neuronal patológica 27 en los diferentes puntos de estimulación 28 a 31 en diferentes momentos, al aplicar las frecuencias f_1 a f_4 en diferentes momentos. Como resultado, por ese motivo se divide la población neuronal patológica 27, cuyas neuronas anteriormente tenían una actividad sincrónica y con la misma frecuencia y fase, en las subpoblaciones 28 a 31. En cada una de las subpoblaciones 28 a 31 las neuronas continúan siendo sincrónicas y también continúan disparando en promedio con la misma frecuencia patológica, pero cada una de las subpoblaciones 28 a 31 presenta respecto de su actividad neuronal la fase que le fue impuesta por la excitación estimuladora con la correspondiente frecuencia f_1 a f_4 .

Debido a la interacción patológica entre las neuronas el estado generado por la estimulación con varias subpoblaciones 28 a 31 es inestable y toda la población neuronal 27 se aproxima rápidamente a un estado de desincronización completa en el que las neuronas disparan de modo no correlacionado.

A fin de estimular focalmente el córtex auditorio en diferentes puntos, deben administrarse tonos puros de las correspondientes frecuencias f_1 , f_2 , f_3 y f_4 . Debido a la disposición tonotópica del córtex auditivo se estimulan diferentes partes del cerebro mediante la administración simultánea de los correspondientes diferentes tonos puros f_1 a f_4 , es decir mediante la superposición de diferentes oscilaciones sinusoidales. Si los cuatro diferentes puntos 28 a 31 se estimulan por ejemplo, en diferentes momentos, se aplica las cuatro distintas frecuencias f_1 a f_4 en los momentos respectivos. A modo de ejemplo se muestra estos en la Figura 7. Aquí se aplican en forma sucesiva y pulseada con las frecuencias $f_1 = 1000$ Hz, $f_2 = 800$ Hz, $f_3 = 600$ Hz y $f_4 = 400$ Hz, lo que produce una estimulación focal sucesiva en los cuatro distintos puntos 28 a 31 del córtex auditivo. La intensidad del estímulo producido por la oscilación sinusoidal en la zona respectiva en el córtex auditivo corresponde a la amplitud de la respectiva oscilación sinusoidal.

La generación de las oscilaciones sinusoidales en forma de pulsos mostrada en la Figura 7 se ha representado a modo de ejemplo en la Figura 8A. Allí se multiplica una oscilación sinusoidal 49 con una función rectangular 50, que por ejemplo puede adoptar los valores 0 o 1. En los momentos, en los que la función rectangular 50 tiene el valor 0, está desconectado el estímulo correspondiente y durante el tiempo en el que la función rectangular 50 es igual a 1, el estímulo está conectado.

En lugar de la función rectangular 50, la oscilación sinusoidal 49 puede multiplicarse con cualquier otra función. Como resultado, esta multiplicación equivale a una modulación de amplitud de la oscilación sinusoidal 49. A los efectos de evitar ruidos de cliqueo a causa de un comienzo y final abrupto de los tonos, se puede usar en lugar de la función rectangular 50 un desarrollo más plano, por ejemplo, mediante la multiplicación de la oscilación sinusoidal 49 con una semioscilación sinusoidal de duración adecuado, por ejemplo, la duración de un estímulo.

En lugar de las oscilaciones sinusoidales antes descritas también pueden usarse señales oscilatorias con otra forma de señal, como por ejemplo, señales rectangulares, que oscilan con la correspondiente frecuencia base, para la generación de los estímulos acústicos.

En tanto en lugar de un estímulo focal ha de realizarse un estímulo menos focalizado que activa partes más grandes del córtex auditivo, se aplican mezclas de frecuencias en lugar de frecuencias individuales, por ejemplo en forma pulseada. Por medio de una mezcla de frecuencias en los límites entre una frecuencia inferior f_{abajo} y una frecuencia superior f_{arriba} se estimulan todas las partes del córtex auditivo que son estimuladas mediante las frecuencias entre f_{abajo} y f_{arriba} debido a la disposición tonotópica. Si por ejemplo, deben estimularse cuatro zonas de diferente tamaño del córtex auditivo en diferentes momentos, se aplican las cuatro correspondientes mezclas de frecuencia con los límites f_{abajo} y f_{arriba} ($j = 1, 2, 3, 4$) en los distintos momentos.

Para el tratamiento de pacientes con tinito con zumbido pueden usarse en lugar de los cuatro tonos puros con las frecuencias f_1, f_2, f_3 y f_4 paquetes de tonos con las respectivas distribuciones de frecuencia v_1, v_2, v_3 y v_4 con un ancho absoluto (en Hz) o uno relativo (es decir, normalizado en una frecuencia media o una frecuencia de potencia máxima). Los ejemplos de tales distribuciones de frecuencia v_1, v_2, v_3 y v_4 se indican en la Figura 8B.

En la representación parcial de más arriba se muestran los tonos puros f_1, f_2, f_3 y f_4 usados preponderantemente en pacientes con tinito tonal. En pacientes con tinito con zumbido también pueden usarse paquetes de tonos. Puede tratarse en este caso de una frecuencia media de distribuciones simétricas (segunda y tercera representación parcial desde arriba) o también de distribuciones asimétricas (representación parcial de más abajo). Las distribuciones pueden presentar, tal que como se representa en la Figura 8B, cantos o curvas lisas. Las fases de las frecuencias de la distribución individual v_j pueden estar randomizadas mediante el uso de diferentes procesos de ruidos, conocidos por el especialista. Las fases de las distintas frecuencias en ese caso pueden ser mutuamente no correlativas o presentar correlaciones conocidas por el especialista (por ejemplo, correlaciones de declinación exponencial con la diferencia de frecuencia). Las fases en las diferentes distribuciones de frecuencia v_1, v_2, v_3 y v_4 también pueden ser correlativas o independientes entre sí. Por ejemplo, en todas las distribuciones de frecuencia v_1, v_2, v_3 y v_4 el mismo proceso de ruido puede determinar las fases de las frecuencias individuales. Pero tanto las fases de las frecuencias individuales como también las distribuciones de frecuencia también pueden determinarse al ofrecerle al paciente una variedad de distintas distribuciones de frecuencia y de fases (por ejemplo, diferentes procesos de ruidos) y se elija la distribución de frecuencia y la distribución de fases cuyas características de sonido es la más similar al zumbido en el oído del paciente.

Por medio de los cuatro tonos puros con las frecuencias f_1 a f_4 ha de explicarse a continuación a modo de ejemplo una estimulación-CR acústica en la que mediante un reinicio temporalmente desfasado de las fases de la actividad neuronal de las subpoblaciones de una población neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica por medio de una desincronización de toda la población neuronal. Las cuatro frecuencias f_1 a f_4 deben entenderse solamente a modo de ejemplo, es decir, es posible usar otro número cualquiera de frecuencias o mezclas de frecuencias con fines de estimulación. A modo de ejemplo, puede llevarse a cabo la estimulación-CR con los paquetes de tonos mostrados en la Figura 8B con las distribuciones de frecuencia v_1 a v_4 en lugar de los cuatro tonos puros con las frecuencias f_1 a f_4 .

Un procedimiento de estimulación adecuado para los fines antes descritos se ha representado esquemáticamente en la Figura 9A. En la Figura 9A se aplicaron en las cuatro líneas superiores cuatro oscilaciones sinusoidales con las frecuencias f_1, f_2, f_3 o bien f_4 respecto del tiempo t , es decir, cada línea corresponde a uno de los canales de la Figura 6. De las oscilaciones sinusoidales representadas se forman estímulos acústicos 51. Para la generación de oscilaciones sinusoidales en forma de pulsos se multiplicaron las cuatro oscilaciones sinusoidales con funciones rectangulares. Cada pulso de oscilación sinusoidal se repite periódicamente con una frecuencia f_{stim} . La frecuencia $f_{\text{stim}} = 1/T_{\text{stim}}$ puede estar en el intervalo de 1 a 30 Hz y en particular en el intervalo de 1 a 20 Hz, pero también puede adoptar valores menores o mayores. Tales secuencias de oscilaciones sinusoidales en forma de pulsos, cuando se aplican como estímulos acústicos 51, son adecuados para reiniciar la fase neuronal de las subpoblaciones de neuronas patológicas 28 a 31 estimuladas en cada caso. El reseteo de fases no se produce necesariamente ya después de un pulso o de pocos pulsos, sino que puede ser necesario un número determinado de los pulsos de oscilación sinusoidal 51 mostrados en la Figura 9A, para producir el reinicio de la fase neuronal de las subpoblaciones 28 a 31 respectivas.

La frecuencia f_{stim} puede situarse por ejemplo en el intervalo de la frecuencia media de la actividad rítmica patológica del sistema reticular meta. En enfermedades psiquiátricas y neurológicas la frecuencia media usualmente se sitúa en

5 el intervalo de 1 a 30 Hz, pero también puede no estar comprendida en este intervalo. El tinito presenta por ejemplo, en el intervalo de frecuencia de 1,5 a 4 Hz una actividad neuronal excesivamente sincrónica. Debe tenerse en cuenta aquí que la frecuencia en la que disparan en forma sincronizada las neuronas afectadas, por lo general no es constante, sino que perfectamente puede presentar variaciones y además cada paciente evidencia diferencias individuales.

10 Para la determinación de las frecuencia f_{stim} puede determinarse por ejemplo la frecuencia de pico media de la actividad rítmica patológica del paciente mediante mediciones por EEG o MEG. Esta frecuencia de pico luego puede usarse como frecuencia de estimulación f_{stim} o incluso variarse, por ejemplo en un intervalo de $f_{stim} - 3$ Hz a $f_{stim} + 3$ Hz.

15 La duración de un pulso de oscilación sinusoidal 51, es decir el período de tiempo en el que en la presenta realización la función rectangular adopta el valor 1, puede ser por ejemplo $T_{stim}/2$. En este caso el período de tiempo durante el cual la frecuencia respectiva ayuda a la estimulación y la posterior pausa de estimulación tienen la misma duración. Pero también es posible elegir otros períodos de estimulación, por ejemplo en el intervalo de $T_{stim}/2 - T_{stim}/10$ a $T_{stim}/2 + T_{stim}/10$. Los períodos de estimulación pueden por ejemplo determinarse en forma experimental.

20 Según la realización mostrada en la Figura 9A, la administración de las distintas frecuencias f_1 a f_4 se efectúa con una retraso temporal entre las distintas frecuencias f_1 a f_4 . A modo de ejemplo, el inicio de pulsos que presentan frecuencias sucesivas y diferentes, puede estar desplazado en un tiempo t .

25 En el caso de N frecuencias que se usan para la estimulación, el retraso temporal t entre en cada caso dos pulsos sucesivos pueden estar por ejemplo en el intervalo de un N-avo del período $T_{stim} = 1/f_{stim}$. En el ejemplo de realización (N = 4) mostrado en la Figura 9A el retraso temporal t por lo tanto es $T_{stim}/4$. Es posible apartarse hasta cierto punto de la condición que el retraso temporal t entre en cada caso dos pulsos de oscilación sinusoidal sea T_{stim}/N . A modo de ejemplo se puede diferir del valor T_{stim}/N para el retraso temporal t en hasta $\pm 5\%$, $\pm 10\%$ o $\pm 20\%$. Con una divergencia tal aún se logran éxitos de la estimulación, es decir, aún pudo observarse un efecto de desincronización.

30 De los pulsos de oscilación sinusoidal periódicos 51 con las frecuencias f_1 a f_4 se forma el estímulo acústico por superposición. Los distintos pulsos de oscilación sinusoidal 51 en ese caso pueden combinarse entre sí por ejemplo en forma lineal o no lineal. Ello significa que las oscilaciones sinusoidales de las distintas frecuencias f_1 a f_4 no necesariamente deben combinarse con las mismas amplitudes para lograr el estímulo acústico. En la última línea de la Figura 9A se representó a modo de ejemplo el espectro de frecuencia del estímulo acústico en cuatro distintos momentos t_1 , t_2 , t_3 y t_4 . Los espectros de frecuencia allí mostrados, en particular la altura y la forma del pico de frecuencia, deben entenderse solamente a modo de ejemplo y pueden presentar también formas totalmente diferentes. En detalle pueden extraerse los siguientes datos de los espectros de frecuencias representados: en el momento t_1 solamente está presente la frecuencia f_1 en el estímulo acústico. En el momento t_2 lo hacen las frecuencias f_3 así como f_4 , en el momento t_3 las frecuencias f_2 a f_4 y en el momento t_4 las frecuencias f_2 así como f_3 .

35 Según una realización alternativa se usan en lugar de las frecuencias f_1 a f_4 cuatro mezclas de frecuencia con los límites f_{abajo} y f_{arriba} ($j = 1, 2, 3, 4$). En una mezcla de frecuencias j puede estar presente un número cualquiera de frecuencias en el intervalo de f_{abajo} a f_{arriba} . Otra alternativa la constituyen los paquetes de tonos mostrados en la Figura 8B con las distribuciones de frecuencia v_1 a v_4 .

40 Otras variaciones de estimulación acústica-CR se muestran en la Figura 9B. Dado que extremos envolventes con cantos filosos como los de las funciones rectangulares mostradas en las Figura 8A y 9A producen ruidos de cliqueo, en la práctica se opta por un desarrollo más plano. Un ejemplo de ello se muestra en la Figura 9B con una estimulación-CR con pulsos de oscilación sinusoidal 51 cuyo envolvente es una semionda de coseno.

45 Además se muestra en la Figura 9B una divergencia del patrón de estimulación estrictamente periódico de la Figura 9A. La secuencia en la que se aplican los estímulos 51, se ha randomizado en cada ciclo en la Figura 9B. Además se ha previsto una pausa durante la cual no se produce estimulación. Tales pausas pueden ser de una duración cualquiera y en particular ser un múltiplo de número entero de la duración del ciclo.

50 La Figura 10 ilustra esquemáticamente un dispositivo para la calibración CR de los tonos sobre la base de un EEG para el tratamiento de enfermedades neurológicas y psiquiátricas, por ejemplo, tinito, TDAH, trastornos obsesivos compulsivos. Los electrodos del EEG 52, 53, fijados de manera no invasiva que están unidos por medio de un cable, se usan como unidad de medición y miden las respuestas al estímulo en el EEG que son transmitidas por un cable a la unidad de control y análisis 54 central. Al paciente se le administran estímulos acústicos de prueba por medio de audífonos o auriculares 55. Las señales de control utilizadas para ello son generadas por la unidad de control y análisis 54 y usadas para el análisis de datos de las respuestas al estímulo en el EEG.

55 A continuación se explica la calibración ya descrita en general para la determinación del parámetro de estímulo óptimo en relación con la modulación cerebral CR acústica. Un diagrama de flujo para mostrar el desarrollo de la

calibración para la modulación cerebral CR acústica se representó en la Figura 11.

En el primer paso se generan primeros estímulos 56 usando los audífonos o auriculares 55 (o en general la unidad de estimulación) y le administran al paciente. En el caso de un tratamiento del tinito puede optarse como elección inicial de primeros estímulos 56 por ejemplo por tonos en un primer intervalo de frecuencia que rondan alrededor de la frecuencia dominante del tinito del paciente (con tinito tonal). El primer intervalo de frecuencia puede cubrirse según las características de representación fisiológica conocida por el especialista (por ejemplo, mapa tonotópico logarítmico en primera aproximación) de manera tal con los primeros estímulos 56 que estos cubren la representación cortical respectiva de manera equidistante en primer aproximación, es decir, los puntos meta respectivos en el cerebro que deben ser estimulados mediante los primeros estímulos 56, en una primera aproximación deben estar a las mismas distancias espaciales, es decir ser equidistantes.

Los primeros estímulos 56 son evaluados por la unidad de control y análisis 54 respecto de si tienen la propiedad de reiniciar la fase de la actividad cerebral sincronizada y oscilatoria patológica. Para ello de la preselección de primeros estímulos 56 se seleccionan aquellos primeros estímulos 56 que presentan la propiedad de reiniciar la fase de la actividad cerebral sincronizada y oscilatoria patológica. La Figura 11 muestra a modo de ejemplo los primeros estímulos 56 elegidos para ello en el paso 2. Los primeros estímulos 56 no efectivos, es decir, los que no producen el reinicio de fase y por lo tanto son desechados, se representaron con línea discontinua en el paso 2.

En tanto todos los primeros estímulos 56 de la selección inicial, es decir todos los primeros estímulos 56 mostrados en el paso 1 de la Figura 11, tienen la propiedad de reiniciar la fase de la actividad cerebral sincronizada y oscilatoria patológica, a estos primeros estímulos 56 se le agregan además segundos estímulos ("estímulos marginales") (no representados en la Figura 11). Los segundos estímulos son tonos que se sitúan fuera del primer intervalo de frecuencias. Los segundos estímulos se encuentran dentro del segundo intervalo de frecuencias que comprende el primer intervalo de frecuencia. También de los segundos estímulos se eligen aquellos estímulos que pueden reiniciar la fase de la actividad cerebral sincronizada y oscilatoria patológica.

Después de que en el segundo paso se han seleccionado los tonos efectivos, es decir, los tonos que producen el reinicio de fase, la unidad de control y análisis 54 determina en el tercer paso aquellos terceros estímulos 58 que estimulan en lo posible en forma equidistante la correspondiente zona del cerebro. Para ello se procede de la siguiente manera. Para el caso que en el segundo no se eligieron segundos estímulos, también se eligen distribuidos en todo el intervalo de frecuencia efectivo, además de los primeros estímulos 56 situados afuera (es decir los tonos más altos y los más bajos que producen el reinicio) según una escala fisiológica conocida por el especialista (por ejemplo, una tonotópica logarítmica) algunos otros pocos estímulos cuya frecuencia se sitúa entre los dos primeros estímulos efectivos 56 situados afuera. Estos estímulos conforman los terceros estímulos 58. En la Figura 10 se representaron a modo de ejemplo cuatro terceros estímulos 58.1, 58.2, 58.3 y 58.4. Preferentemente, los puntos meta de los terceros estímulos 58.1 a 58.4 en el cerebro o la médula del paciente son aproximadamente equidistantes. El número de terceros estímulos 58.1 a 58.4 usualmente es menor que el número de primeros estímulos 56 seleccionados en el primer paso.

En tanto en el segundo paso se eligieron segundos estímulos, los segundos estímulos que se sitúan afuera en el (segundo) intervalo de frecuencia efectivo se eligen como "estímulos marginales" de los terceros estímulos 58 (correspondiente a los estímulos 58.1 y 58.4 de la Figura 11). Entre estos segundos estímulos exteriores se distribuyen además terceros estímulos (correspondiente a los estímulos 58.2 y 58.3 de la Figura 11). También aquí el número de terceros estímulos preferentemente es menor que el número de los primeros y segundos estímulos efectivos.

Con los terceros estímulos 58.1 a 58.4 se realiza en cada caso de a pares una estimulación-CR, tal como se muestra en la Figura 9A (en este caso con solo dos canales). En primer lugar se verifica el par de estímulos 58.1/58.2. En tanto de esta prueba resulta un incremento de amplitud de la oscilación patológica (es decir, una intensificación de la sincronización de la población neuronal patológicamente sincronizada que genera la señal), el estímulo 58.2 se desplaza hacia las frecuencias más elevadas hasta tanto la estimulación-CR con el par de estímulos 58.1/58.2 ya no muestra un incremento de amplitud de la oscilación patológica. A continuación se verifica el par de estímulos 58.2/58.3 de la misma manera. En caso necesario, se desplaza aquí el estímulo 58.3 hacia frecuencias más elevadas hasta que en la estimulación-CR ya no se incrementa la amplitud de la oscilación patológica. Después se verifica de la misma manera el par de estímulos 58.3/58.4. En ese caso puede suceder que el estímulo más externo 58.4 quede fuera del segundo intervalo de frecuencia. En ese caso eventualmente puede desecharse el estímulo 58.4 u otro estímulo, por ejemplo, el estímulo 58.3. En este último caso, la verificación se realizaría nuevamente con el par de estímulos 58.2/58.4.

En el cuarto paso la unidad de control y análisis 54 verifica si la estimulación-CR mediante la aplicación de todos los terceros estímulos 58.1 a 58.4 determinados en el tercer paso, reprime la actividad neuronal oscilatoria patológicamente sincrónica de las neuronas estimuladas y en particular tiene un efecto de desincronización. Para ello se realiza una estimulación-CR, tal como se muestra en la Figura 9A. Un tal estimulación-CR con todos los terceros estímulos 58.1 a 58.4 seleccionados debería producir una reducción de la amplitud de la señal patológica lo

que equivale a una desincronización inducida por CR de la población neuronal patológicamente sincronizada objeto del procedimiento.

Unidades de estimulación para la generación de estímulos ópticos

5 A continuación se describen realizaciones de la unidad de estimulación no invasiva 11 para la generación de estímulos ópticos 22. Tales unidades de estimulación pueden consultarse también de la solicitud de patente alemana Nº 10 2008 012 669.1 con el título "Vorrichtung und Verfahren zur visuellen Stimulation" que fue presentada el 5 de marzo de 2008 en el Registro Alemán de Marcas y Patentes. El contenido completo de la revelación de la solicitud de patente alemana Nr. 10 2008 012 669.1 se incluye así en la revelación de la presente solicitud.

10 En la Figura 12 se ilustra esquemáticamente una unidad de control y análisis 60 y una unidad de estimulación 61 (la unidad de medición no se representó en la Figura 12) direccionada por la unidad de control y análisis 60. La unidad de estimulación 61 comprende una pluralidad de elementos de estimulación para la generación de estímulos ópticos. En el presente ejemplo de realización la unidad de estimulación 61 presenta dos elementos de estimulación 62 y 63 que son direccionados por la unidad de control y análisis 60. En la Figura 12 además se representó un ojo 64 de un paciente.

15 Durante el funcionamiento de la unidad de estimulación 61 los elementos de estimulación 62 y 63 generan estímulos ópticos 65 o bien 66, que son registrados por el paciente a través de uno o de ambos ojos 64 y son transmitidos por medio de los nervios ópticos a las poblaciones neuronales en el cerebro.

20 Los estímulos ópticos 65, 66 pueden basarse en una variación de la intensidad lumínica o bien de claridad (o bien variación de la intensidad o la potencia de luz), por ejemplo pueden aplicarse como pulsos o como secuencias de pulsos von intensidad de luz o bien claridad variada. Los estímulos ópticos 65, 66 según la realización de la unidad de estimulación 61 pueden administrarse como modulación de la intensidad lumínica de estímulos ópticos naturales, por ejemplo, mediante unos anteojos de transmisión homogéneos o segmentados, como estímulo óptico modulado que se presenta adicionalmente a un estímulo óptico natural, por ejemplo, mediante unos anteojos lumínicos parcialmente transparente o como estímulo óptico de claridad artificial, por ejemplo, mediante unos anteojos lumínicos transparentes. En caso que el paciente registre los estímulos ópticos 65, 66 por medio de ambos ojos 64, los estímulos ópticos respectivos 65, 66 de ambos ojos 64 pueden correlacionarse o bien coordinarse.

25 Los estímulos ópticos 65, 66 generados por los elementos de estimulación 62, 63 pueden haberse conformado de manera tal que estos, cuando son registrados por la retina y transmitidos a través del nervio óptico a una población neuronal con una actividad oscilatoria y patológicamente sincrónica, producen en la población neuronal un reinicio de la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas.

30 En la Figura 13 se representó esquemáticamente el campo visual 70 de un paciente. Se denomina campo visual el espacio que puede abarcarse con un ojo sin realizar movimientos con el ojo. En la Figura 13 a los fines de simplificar se representó el campo visual 70 en forma circular. Típicamente el campo visual presenta una forma más bien combada ovalada. El tamaño y forma exacta del campo visual está sometida a variaciones individuales y además depende de la edad.

35 Los puntos en el campo visual 70 pueden describirse por ejemplo con ayuda de sus coordenadas polares. En la Figura 13 se representaron a modo de ejemplo las posiciones espaciales de los elementos de estimulación 62 y 63 en el campo visual 70. A los fines explicativos se identificó en cada caso un punto angular de los elementos de estimulación 62 y 63 con un vector 71 o bien 72. Los vectores 71 y 72 pueden describirse en el sistema de coordenadas polares mediante su importe y el ángulo φ_{71} o bien φ_{72} , que encierran con el eje x.

40 Diferentes puntos en el campo visual 70 son representados mediante la lente del ojo en diferentes puntos de la retina. Los diferentes puntos de la retina a su vez están conectados a su vez por medio del nervio óptico con diferentes neuronas en el cerebro. Ello significa que con los elementos de estimulación 62 y 63 dispuestos en los diferentes puntos espaciales pueden estimularse en cada caso diferentes neuronas. Por lo tanto, los elementos de estimulación 62 y 63 así como eventualmente otros elementos de estimulación pueden estar dispuestos espacialmente de manera tal en el campo visual 70 del paciente, que los estímulos ópticos registrados por la retina son transmitidos a diferentes áreas meta en el cerebro. Por lo tanto se pueden estimular en forma dirigida diferentes subpoblaciones de una población neuronal afectada con los elementos de estimulación 62 y 63, y puede efectuarse un reinicio temporalmente desfasado de las fases de estas subpoblaciones.

45 La correspondencia de las áreas del campo visual con las respectivas zonas del cerebro se ha descrito por ejemplo en el artículo "Visual Field Maps in Human Cortex" de B. A. Wandell, S. O. Dumoulin y A. A. Brewer, publicado en Neuron 56, octubre 2007, páginas 366 a 383.

50 En la Figura 14 se representó esquemáticamente una realización de la unidad de estimulación 61 como anteojos de transmisión 75 con cristales de transmisión segmentados. Los cristales de transmisión están subdivididos en cada caso en diferentes segmentos, cuya transmisión puede comandarse por separado. La segmentación puede ser por

55

ejemplo radial y/o circular (ambos se muestran en la Figura 14). Los anteojos de transmisión 75 mostrados en la Figura 14 se debe entender solamente a modo de ejemplo. La cantidad de segmentos así como las formas geométricas de los distintos segmentos pueden elegirse de otro modo.

5 Los segmentos de los anteojos de transmisión 75 corresponden a los elementos de estimulación mostrados en la Figura 12. En la Figura 14 se identificaron a modo de ejemplo cuatro de los segmentos con los números de referencia 76, 77, 78 y 79.

10 Por medio de los segmentos 76 a 79 debe explicarse a continuación a modo de ejemplo, de qué manera mediante una neuromodulación CR, es decir mediante un reinicio temporalmente desfasado de las fases de subpoblaciones de una población neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica, puede lograrse una desincronización de toda la población neuronal. Los segmentos 76 a 79 se eligieron de manera tal que los estímulos ópticos generados por ellos en cada caso preferentemente son captados por una determinada de la retina del paciente, desde donde los estímulos son transmitidos a determinadas zonas del cerebro, de modo que se posibilite la escisión antes descrita de una población neuronal patológica en subpoblaciones (compárese por ejemplo, población neuronal 27 con subpoblaciones 28 a 31 en la Figura 1). Para que se formen subpoblaciones con diferentes fases, los estímulos ópticos pueden ser generados por los segmentos 76 a 79 por ejemplo de manera temporalmente desfasada. A un mismo nivel que la generación temporalmente desfasada de los estímulos se ubica una generación de fase desfasada de los estímulos, de lo que resulta también un reinicio temporalmente desfasado de las fases de las diferentes subpoblaciones.

20 Un procedimiento de estimulación adecuado para los fines antes descritos que por ejemplo puede realizarse con los anteojos de transmisión 75, se representó esquemáticamente en la Figura 15. En la Figura 15 se representaron uno debajo del otro los estímulos ópticos 80 aplicados mediante los segmentos 76 a 79 respecto del tiempo t (los segmentos 76 a 79 corresponden a los cuatro canales de la Figura 6). En la realización mostrada en la Figura 15 se parte de la base que los segmentos 76 a 79 de los anteojos de transmisión 75 generan estímulos ópticos 80, es decir, solo la transmisión de estos segmentos es modulada por la unidad de control y análisis 60. Por supuesto, ello solo debe entenderse a modo de ejemplo. En conformaciones alternativas, en lugar de los segmentos 76 a 79 pueden usarse otros segmentos para generar los estímulos ópticos. Es posible, usar tal como en la Figura 15 solo una selección de los segmentos de los anteojos de transmisión 75 para la estimulación o también todos los segmentos.

25 En el procedimiento representado en la Figura 15, cada uno de los segmentos 76 a 79 aplica periódicamente el estímulo óptico 80. Por cada segmento 76 a 79 se aplica tres veces el estímulo 80 en el presente ejemplo. De manera alternativa, el estímulo 145 por cada secuencia por ejemplo también podría repetirse una o veinte veces. La frecuencia $f_{stim} = 1/T_{stim}$, con la cual se repiten los estímulos 80 por cada segmento 76 a 79, puede situarse en el intervalo de 1 a 30 Hz y en particular en el intervalo de 1 a 20 Hz, pero también puede adoptar valores menores o mayores. Tales secuencias de estímulos ópticos son adecuadas, para reiniciar la fase neuronal de una subpoblación patológica afectada de neuronas. La frecuencia f_{stim} puede por ejemplo estar en el intervalo de la frecuencia media de la actividad rítmica patológica del sistema reticular meta, tal como se explicó antes.

35 La estructura de un estímulo óptico individual 80 debe explicarse a continuación por medio del primer estímulo generado 80 por el segmento 76. Aquí se direcciona en el momento t_1 el segmento 76 de la unidad de control y análisis 60 de manera tal que se reduce la transmisión, es decir, la transparencia de la luz del segmento 76. En el momento t_2 la unidad de control y análisis 60 conmuta la transmisión del segmento 76 al valor máximo. Dicho de otro modo esto significa que el segmento 76 se torna menos transparente, cuando se realiza la estimulación. Por lo tanto, el paciente percibe una menor claridad de la luz del entorno en el intervalo del segmento 76 durante la estimulación.

40 Los pulsos individuales 80 preferentemente no presentan una forma rectangular, sino flancos menos filosos. Pero también pueden usarse -por ejemplo, según la enfermedad subyacente del paciente así como la naturaleza psicofísica individual, por ejemplo, sensibilidad al cegado- estímulos conformados de otro modo, por ejemplo, estímulos ópticos sinusoidales.

45 De manera alternativa también es posible aumentar la transmisión del segmento 76 en el momento t_1 y conmutar al mínimo en el momento t_2 , de modo que el segmento 76 se torna más transparente durante la estimulación.

50 Básicamente es factible elegir como transmisión máxima 100 %, es decir, en este caso la luz del entorno no es atenuada para nada por el segmento respectivo. Pero con frecuencia no puede lograrse una transmisión elevada debido a las limitaciones técnicas, de modo que se eligen valores de transmisión más bajos para la transmisión máxima en el intervalo de 60 % a 100 %. La transmisión mínima puede adoptar un valor en el intervalo de 0 % a 30 %. Pero también pueden lograrse éxitos de estimulación con valores de transmisión que se sitúan fuera de los intervalos indicados.

55 La duración de un estímulo óptico 80, es decir, el periodo de tiempo entre los momentos t_1 y t_2 , puede ser por ejemplo $T_{stim}/2$. En este caso, el periodo de tiempo durante el cual se realiza la estimulación y la siguientes pausa de

estimulación tienen la misma duración (en caso que solo se realice la estimulación a través de dos segmentos de antejo). Pero también es posible elegir otros períodos de estimulación, por ejemplo en el intervalo de $T_{stim}/2 - T_{stim}/10$ a $T_{stim}/2 + T_{stim}/10$. Los períodos de estimulación pueden por ejemplo determinarse en forma experimental.

5 Según la realización mostrada en la Figura 15, la administración de los estímulos ópticos 80 a través de los distintos segmentos 76 a 79 de los anteojos de transmisión 11 se realiza con un retraso temporal entre los distintos segmentos 76 a 79. A modo de ejemplo, el inicio de estímulos 80 aplicados por segmentos diferentes y sucesivos 76 a 79 puede estar desfasado en un tiempo t .

10 En el caso de N elementos de estimulación o bien segmentos que se usan para la estimulación, el retraso temporal t entre en cada caso dos estímulos 80 pueden estar por ejemplo en el intervalo de un N -avo del período $T_{stim} = 1/f_{stim}$. En el ejemplo de realización ($N = 4$) mostrado en la Figura 15 el retraso temporal t por lo tanto es $T_{stim}/4$. Es posible apartarse hasta cierto punto de la condición que el retraso temporal t entre en cada caso dos estímulos 80 sea T_{stim}/N . A modo de ejemplo se puede diferir del valor T_{stim}/N para el retraso temporal t en hasta $\pm 5\%$, $\pm 10\%$ o $\pm 20\%$. Con una divergencia tal aún se logran éxitos de la estimulación, es decir, aún pudo observarse un efecto de desincronización.

15 Para la determinación de los parámetros de estímulo óptimos para una modulación cerebral CR óptica se puede llevar a cabo el procedimiento de calibración ya explicado precedentemente.

20 En el primer paso del procedimiento de calibración se generan primeros estímulos ópticos mediante los anteojos de transmisión 75 u otra unidad de estimulación óptica, que se incluyen en un primer intervalo de campo visual. El primer intervalo de campo visual debe cubrirse según las características de representación fisiológica conocidas por el especialista de manera tal con los primeros estímulos que los correspondientes puntos meta en el cerebro que son estimulados por los primeros estímulos ópticos, presentan en una primera aproximación las mismas distancias espaciales entre sí, es decir, que son equidistantes.

25 Los primeros estímulos a continuación son evaluados por la unidad de control y análisis 60 respecto de si tienen la propiedad de reiniciar la fase de la actividad cerebral sincronizada y oscilatoria patológica. Para ello, en el segundo paso de la preselección de primeros estímulos se seleccionan aquellos primeros estímulos que presentan la propiedad de reiniciar la fase de la actividad cerebral sincronizada y oscilatoria patológica.

30 En tanto todos los primeros estímulos de la selección inicial tienen la propiedad de reiniciar la fase de la actividad cerebral sincronizada y oscilatoria patológica, a estos primeros estímulos se le agregan además segundos estímulos ("estímulos marginales"). Los segundos estímulos se sitúan fuera del primer intervalo de campo de visión, pero dentro del segundo intervalo de campo de visión que comprende el primer intervalo de campo de visión. También de los segundos estímulos se eligen aquellos estímulos que pueden reiniciar la fase de la actividad cerebral sincronizada y oscilatoria patológica.

35 Después de que en el segundo paso se han seleccionado los estímulos efectivos, es decir, los estímulos que producen el reinicio de fase, la unidad de control y análisis 60 determina en el tercer paso aquellos terceros estímulos que estimulan en lo posible en forma equidistante la correspondiente zona del cerebro con la mirada hacia el frente. Para el caso que en el segundo paso no se eligieron segundos estímulos, también se eligen distribuidos en todo el intervalo de campo de visión efectivo, además de los primeros estímulos situados afuera según una escala fisiológica conocida por el especialista (por ejemplo, una representación logarítmica compleja de la retina en el córtex) algunos otros pocos estímulos cuya frecuencia se sitúa entre los dos primeros estímulos en el campo de visión efectivo situados afuera. Estos estímulos conforman los terceros estímulos. Preferentemente, los puntos meta de los terceros estímulos en el cerebro o la médula del paciente son aproximadamente equidistantes.

40 En tanto en el segundo paso se eligieron segundos estímulos, los segundos estímulos que se sitúan afuera en el (segundo) intervalo de campo de visión efectivo se eligen como "estímulos marginales" de los terceros estímulos. Entre estos segundos estímulos exteriores se distribuyen además terceros estímulos

45 Con los terceros estímulos se realiza en cada caso de a pares una estimulación-CR, tal como se muestra en la Figura 15 (en este caso con solo dos segmentos de los anteojos de transmisión 75). En tanto de esta prueba resulta un incremento de amplitud de la oscilación patológica, se varía la distancia de los dos terceros estímulos (mediante el uso de otros segmentos de los anteojos de transmisión 75) hasta que la estimulación-CR con el par de estímulos ya no muestra un incremento de amplitud de la oscilación patológica. Esta prueba se realiza con todos los terceros estímulos adyacentes.

50 En el cuarto paso la unidad de control y análisis 60 verifica si la estimulación-CR mediante la aplicación de todos los terceros estímulos determinados en el tercer paso, reprime la actividad neuronal oscilatoria patológicamente sincrónica de las neuronas estimuladas y en particular tiene un efecto de desincronización. Para ello se realiza una estimulación-CR, tal como se muestra en la Figura 15. Un tal estimulación-CR con todos los terceros estímulos seleccionados debería producir una reducción de la amplitud de la señal patológica lo que equivale a una

desincronización inducida por CR de la población neuronal patológicamente sincronizada objeto del procedimiento.

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

A continuación se describen realizaciones de la unidad de estimulación no invasiva 11 para la generación de estímulos transcutáneos táctiles, vibratorios, térmicos y/o eléctricos 22. Tales unidades de estimulación también pueden consultarse en la solicitud de patente alemana N° 10 2010 000 390.5 con el título "Vorrichtung und Verfahren für die Behandlung eines Patienten mit Vibrations-, Tast- y/o Thermoreizen" que se presentó el 11 de febrero de 2010 en el Registro Alemán de Marcas y Patentes. El contenido completo de la revelación de la solicitud de patente alemana Nr. 10 2010 000 390.5 se incluye así en la revelación de la presente solicitud.

En la Figura 16 se ilustra esquemáticamente una unidad de control y análisis 110 y una unidad de estimulación 111 direccionada por la unidad de control y análisis 110 (la unidad de medición no se representó en la Figura 16). La unidad de estimulación 111 incluye una pluralidad de elementos de estimulación para la generación de estímulos táctiles, vibratorios, térmicos y/o eléctricos. En el presente ejemplo de realización, la unidad de estimulación 111 presenta cuatro elementos de estimulación 112, 113, 114 y 115 que son direccionado por la unidad de control y análisis 110. La realización ilustrada en la Figura 16 debe entenderse solamente a modo de ejemplo. Como alternativa de esta conformación la unidad de estimulación 111 pueden contener una cantidad cualquiera de elementos de estimulación.

Los elementos de estimulación 112 a 115 se conformaron de modo tal que pueden ser colocados sobre la piel del paciente. Según la patología de las partes del cuerpo afectadas, se fijan los elementos de estimulación 112 a 115 en una disposición adecuada sobre la piel del paciente, por ejemplo en el brazo, la pierna, en la mano y/o en el pie del paciente. Los estímulos transcutáneos táctiles, vibratorios, térmicos y eléctricos pueden administrarse según el cuadro patológico ya sea en forma individual o en combinación sobre la piel.

La pluralidad de elementos de estimulación 112 a 115 hace posible estimular diferentes áreas receptoras de la piel por medio de los distintos elementos de estimulación 112 a 115 en forma temporal y espacial. Los elementos de estimulación 112 a 115 pueden estar dispuestos de manera tal sobre la piel del paciente que los estímulos aplicados sobre el tejido dérmico son transmitidos por vías nerviosas a diferentes áreas meta que por ejemplo se encuentran en el cerebro y/o la médula. Por lo tanto es posible estimular diferentes áreas meta en el cerebro y/o la médula durante el mismo período de estimulación con estímulos diferentes y/o temporalmente desfasados.

Distintas conformaciones de estímulos vibratorios individuales 120 se ilustraron en la Figura 17A y 17B. Allí se representó la desviación 1 de un elemento de estimulación contra el tiempo t. En la Figura 17A se desvía el elemento de estimulación en el tiempo t_1 de su posición de reposo y se presiona dentro de la piel del paciente. La posición de la superficie de la piel se representó mediante una línea discontinua 121. Después de que el elemento de estimulación está en contacto con la piel, se aplica un estímulo vibratorio periódico con una frecuencia $f_{vib} = 1/T_{vib}$ en el intervalo de 5 a 300 Hz (T_{vib} = duración del período del estímulo vibratorio). Con una frecuencia f_{vib} de 300 Hz el elemento de estimulación puede ejercer una fuerza de alrededor de 2 N. La duración D_{stim} del estímulo vibratorio 120 puede estar en el intervalo de 10 a 500 ms.

En el momento t_2 el elemento de estimulación se lleva nuevamente a su posición de reposo en el que ya no tiene contacto con la piel. Tal como se muestra en la Figura 17A, el estímulo vibratorio 120 puede ser un estímulo rectangular o sinusoidal, pero también puede tener otras formas. La desviación l_1 mostrada en la Figura 17A para presionar el elemento de estimulación en la piel puede estar en el intervalo de 0, 5 a 3 mm. La desviación l_2 del elemento de estimulación durante la vibración puede oscilar entre 0,1 y 0,5 mm.

De manera alternativa se puede haber previsto que el elemento de estimulación siempre esté en contacto con la piel del paciente y solo se aplique un estímulo puramente vibratorio durante el período de estimulación D_{stim} .

Otra variante del estímulo vibratorio 120 se representó en la Figura 17B. A diferencia de la realización mostrada en la Figura 17A, el elemento de estimulación ya se retira durante el período de estimulación D_{stim} , de modo que las vibraciones a mayor tiempo transcurrido presionan menos en la piel y finalmente el elemento de estimulación se separa por completo de la piel. A modo de ejemplo, el retiro del elemento de estimulación puede realizarse a lo largo de una curva 122, por ejemplo exponencial, lineal o no lineal que están solapadas a las vibraciones f_{vib} del elemento de estimulación. En el ejemplo mostrado en la Figura 17B, el flanco en declive de cada pulso llega hasta abajo a la curva 122. El pulso siguiente presenta una altura fija predeterminada l_2 , es decir, el flanco en ascenso de cada pulso tiene la altura l_2 .

Una realización de un estímulo táctil 130 se muestra en la Figura 18. El elemento de estimulación se presiona en el momento t_1 en la piel del paciente, permanece allí durante el período de estimulación D_{stim} y es retirado nuevamente en el momento t_2 . En el caso de un estímulo táctil 130 el período de estimulación D_{stim} está en el intervalo de 10 a 500 ms.

Los elementos de estimulación para la generación de estímulos táctiles y/o vibratorios pueden estar conformados

por ejemplo como varilla o punzón, estimulándose la piel del paciente con su extremo. El extremo del elemento de estimulación que toma contacto con la superficie de la piel y por ende genera los estímulos, puede presentar por ejemplo esencialmente una forma semiesférica o una superficie de conformación similar a botones u otra forma adecuada. El elemento de estimulación es accionado por un transformador electromecánico (o actor o actuador) que
 5 transforma energía eléctrica en un movimiento del elemento de estimulación. Como transformadores electromecánicos son adecuados por ejemplo motores de corriente continua, bobinas móviles (inglés: voice coil), transformadores piezoeléctricos o transformadores constituidos por polímeros electroactivos (EAP) que modifican su forma al conectar una tensión eléctrica.

10 En la 19A y 19B se representaron distintas realizaciones de diferentes estímulos térmicos 140. En ambas conformaciones se calienta o se enfría un elemento de estimulación a una temperatura T_{temp} . Como se muestra en la Figura 19B, la temperatura T_{temp} recién puede generarse poco antes de la aplicación de la estimulación térmica 140. En este caso, el elemento de estimulación presenta durante las pausas de estimulación una temperatura T_0 , que equivale por ejemplo, a la temperatura ambiente. De manera alternativa, el elemento de estimulación puede
 15 mantenerse a una temperatura constante T_{temp} .

En la conformación según la Figura 19A, el elemento de estimulación calentado o enfriado se coloca en el momento t_1 sobre la piel del paciente y permanece allí durante todo el período de estimulación D_{stim} . A diferencia con ello, en la conformación según la Figura 19B el elemento de estimulación es colocado sobre la piel durante el período de
 20 estimulación D_{stim} en forma periódica con una frecuencia f_{thermo} y se lo retira nuevamente. La frecuencia $f_{thermo} = 1/T_{thermo}$ puede estar en el intervalo de 1 a 10 Hz (T_{thermo} = duración del período del estímulo térmico).

Los elementos de estimulación que aplican termoestímulos por contacto con la superficie de la piel, pueden estar conformados por ejemplo como varillas y contener elementos de calentamiento y/o refrigeración (por ejemplo, en
 25 forma de bucles de calentamiento), que calientan o enfrían los elementos de estimulación. Los movimientos de los elementos de estimulación pueden ser realizados por transformadores electromecánicos.

En otra variante se genera el estímulo térmico 140 sin tener contacto. En este caso, la temperatura de estimulación T_{temp} es generada por radiación electromagnética, por ejemplo mediante luz infrarroja. Además se varía
 30 periódicamente la radiación electromagnética con la frecuencia $f_{thermo} = 1/T_{thermo}$ (por ejemplo, al encender y apagar el dispositivo de irradiación infrarroja).

En los estímulos térmicos 140 el período de estimulación D_{stim} está en el intervalo de 10 a 500 ms. La temperatura T_{temp} puede ser de 22 a 42 °C. La temperatura T_0 por lo general es la temperatura corporal del paciente. La
 35 frecuencia f_{thermo} puede oscilar entre 1 y 10 Hz, pero también puede situarse fuera de este intervalo.

La Figura 20 muestra un estímulo transcutáneo eléctrico 150, en el que se aplica en la piel del paciente una serie de pulsos de corriente o de tensión con una duración D_{stim} . El estímulo transcutáneo eléctrico 150 puede ser generado por un electrodo metálico fijado en la piel del paciente.
 40

Los estímulos eléctricos transcutáneos pueden ser por ejemplo, pulsos individuales rectangulares o series de pulsos de carga equilibrada con varios pulsos individuales rectangulares (por ejemplo, 1 a 100) con carga equilibrada. La serie de pulsos 150 representada a modo de ejemplo en la Figura 20 se compone de tres pulsos individuales 180 que se repiten con una frecuencia $f_{Pulso} = 1/T_{Pulso}$ en el intervalo de 1 a 150 Hz, en particular en el intervalo de 60 a
 45 150 Hz. Los pulsos individuales 180 pueden ser pulsos controlados por corriente o por tensión que se componen de una parte inicial del pulso 181 y una proporción de pulso 182 que continúa desde la anterior y fluye en sentido contrario, pudiendo también intercambiarse la polaridad de las dos partes de pulso 181 y 182 respecto de la polaridad ilustrada en la Figura 20. La duración 183 de la proporción de pulso 181 se sitúa en el intervalo entre 1 ms y 450 ms. La amplitud 184 de la proporción de pulso 181 se sitúa en el caso de pulsos controlados por corriente en el intervalo entre 0 mA y 25 mA y en el caso de pulsos controlador por tensión en el intervalo de 0 a 20 V. La amplitud de la proporción de pulso 182 es menor que la amplitud 184 de la proporción de pulso 181. Para ello la duración de la proporción de pulso 182 es más prolongada que la proporción de pulso 181. Las proporciones de pulso 181 y 182 de manera ideal se dimensionaron de manera tal que la carga que es transferida por estas, es igual en ambas proporciones de pulso 181 y 182, es decir, las superficies identificadas con rayas en la Figura 20 son del mismo tamaño. Como resultado, mediante un pulso individual 180 se aporta tanta carga en el tejido como la que se
 50 extrae.
 55

La forma rectangular de los pulsos individuales 180 representada en la Figura 20 constituye una forma ideal. Según la calidad de la electrónica que genera los pulsos individuales 180 se usa otra forma que la rectangular.
 60

En lugar de los estímulos en forma de pulsos también pueden usarse estímulos conformados de otro modo, por ejemplo, patrones de estímulos temporalmente continuos como por ejemplo estímulos sinusoidales de carga equilibrada. Los estímulos sinusoidales pueden durar exactamente un período sinusoidal o un número entero de períodos sinusoidales para garantizar que los estímulos tengan una carga equilibrada. La frecuencia de las oscilaciones sinusoidales puede situarse en el intervalo de 1 a 150 Hz y en particular en el intervalo de 60 a 150 Hz.
 65

Los estímulos aplicados por las unidades de estimulación 112 a 115 son registrados por receptores situados en o debajo de la piel y transmitidos al sistema nervioso. Forman parte de estos receptores por ejemplo células de Merkel, corpúsculos de Ruffini, corpúsculos de Meissner y receptores de folículos pilosos que actúan en particular como receptores para los estímulos táctiles. Los estímulos vibratorios apuntan preponderantemente a la sensibilidad de profundidad. Los estímulos vibratorios pueden ser registrados por receptores situados en la piel, los músculos, el tejido subcutáneo y/o los tendones del paciente. Como receptores para los estímulos vibratorios se mencionan a modo de ejemplo los corpúsculos Vater-Pacini, que transmiten sensaciones de vibraciones y aceleraciones. Los estímulos térmicos son registrados por los termorreceptores de la piel. Estos son receptores de calor (que también se denominen receptores de calor, sensores cálidos o sensores de calor) y sensores de frío (también denominados sensores de frío, receptores fríos o receptores de frío). En la piel del ser humano los sensores de frío se encuentran más superficiales, los receptores de calor se sitúan un poco más profundos. Los estímulos transcutáneos eléctricos no actúan específicamente sobre solo un grupo de receptores situados en o debajo de la piel.

Los estímulos 120 a 150 generados por los elementos de estimulación 112 a 115 se conformaron de manera tal que, cuando son registrados por los correspondientes receptores y son transmitidos por las vías nerviosas a una población neuronal en el cerebro o la médula con una actividad oscilatoria patológicamente sincrónica, producen en la población neuronal una reinicio de la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas. Debido a la pluralidad de elementos de estimulación 112 a 115, la población neuronal patológica puede ser estimulada en diferentes puntos. Ello hace posible reiniciar de la fase de la actividad neuronal de una población neuronal patológica en los distintos puntos de estimulación en distintos momentos. Como resultado, debido a ello la población neuronal patológica, cuyas neuronas anteriormente estaban activas en forma sincronizada y con la misma frecuencia y en la misma fase, es separada en varias subpoblaciones. Mediante una tal modulación cerebral CR se puede producir la desincronización de la población neuronal que antes era patológicamente sincrónica.

En forma esquemática se representó en la Figura 21 una estimulación CR realizada con ayuda de elementos de estimulación 112 a 115. Por medio de los elementos de estimulación 112 a 115 se estimulan en diferentes puntos de la piel del paciente los receptores respectivos con estímulos transcutáneos 120 a 150 táctiles y/o vibratorios y/o térmicos y/o eléctricos.

En la conformación representada en la Figura 21, cada uno de los elementos de estimulación 112 a 115 aplica periódicamente una estimulación 120 a 150 con la frecuencia $f_{stim} = 1/T_{stim}$. La frecuencia f_{stim} puede situarse en el intervalo de 1 a 60 Hz y en particular en el intervalo de 30 a 60 Hz o en el intervalo de 1 a 30 Hz o en el intervalo 1 bis 20 Hz o en el intervalo de 5 a 20 Hz, pero también puede adoptar valores menores o más altos. En particular, la frecuencia f_{stim} puede situarse próxima a la frecuencia media de la actividad patológicamente rítmica del sistema reticulado meta.

La administración de los estímulos 120 a 150 por medio de diferentes elementos de estimulación 112 a 115 se realiza con un retraso temporal t entre los distintos elementos de estimulación 112 a 115 alrededor de $T_{stim}/4$.

En el caso de los N elementos de estimulación el retraso temporal t entre en cada caso dos estímulos subsiguientes 120 a 150 puede situarse por ejemplo en el intervalo de un N-avo del período $1/f_{stim}$, es decir $1/(N \times f_{stim}) = T_{stim}/N$, es decir, en particular, entre los momentos iniciales de dos estímulos subsiguientes 120 a 150 transcurre el tiempo T_{stim}/N . Es posible apartarse hasta cierto grado de la condición que el retraso temporal t entre en cada caso dos estímulos subsiguientes sea T_{stim}/N . A modo de ejemplo, es posible apartarse del valor T_{stim}/N del retraso temporal t en hasta $\pm 5\%$, $\pm 10\%$ o $\pm 20\%$. Con una divergencia tal aún se lograron estimulaciones exitosas, es decir, aún fue posible observar un efecto de desincronización.

Los estímulos 120 a 150 aplicados por los elementos de estimulación 112 a 115 se transmiten a diferentes subpoblaciones de la población neuronal (compárese por ejemplo, población neuronal 27 con subpoblaciones 28 a 31 en la Figura 1) y resetean las fases de estas subpoblaciones en momentos diferentes en cada caso, por lo que se logra una desincronización de la población neuronal completa.

La estimulación dirigida de determinadas zonas del cerebro o de la médula resulta posible por la correspondencia somatotópica de regiones corporales a estas zonas. A modo de ejemplo los elementos de estimulación 112 a 115 pueden colocarse en el pie, pantorrilla y muslo o sino en la mano, el antebrazo y el brazo del paciente. Debido a la estructuración somatotópica de las vías de transmisión nerviosa se estimulan diferentes neuronas mediante los estímulos aplicados en los puntos respectivos. La correspondencia somatotópica de lugares de la piel a las zonas cerebrales fue descrita por ejemplo por A. Benninghoff et al.: "Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Dargestellt unter Bevorzugung funktioneller Zusammenhänge. 3. Bd. Nervensystem, Haut und Sinnesorgane", Urban y Schwarzenberg, Múnich 1964.

Para la determinación del parámetro de estímulo óptimo para la modulación cerebral CR transcutánea táctil, vibratoria, térmica y/o eléctrica puede realizarse el procedimiento de calibración ya explicado antes. Un diagrama de flujo para mostrar el desarrollo del procedimiento se ilustró en la Figura 22. Para cada uno de los cuatro pasos de

calibración se representó allí esquemáticamente el lado anterior (arriba) y el lado inferior (abajo) del brazo de un paciente. Del lado derecho se encuentra la mano (no representado), del lado izquierdo el hombro (no representado). En la Figura 22 se representaron en cada caso para el lado anterior y posterior del brazo las posiciones de los elementos de estimulación. Los elementos de estimulación pueden fijarse por ejemplo con cierres abrojo al brazo del paciente por lo que puede modificarse sin dificultades la posición de los elementos de estimulación.

En el primer paso se elige una primer área de piel que incluye la parte afectada del organismo (es decir que es algo más grande para que puede determinarse la extensión realmente requerida mediante la selección de los estímulos individuales óptimos) o bien las representaciones (por ejemplo, zonas de Head) de la parte afecta del cuerpo o del órgano. En el primer área de piel afectada se aplican primeros estímulos transcutáneos 151 táctiles, vibratorios, térmicos y/o eléctricos en las posiciones indicadas en la Figura 22. Para ello se cubre el área inicial bidimensional de la piel según las características de representación somatotópica fisiológica conocida por el especialista de manera tal con los primeros estímulos 151 que los puntos meta correspondientes en el cerebro, que son estimulados por los primeros estímulos 151, en una primera aproximación presentan distancias espaciales iguales entre sí, es decir que son equidistantes.

Los primeros estímulos 151 luego son evaluados por la unidad de control y análisis 110 respecto de si pueden reiniciar de la fase de actividad cerebral oscilatoria, sincronizada patológica. En ese caso de la preselección de primeros estímulos 151 se seleccionan aquellos primeros estímulos 151 que tienen la capacidad de reiniciar de la fase de la actividad cerebral sincronizada y oscilatoria patológica. La Figura 22 ilustra a modo de ejemplo los primeros estímulos 151 seleccionado en el paso 2. Los primeros estímulos 151 no efectivos, es decir que no dejan sin efecto la fase y por lo tanto desechados, se representaron como círculos en blanco en el paso 2.

En tanto todos los primeros estímulos 151 de la selección inicial, es decir todos los primeros estímulos 151 que se muestran en el paso 1 de la Figura 22, tienen la capacidad de reiniciar de la fase de la actividad cerebral sincronizada y oscilatoria patológica, a estos primeros estímulos 151 se le agregan segundos estímulos ("estímulos marginales") (no representados en la Figura 22). Los segundos estímulos se encuentran fuera del primer área de piel, pero dentro de un segunda área de piel que incluye el primer área de piel. También de los segundos estímulos se seleccionan aquellos estímulos que pueden reiniciar de la fase de actividad cerebral sincronizada y oscilatoria patológica.

Después de que en el segundo paso se seleccionaron los estímulos efectivos, es decir los que anulan la fase, la unidad de control y análisis 110 determina en el tercer paso aquellos terceros estímulos 153 que estimulan el área de cerebro correspondiente de manera lo más equidistante posible. Para ello se procede del siguiente modo. Para el caso que en el segundo paso no se seleccionaron segundos estímulos, se eligieron distribuido en toda el área de piel efectiva además de los primeros estímulos 151 situados afuera, algunos otros estímulos según la correspondencia somatotópica conocida por el especialista, los que se ubican entre los dos primeros estímulos 151 situados en el área de piel efectiva. Estos estímulos constituyen los terceros estímulos 153. En la Figura 22 se representaron a modo de ejemplo cuatro terceros estímulos 153.1, 153.2, 153.3 y 153.4. Preferentemente los puntos meta de los terceros estímulos 153.1 a 153.4 son aproximadamente equidistantes en el cerebro o la médula del paciente.

En tanto en el segundo paso se hayan elegido segundos estímulos, se seleccionan los segundos estímulos ubicados en la (segunda) área de piel efectiva situada afuera como "estímulos marginales" de los terceros estímulos 153 (conforme los estímulos 144.1 y 153.4 de la Figura 22). Entre estos segundos estímulos externos se distribuyen otros terceros estímulos (correspondiente a los estímulos 153.2 y 153.3 de la Figura 22).

Con los terceros estímulos 153.1 a 153.4 se realiza en cada caso de a pares una estimulación-CR, tal como se muestra en la Figura 21 (en este caso con solo dos canales). En primer lugar se verifica el par de estímulos 153.1/153.2. En tanto de esta prueba resultara un incremento de amplitud de la oscilación patológica (es decir, una intensificación de la sincronización de la población neuronal patológicamente sincronizada que genera la señal), el elemento de estimulación que produce el estímulo 153.2 se continúa alejando del elemento de estimulación que produce el estímulo 153.1, hasta que la estimulación-CR con el par de estímulos 153.1/153.2 ya no muestra incremento de amplitud alguno de la oscilación patológica. A continuación se verifica el par de estímulos 153.2/153.3 del mismo modo. En tanto sea necesario, aquí se desplaza el elemento de estimulación que genera el estímulo 153.3 hasta que en la estimulación-CR ya no aumenta la amplitud de la oscilación patológica. Después se realiza la verificación del par de estímulos 153.3/153.4. También puede suceder que el estímulo más externo 153.4 se desplace hasta fuera de la segunda área de piel. En ese caso eventualmente uno de los terceros estímulos, por ejemplo, el estímulo 153.3, puede ser desechado. La prueba se realizaría entonces con el par de estímulos 153.2/153.4.

En el cuarto paso la unidad de control y análisis 110 verifica si mediante el uso de todos los terceros estímulos 153.1 a 153.4 determinados en el tercer paso, la correspondiente estimulación-CR reprime la actividad neuronal oscilatoria patológicamente sincrónica de las neuronas estimuladas y en particular tiene un efecto desincronizante. Para ello se realiza una estimulación-CR tal como se muestra en la Figura 21. Una tal estimulación-CR con todos los terceros

estímulos 153.1 a 153.4 seleccionados debería producir una reducción de la amplitud de la señal patológica lo que equivale a una desincronización inducida por CR de la población neuronal patológicamente sincronizada que se toma como base.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo (1) para la estimulación de neuronas con una actividad neuronal oscilatoria sincrónica patológica, que comprende

- 5 - una unidad de estimulación no invasiva (11) para la aplicación de estimulaciones (22) a un paciente, en la que los estímulos (22) estimulan neuronas en el cerebro y/o la médula del paciente,
- una unidad de medición (12) para registrar señales de medición (23), que reproducen una actividad neuronal de las neuronas estimuladas, y
- 10 - una unidad de control y análisis (10) para el mando de la unidad de estimulación (11) y para el análisis de las señales de medición (23), habiéndose conformado la unidad de control y análisis (10) de manera tal que
- direcciona la unidad de estimulación (11) de modo tal que esta aplica primeros estímulos (34), y
- mediante las señales de medición (23) registradas debido a la reacción la aplicación de los primeros estímulos (34), selecciona los primeros estímulos (34) que producen un reinicio de las fases de la actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica de las neuronas estimuladas,

caracterizado por que la unidad de control y análisis (10) además se conformó de manera tal que

- 20 - direcciona la unidad de estimulación (11) de modo tal que esta aplica los primeros estímulos (34) o los estímulos generados (38) de los primeros estímulos seleccionados (34) en diferentes momentos, debido a que la unidad de estimulación (11) aplica dos de los primeros estímulos seleccionados (34) y los estímulos generados (38) en cada caso en una secuencia periódica, donde las dos secuencias están desplazadas en el tiempo pero coinciden temporalmente entre sí, y
- 25 - mediante las señales de medición registradas (23) como reacción a los estímulos aplicados en distintos momentos (34, 38) verifica si los estímulos aplicados en distintos momentos (34, 38) reprimen la actividad oscilatoria y patológicamente sincrónica de las neuronas estimuladas.

2. Un dispositivo (1) según la reivindicación 1, en el que los primeros estímulos (34) en cada caso presentan un parámetro de estímulo que para todos los primeros estímulos (34) está dentro de un primer intervalo de parámetros de estimulación.

3. Un dispositivo (1) según la reivindicación 2, en el que la unidad de control y análisis (10) se conformó de manera tal que la misma

- 35 - en caso que todos los primeros estímulos (34) aplicados provocan una reinicio de las fases de la actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica de las neuronas estimuladas, direcciona la unidad de estimulación (11) de manera tal que esta aplica segundos estímulos, presentando los segundos estímulos en cada caso un parámetro de estímulo que para todos los segundos estímulos están fuera del primer intervalo de parámetros de estimulación y dentro de un segundo intervalo de parámetros de estimulación, y
- 40 - por medio de las señales de medición (23) registradas como reacción a la aplicación de los segundos estímulos, selecciona los segundos estímulos que generan una reinicio de las fases de la actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica de las neuronas estimuladas.

4. Un dispositivo (1) según la reivindicación 3, en el que la unidad de control y análisis (10) se conformó de manera tal que la misma

- 45 - forma una selección de terceros estímulos (38), mientras forman parte de los terceros estímulos (38) los segundos estímulos seleccionados situados fuera del segundo intervalo de parámetros de estimulación así como otros estímulos situados entre estos segundos estímulos,
- 50 - direcciona la unidad de estimulación (11) de manera tal que esta aplica desplazados temporalmente solo dos los terceros estímulos (38), y
- por medio de las señales de medición (23) registradas en reacción a los terceros estímulos (38) aplicados en forma temporalmente desplazada, verifica si los terceros estímulos (38) aplicados en forma temporalmente desplazada generan un incremento de la actividad oscilatoria y patológicamente sincrónica de las neuronas.

5. Un dispositivo (1) según la reivindicación 2, en el que la unidad de control y análisis (10) se conformó de manera tal que la misma

- 60 - forma una selección de terceros estímulos (38), mientras forman parte de los terceros estímulos (38) los primeros estímulos seleccionados (34) situados fuera del primer intervalo de parámetros de estimulación así como otros estímulos situados entre estos primeros estímulos (34),
- direcciona la unidad de estimulación (11) de manera tal que esta solo aplica en forma temporalmente desplazada solo dos de los terceros estímulos (38), y
- 65 - por medio de las señales de medición (23) registradas en reacción a los terceros estímulos (38) aplicados en forma temporalmente desplazada, verifica si los terceros estímulos (38) aplicados en forma temporalmente

desplazada generan un incremento de la actividad oscilatoria y patológicamente sincrónica de las neuronas.

5 6. Un dispositivo (1) según la reivindicación 4 o 5, en el que la unidad de control y análisis (10) se conformó de manera tal que esta, en caso que los terceros estímulos (38) aplicados en forma temporalmente desplazada generan un incremento de la actividad oscilatoria y patológicamente sincrónica de las neuronas, varía el parámetro de estímulo de uno de los dos terceros estímulos (38).

10 7. Un dispositivo (1) según la reivindicación 6, en el que mediante la variación del parámetro de estimulación de uno de los dos terceros estímulos (38) se incrementa la distancia tonotópica o somatotópica entre los dos terceros estímulos (38).

15 8. Un dispositivo (1) según una de las reivindicaciones precedentes, en el que los primeros estímulos (34) se seleccionan de manera tal que sus puntos meta correspondientes en el cerebro o la médula del paciente son aproximadamente equidistantes.

20 9. Un dispositivo (1) según una de las reivindicaciones precedentes, en el que la unidad de estimulación (11) se conformó de manera tal que genera estímulos (22) del grupo de los estímulos transcutáneos acústicos, ópticos, táctiles, vibratorios, térmicos y eléctricos.

25 10. Dispositivo (1) según la reivindicación 9, en el que

- el parámetro de estímulo es una frecuencia en el caso de estímulos acústicos (22) y el primer y el segundo intervalo de parámetros de estímulos en cada caso son un intervalo de frecuencia,

30 - el parámetro de estímulo es una posición en el campo visual del paciente en el caso de estímulos ópticos (22) y que el primer y el segundo intervalo de parámetros de estímulos en cada caso son un área del campo visual, y

- el parámetro de estímulo es una posición en la piel del paciente en el caso de estímulos transcutáneos táctiles, vibratorios, térmicos y eléctricos (22) y el primer y el segundo intervalo de parámetros de estímulos en cada caso son un área de piel.

Fig.1

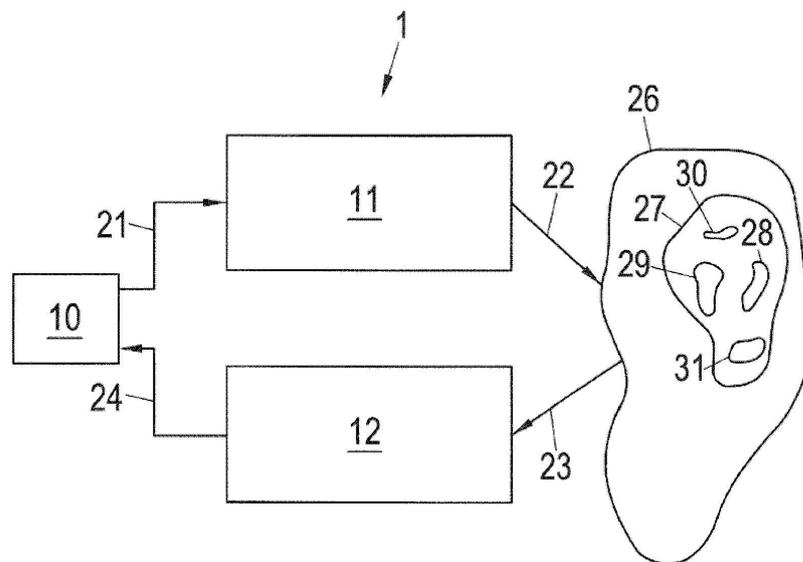


Fig.2

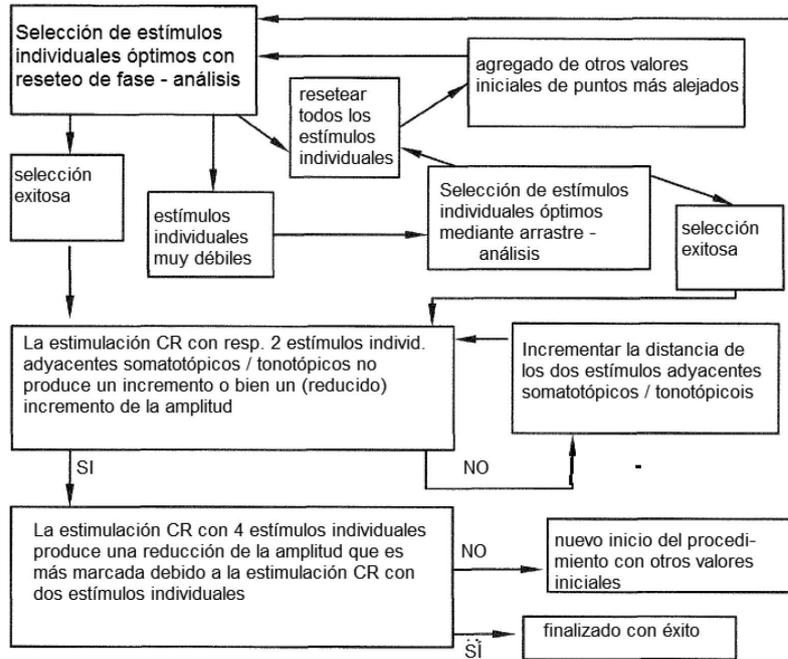


Fig.3

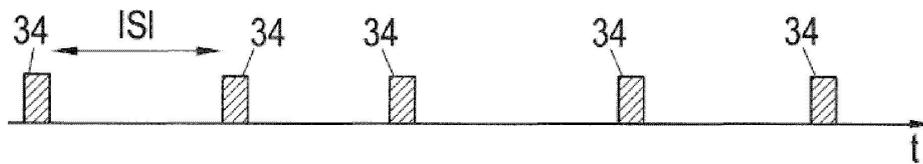


Fig.4

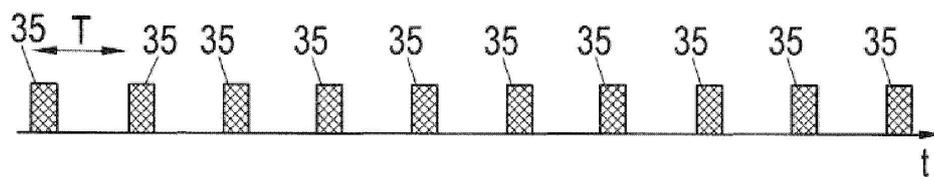


Fig.5

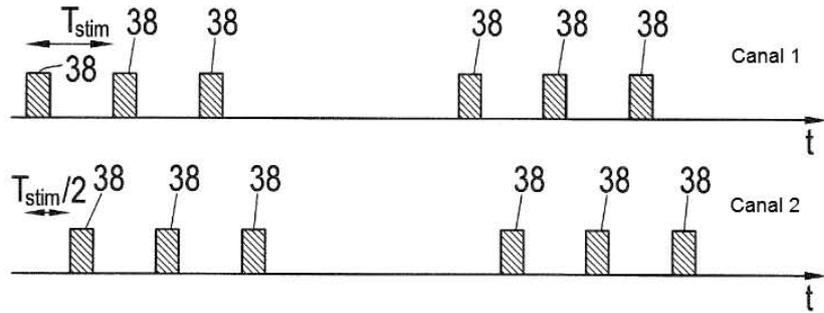
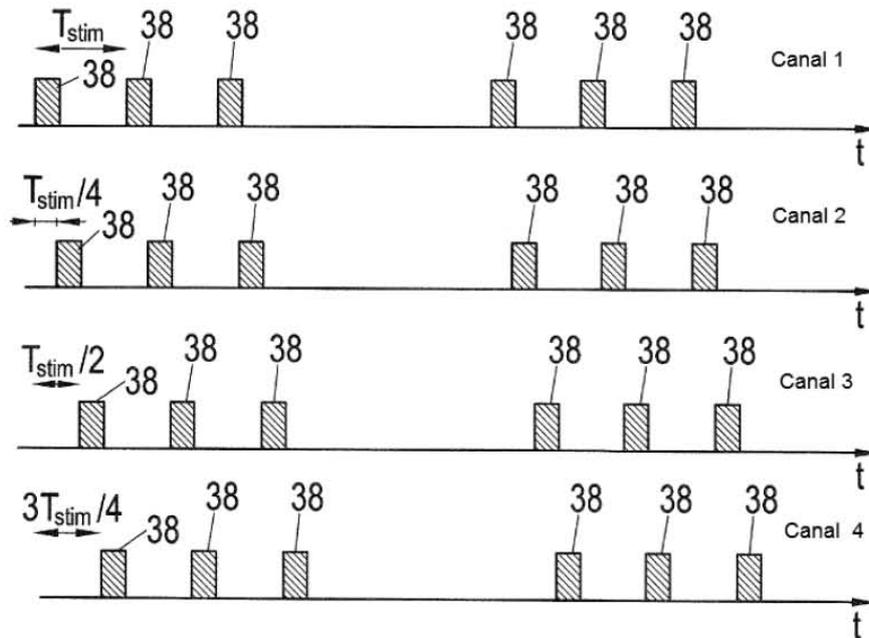
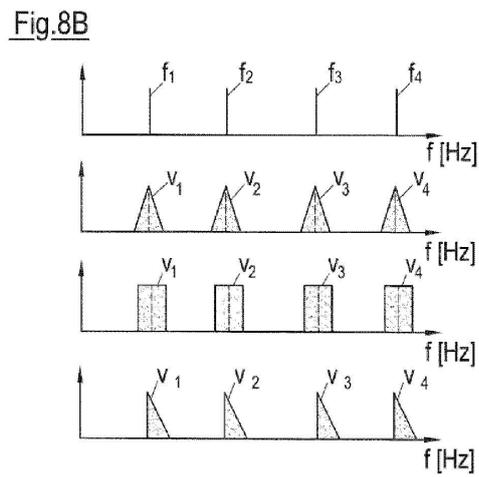
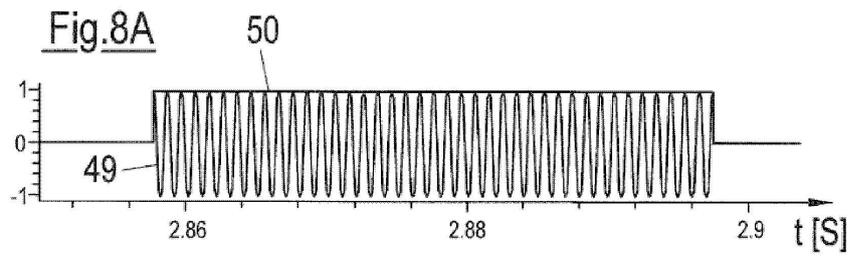
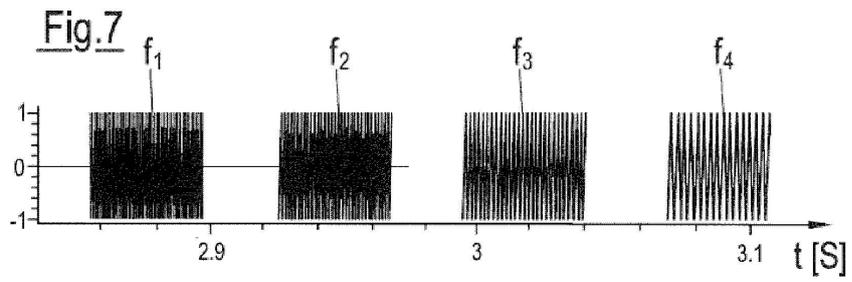


Fig.6





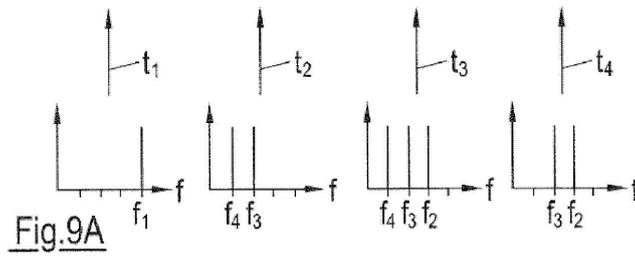
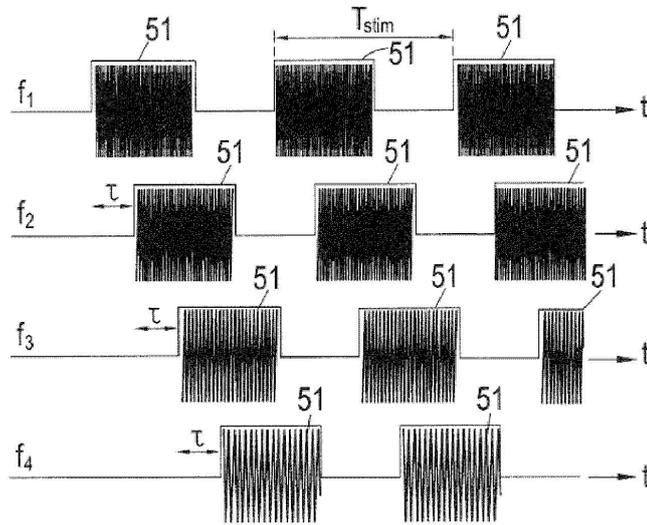


Fig.9A

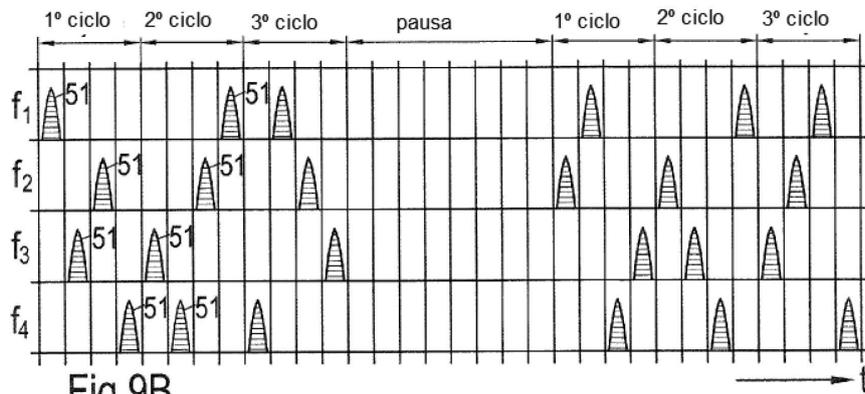


Fig.9B

Fig.10

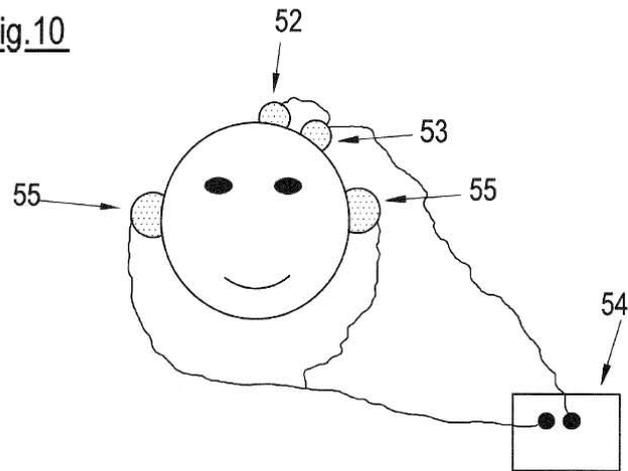


Figura 11

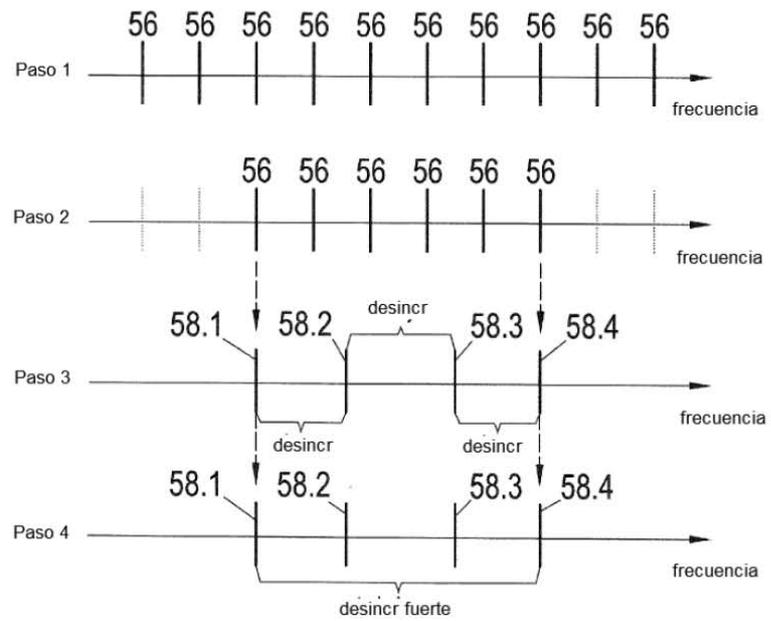


Fig.12

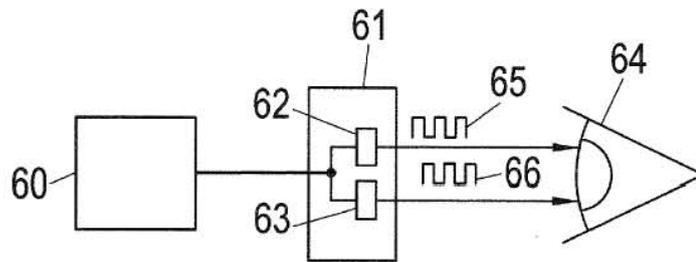


Fig.13

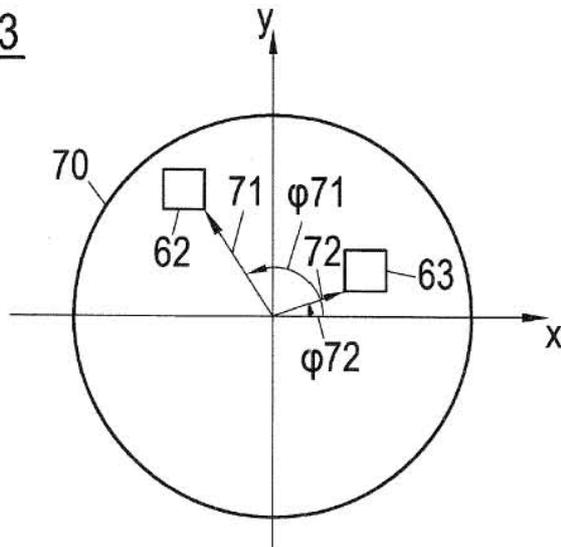


Fig.14

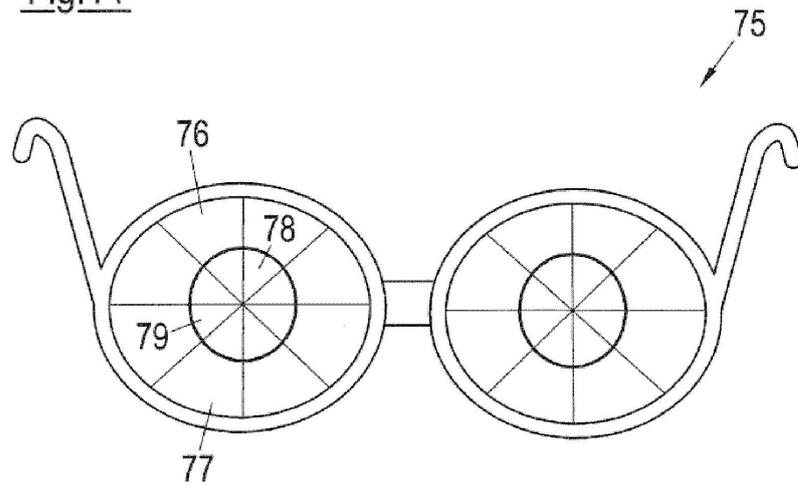


Fig.15

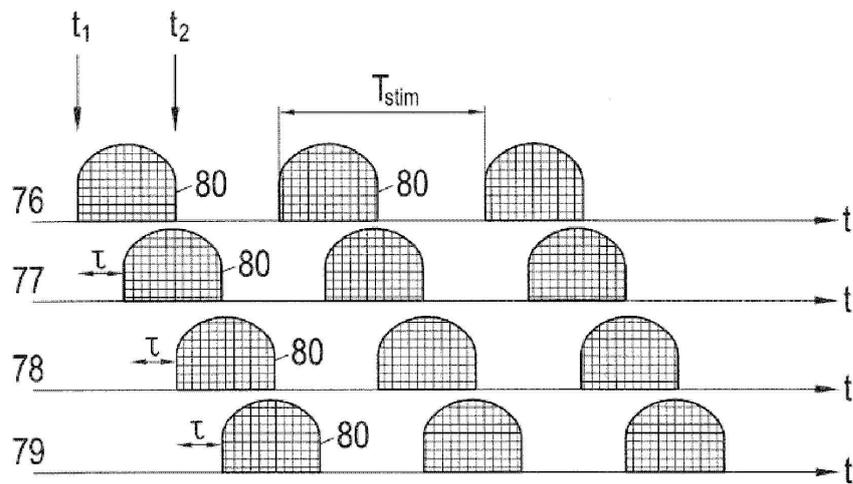


Fig.16

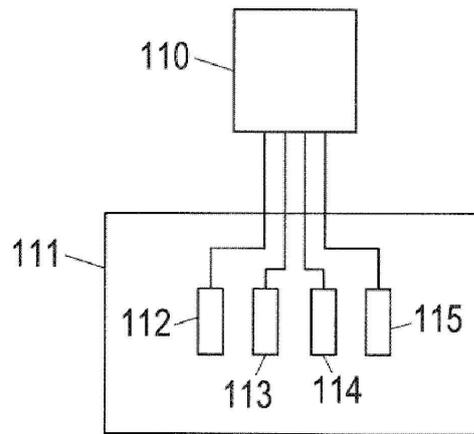


Fig.17A

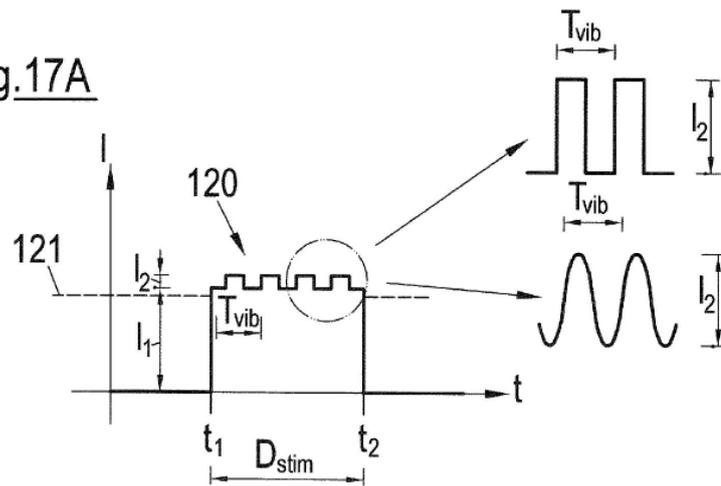


Fig.17B

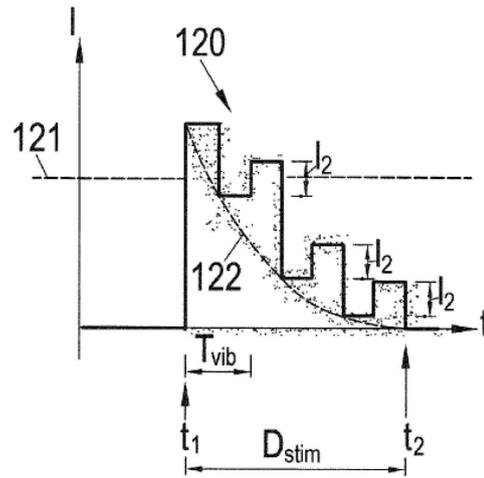


Fig.18

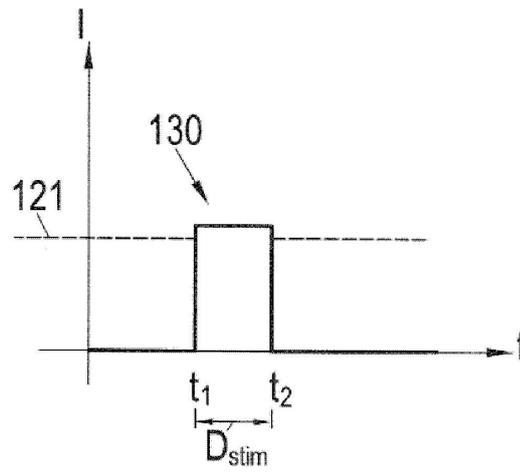


Fig.19A

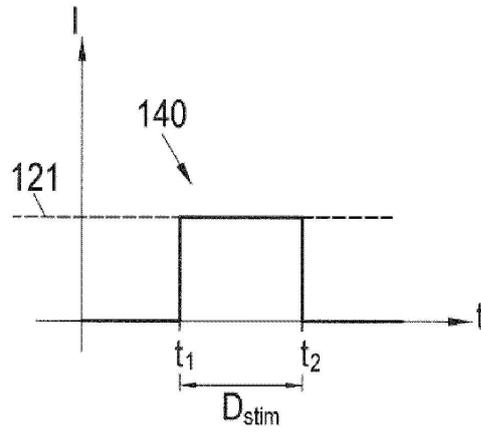


Fig.19B

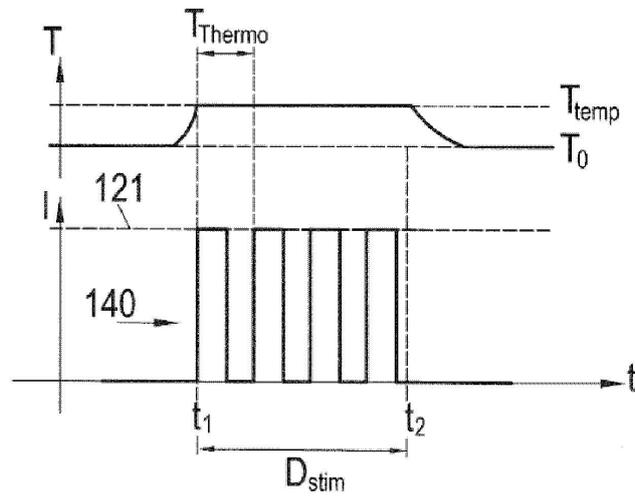


Fig.20

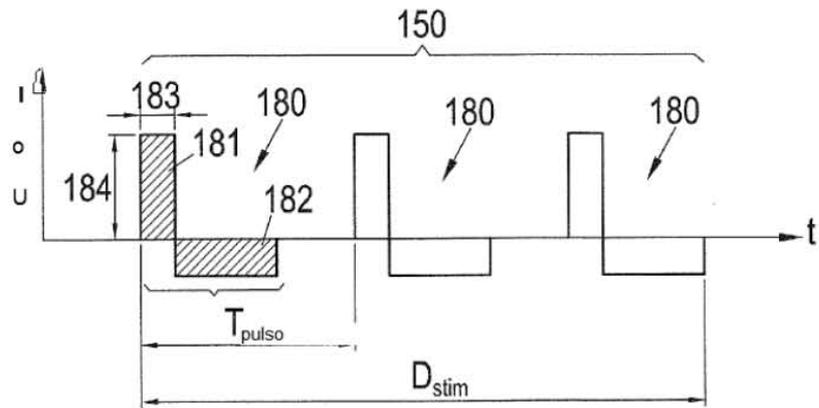


Fig.21

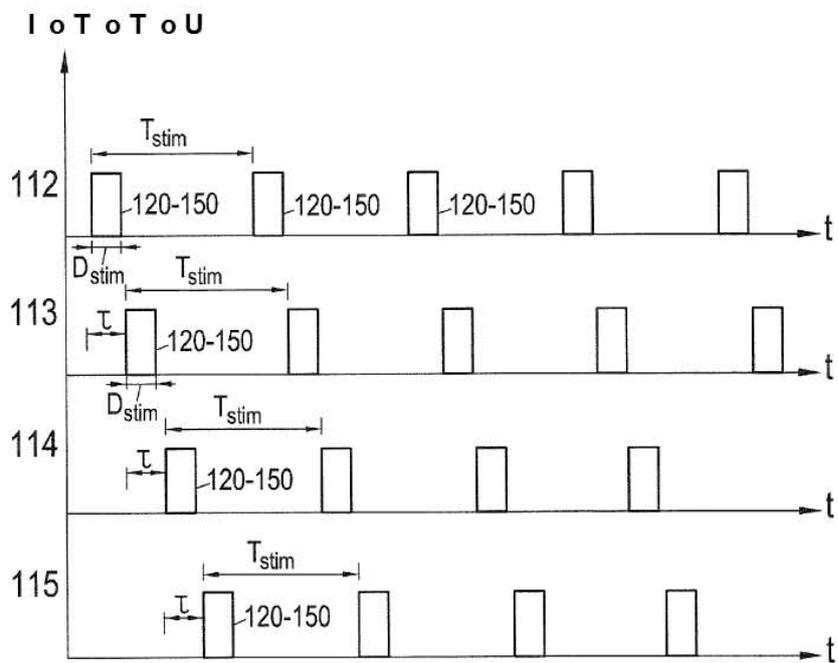


Fig.22

