

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 243**

51 Int. Cl.:

**A61N 5/06** (2006.01)

**A61F 7/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2013 PCT/EP2013/054984**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013 WO2013135685**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2013 E 13711600 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2814571**

54 Título: **Dispositivo para la estimulación de termorreceptores**

30 Prioridad:

**12.03.2012 DE 102012005030**

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

**12.06.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TASS, PETER ALEXANDER;  
ROULET, JEAN-CHRISTOPHE;  
VON BÜREN, THOMAS;  
FEHR, JEAN-NOEL y  
SCHNELL, URBAN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 616 243 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Dispositivo para la estimulación de termorreceptores

5 La invención se refiere a un dispositivo para la estimulación de termorreceptores con termoexcitación colocados en la piel de un paciente.

10 Para muchas enfermedades, en las que se presenta una sincronización neuronal intensificada como, por ejemplo, disfunciones fuertemente perceptibles tras un derrame cerebral o un síndrome de intestino irritable, no existe hoy en día terapia suficiente alguna. Característico de estas enfermedades es que, a consecuencia de la sincronización sobreintensificada patológicamente y de los enlaces por puentes reforzados patológicamente ligados con ello de los complejos celulares nerviosos afectados, se perturba o bien se limita la actividad celular nerviosa sana, y en vez de ello se establecen muestras espacio-temporales patológicas (por ejemplo, en el marco de una mala adaptación).

15 En estas enfermedades, típicamente se sobrepasan sincrónicamente, activamente complejos celulares nerviosos limitados, por ejemplo, en el cerebro o en los ganglios enterales. Es decir, un gran número de neuronas forma potenciales activos sincrónicamente; las neuronas implicadas queman en exceso sincrónicamente. En el caso de sanas, por el contrario, las neuronas queman en dichas zonas del cerebro de modo cualitativamente diferente, por ejemplo, de un modo sin correlación.

20 El documento US 2005/0 085 875 A1 revela un dispositivo estructurado modularmente para la estimulación con termoexcitaciones.

25 Se le plantea al invento el problema de proporcionar un dispositivo para la estimulación con termorreceptores, con el que se pueda conseguir una falta de sincronización más eficiente en comparación con el estado actual de la técnica y un olvido largamente conservado de los enlaces por puente sinápticos patológicos.

La posición del problema planteado a la invención se resuelve por las características de la reivindicación 1. Perfeccionamientos y configuraciones ventajosos de la invención se dan en las reivindicaciones subordinadas.

30 La invención se explica, a continuación, más detalladamente a modo de ejemplo en relación con los dibujos. En ellos se muestra:

35 La Figura 1, una representación esquemática de un dispositivo para la estimulación de termorreceptores colocados en la piel de un paciente durante el funcionamiento;  
 la Figura 2, una representación del coeficiente de absorción para el agua;  
 la Figura 3, una representación del porcentaje calculado de la radiación absorbida en función de la longitud de onda para diferentes profundidades de absorción;  
 las Figuras 4A a 4D, representaciones esquemáticas de diferentes configuraciones de una unidad de estimulación para generar radiación electromagnética de diferentes longitudes de onda;  
 40 las Figuras 5A a 5F, representaciones esquemáticas de diferentes configuraciones de una unidad de estimulación para la formación de la radiación electromagnética emitida;  
 las Figuras 6H a 6I, representaciones esquemáticas de diferentes elementos ópticos para generar radiación electromagnética distribuida homogéneamente;  
 las Figuras 7A a 7C, representaciones esquemáticas de una configuración de una unidad de estimulación para  
 45 generar termoexcitaciones;  
 las Figuras 8 a 10, representaciones esquemáticas de configuraciones de un dispositivo para la termoestimulación con uno o varios láseres u otros irradiadores de calor para generar radiación electromagnética;  
 las Figuras 11A y 11B, representaciones esquemáticas de una configuración de un dispositivo para la termoestimulación con varios diodos electroluminiscentes orgánicos;  
 50 las Figuras 12A a 13B, representaciones esquemáticas de configuraciones de un dispositivo para la termoestimulación con unidades de estimulación mutuamente conectables mecánica y eléctricamente;  
 la Figura 14, una representación esquemática de un termoexcitador;  
 la Figura 15, una representación esquemática de una estimulación-CR mediante termoexcitaciones; y  
 las Figuras 16 y 17, representaciones esquemáticas de otras estimulaciones-CR mediante termoexcitaciones.

55 Sea indicado que sólo las figuras 12A a 12D muestran formas de realización del dispositivo según la invención.

60 La figura 1 muestra esquemáticamente un dispositivo 1 para la estimulación de termorreceptores con termoexcitaciones colocados en la piel de un paciente. En especial, se trata en el caso del dispositivo 1 de un estimulador fotodinámico. El dispositivo 1 contiene una multiplicidad de unidades 2 de estimulación para la radiación de la piel del paciente con radiación electromagnética. La región de longitud de onda de la radiación electromagnética emitida por las unidades 2 de estimulación es regulable. Se ha previsto además una unidad 3 de control para controlar las unidades 2 de estimulación. Las unidades 2 de estimulación y, en especial, también la unidad 3 de control, son unidades no invasivas, o sea, durante el funcionamiento del dispositivo 1 se encuentran fuera del cuerpo del paciente y no se implantan operativamente en el cuerpo del paciente.  
 65 La multiplicidad de unidades 2 de estimulación posibilita la estimulación temporal y espacialmente de diversas zonas receptoras de la piel coordinadamente mediante las unidades 2 de estimulación.

- 5 La radiación electromagnética emitida por las unidades 2 de estimulación es absorbida en la piel del paciente. Por la absorción de la radiación electromagnética, se calientan zonas de la piel e idealmente se estimulan por ello termorreceptores 4 con termoestimulaciones colocados en la piel. Los termorreceptores 4 se encuentran – tal como se muestra esquemáticamente en la figura 1 - directamente bajo la epidermis 5 de las papilas dermales en la dermis 6 (típicamente a una profundidad de unos 150  $\mu\text{m}$  por debajo de la superficie de la piel). La longitud de onda de la radiación electromagnética emitida por las unidades 2 de estimulación se regula preferentemente de tal modo que la radiación electromagnética sea absorbida por una zona 7 de la dermis 6, en la que se encuentran los termorreceptores 4, y no por la epidermis 5 o solamente poco.
- 10 La radiación infrarroja con longitudes de onda de 780 nm hasta 1 mm (y en especial en la región infrarroja próxima a entre 780 nm a 3000 nm) la radiación electromagnética más apropiada para la termoestimulación, ya que es fuertemente absorbida por la dermis. Por encima de una longitud de onda de 1.000 nm, el agua contenida en la sangre es responsable en primera línea de la absorción de la radiación en la dermis. Como muestra la representación del coeficiente de absorción para el agua en la figura 2, el agua presente una elevada capacidad de absorción para la radiación con longitudes de onda por encima de 1000 nm. Puesto que la epidermis no contiene vasos sanguíneos, la concentración de agua en ella es más baja que en la dermis. Esto posibilita, seleccionando un espectro de longitudes de onda apropiado, un calentamiento de la dermis consiguiendo simultáneamente solo menor calentamiento de la epidermis.
- 15 La radiación ultravioleta es más bien inapropiada para termoestimulación, ya que con esta radiación altamente energética puede dañarse fácilmente la piel. Además la radiación ultravioleta es fuertemente absorbida por la melanina contenida en la epidermis. La luz visible para el hombre no presenta dicho inconveniente, aunque es menos absorbida comparativamente en la epidermis y la dermis.
- 20 En la utilización de radiación infrarroja para generar termoexcitación, debe observarse que también hay agua en la epidermis y según ello la radiación también es absorbida allí. Es necesario, por ello, hallar la medida correcta entre un elevado coeficiente de absorción, que da lugar a una fuerte absorción de la radiación en una capa comparativamente delgada aunque sólo con menor profundidad de penetración de la radiación, y un coeficiente de absorción más bajo, que posibilita una penetración más profunda de la radiación (y por tanto una absorción en la dermis), pero también da lugar a una absorción de la radiación en una capa más gruesa. Para ilustración de esta relación, se ha esbozado en la figura 3 el porcentaje calculado de la radiación absorbida con respecto a la longitud de onda para diversas profundidades de penetración (donde se parte de que para la excitación de los termorreceptores, es decisivo el proceso de absorción en el agua).
- 25 Se ha previsto que la longitud de onda de la radiación electromagnética aplicada se regule de tal modo que los termorreceptores colocados en la dermis se estimulen óptimamente. Puesto que el comportamiento de absorción de la piel es diferente individualmente, se determina por conveniencia antes de la terapia la longitud de onda o bien la región de la longitud de onda para cada paciente con las cuales se pueden conseguir los mejores resultados posibles de los resultados de estimulación.
- 30 Como fuentes de radiación para generar la radiación electromagnética pueden aplicarse fuentes de radiación infrarroja conocidas por el especialista. Ejemplos para ello son diodos (LEDs) electroluminiscentes, diodos (OLEDs) electroluminiscentes orgánicos, diodos (SLEDs) electroluminiscentes superluminiscentes, diodos láser semiconductores como, por ejemplo, láser DH (doble heteroestructura), láser de cuenco cuántico (Quantum Well. Laser), láser en cascada cuántica (Quantum Cascade Laser), láser SCH (Separate Confinement Heterostructure), láser DFB (Distributed Feedback) y láser VCSEL (Vertical Cavity Surface-Emitting), así como láser gaseoso y láser de estado sólido. Como fuentes de radiación para poder estimular los termorreceptores a una profundidad de entre unos 100  $\mu\text{m}$  a 200  $\mu\text{m}$  por debajo de la superficie de la piel y, en especial, en una zona de 150  $\mu\text{m}$ , son apropiados, en especial, Ho: láser YAG (Holmium: YAG) con una longitud de onda de 2,1  $\mu\text{m}$  y diodos de láser de Ga-As en el entorno de longitud de onda de 1,3 a 1,5  $\mu\text{m}$ .
- 35 Las figuras 4A a 4D muestran esquemáticamente diversas configuraciones de una unidad 2 de estimulación, con las que se puede generar radiación de una región de espectro deseada para poder estimular óptimamente termorreceptores colocados en la piel del paciente.
- 40 La fuente 8 de radiación mostrada en la figura 4A genera radiación electromagnética con la longitud de onda  $\lambda_{RS}$ .
- 45 En la figura 4B, la radiación emitida por la fuente 8 de radiación atraviesa un filtro 10 óptico, por lo cual se eliminan determinadas porciones del espectro y resulta una distribución  $\lambda_F$  de longitud de onda a la salida del filtro 10 óptico. Pueden preverse diversos filtros 10 ópticos para poder generar radiación de diferentes distribuciones  $\lambda_F$  de longitudes de onda. La unidad 2 de estimulación puede configurarse de tal modo que se conecte discrecionalmente a uno de los filtros 10 ópticos (o también a ninguno de los filtros 10 ópticos) antes de la fuente 8 de radiación para generar por ello la región de longitud de onda óptima para la estimulación de los termorreceptores.
- 50 La figura 4C muestra un material 11 fluorescente, con el cual se desplaza el espectro generado por la fuente 8 de radiación y se obtiene la distribución  $\lambda_C$  de longitud de onda mostrada en la figura 4C. Se pueden facilitar diversos materiales 11 fluorescentes, que pueden conectarse discrecionalmente antes de la fuente 8 de radiación para generar diferentes distribuciones  $\lambda_C$  de longitudes de onda.
- 55
- 60
- 65

- 5 La figura 4D muestra una configuración de la unidad 2 de estimulación con una fuente 8 de radiación, cuyo espectro de radiación se regula por la unidad 3 de control. Por ejemplo, la unidad 8 de radiación puede ser un láser variable. En la figura 4D, se han representado a modo de ejemplo tres diferentes distribuciones  $\lambda_{RS}(t_1)$ ,  $\lambda_{RS}(t_2)$  y  $\lambda_{RS}(t_3)$  de longitudes de onda. Por medio de una regulación apropiada de la fuente 8 de radiación, se puede regular la posición y la dilatación de la región 7 mostrada en la figura 1 en la dermis, en la que se provoca una absorción de la radiación y con ello un calentamiento del tejido.
- 10 La radiación emitida por la fuente 8 de radiación puede conformarse por la utilización de elementos ópticos correspondientes, tal como se explica, a continuación, a base de las figuras 5A a 5F. En las figuras 5A a 5F se ha representado, junto a los diversos elementos ópticos, también la potencia  $E_e$  de radiación generada con ello en la superficie de la piel.
- 15 Mientras que la figura 5A muestra la fuente 8 de radiación sin elementos ópticos para la formación de la radiación, en la figura 5B se ha dispuesto un espejo 15 en la trayectoria de la radiación de la fuente 8 de radiación, que actúa al mismo tiempo como lente.
- 20 En la figura 5C, se acopla la radiación de la fuente 8 de radiación mediante una lente 15 a un conductor 17 de luz. La radiación emitida por el conductor 17 de luz atraviesa otra lente 18 más, que genera una potencia de radiación distribuida homogéneamente por una determinada zona de piel.
- Mientras las posiciones de los elementos ópticos mostrados en las figuras 5B y 5C son fijas, las posiciones de los elementos ópticos mostrados en las figuras 5D a 5F pueden variar.
- 25 En la figura 5D se muestra un lente 19 convexa, que se puede desplazar a lo largo del eje-z. La potencia  $E_e$  de radiación generada por ello en la superficie de la piel se ha representado para dos posiciones de la lente 19.
- La figura 5E muestra un sistema 20 de espejo ladeable y deformable, que permite una variación tanto de los lugares de radiación como también de la potencia de radiación.
- 30 La figura 5F muestra un cierre 21 mecánico, que, por ejemplo, puede configurarse como diafragma, cierre rotatorio, corredera o similar y que permite el paso bien sea completamente o nada en absoluto de la radiación generada por la fuente 8 de radiación.
- 35 Es imaginable instalar un sistema de refrigeración como, por ejemplo, un ventilador o un refrigerador termoeléctrico, para la refrigeración de la epidermis, para elevar con ello la efectividad de la termoestimulación. Puesto que los termorreceptores reaccionan en primera línea también a gradientes de temperatura, puede resultar ventajoso eliminar calor aplicado en la zona de estimulación por la termoexcitación entre secciones de estimulación subsiguientes.
- 40 Para evitar lesiones del paciente por potencias de radiación localmente sobreelevadas, resulta ventajoso formar la radiación de tal modo que se distribuya sobre una determinada superficie y no se sobrepase en ningún lugar un valor límite prefijado de la potencia de radiación. Idealmente se distribuye muy homogéneamente la potencia de radiación sobre la piel del paciente en una determinada zona. A este efecto, pueden utilizarse, por ejemplo, los elementos ópticos mostrados en las figuras 6A a 6H, donde los elementos ópticos se han representado a la derecha y a la izquierda de las figuras desde respectivamente diferentes direcciones de observación.
- 45 Las figuras 6A y 6B muestran una lente 25 de gradiente (también llamada lente-GRIN o lente de índice de gradiente), que colima la radiación generada por una fuente de radiación. En la figura 6B, se ha dispuesto además un espejo 26 en el paso de la radiación, con el que se dirige la radiación a la zona objetivo. Utilizando el espejo 26 puede realizarse comparativamente plana la unidad de estimulación.
- 50 Las figuras 6C y 6D muestran conductores 27, 28 de luz desde respectivamente dos lados distintos. Ambos conductores 27, 28 de luz tienen una sección transversal cuadrada, aunque también puede presentar otras formas geométricas. Además los conductores 27, 28 de luz disponen en un extremo de una superficie inclinada  $45^\circ$ , en la que puede fijarse la fuente de radiación. En el otro extremo de los conductores 27, 28 de luz, la radiación sale con una distribución muy precisa y homogénea. Este extremo puede ponerse en contacto con la piel del paciente. El conductor 28 de luz dispone además de una superficie inclinada en el extremo inferior que provoca que la radiación salga lateralmente del conductor 28 de luz.
- 55 Las figuras 6E y 6F muestran un espejo o bien tres espejos 29, 30 tóricos con diferentes radios de curvatura en dirección de los eje-x y eje-y, con lo cual se puede conseguir una conformación precisa de la radiación.
- 60 La figura 6G muestra un elemento 31 óptico con una superficie superior reflectante así como superficies laterales reflectantes. La cara inferior del elemento 31 óptico esparce la radiación en dirección hacia el lugar objetivo. La cara inferior dispersora puede provocar una distribución de gauss de la radiación.
- 65 La figura 6H muestra una disposición 32 con una multiplicidad de elementos ópticos, que presentan respectivamente diferentes longitudes y ángulos. La disposición 32 permite la generación de una trayectoria compleja de la radiación.

- 5 La figura 6I muestra un dispositivo con una fuente 8 de radiación para generar radiación electromagnética, que se acopla mediante una lente 90 a un conductor 91 de luz. El conductor 91 de luz conduce la radiación electromagnética a un escáner 92, en el que se encuentran una lente 93 y un espejo 94 desplazable en una dirección-x y en una dirección-y u otro elemento desplazable adecuadamente. Por el desplazamiento de la posición del espejo 94 puede estimularse selectivamente un determinado lugar de la piel. Además, se pueden estimular sucesivamente diversos lugares de una zona determinada de la piel.
- 10 La figura 7A muestra una unidad 35 de estimulación para generar termoexcitaciones por medio de radiación electromagnética en una vista en detalle. En las figuras 7B y 7C se muestra la unidad 35 de estimulación en dos distintos estados operativos. Una fuente 36 de radiación infrarroja de tipo filamento integrada en la unidad 35 de estimulación sirve para generar radiación electromagnética. La fuente 36 de radiación infrarroja está instalada en una carcasa 37 cilíndrica, la cual está unida con un espaciador 38 cilíndrico mediante una rosca. Para el tratamiento de un paciente, se sobrepone la unidad 35 de estimulación por la cara inferior del espaciador 38 sobre la piel del paciente. La distancia entre la fuente 36 de radiación y la piel del paciente puede regularse (figuras 7B y 7C muestran dos distancias diferentes). El espaciador 38 garantiza además una separación mínima de la fuente 36 de radiación de la piel del paciente para eliminar un perjuicio del paciente por potencias de radiación demasiado elevadas. Para la refrigeración, la unidad 35 de estimulación contiene elementos refrigerantes pasivos. La unidad 35 de estimulación dispone de un sensor 39 de temperatura como elemento de seguridad adicional, el cual permite determinar un eventual sobrecalentamiento de la unidad 35 de estimulación.
- 15 Las figuras 8 a 10 muestran configuraciones de unidades de estimulación con una o varias fuentes de radiación utilizadas conjuntamente, por ejemplo, uno o varios láseres. La radiación emitida por las fuentes de radiación se conduce en este caso mediante conductores de luz a las unidades de estimulación.
- 20 La figura 8 muestra una configuración con n fuentes de radiación, que en cada caso generan una radiación de longitud  $\lambda_i$  de onda y de potencia  $P_i$  de radiación (con  $i = 1, 2, \dots, n$ ). Las diferentes radiaciones se acoplan a un conductor de luz y se conducen a una matriz 40 de estimulación fijada a la piel del paciente. Las diferentes longitudes  $\lambda_i$  de onda presentan distintos coeficientes de absorción y pueden por ello estimular zonas de la dermis colocadas a diferentes profundidades bajo la superficie de la piel.
- 25 La figura 9 muestra un demultiplexor 41 tal como se conoce, por ejemplo, a partir de la tecnología de telecomunicación, en el que se acopla la radiación de una fuente de radiación y alimenta las n unidades 42 de estimulación. En el demultiplexor 41 pueden integrarse, por ejemplo, uno o varios espejos desplazables, que distribuyen la radiación generada por la fuente de radiación a n salidas del demultiplexor 41, desde donde se conduce la radiación con ayuda de conductores 43 de luz a la unidades 42 de estimulación. El demultiplexor 41 posibilita una excitación individual de cada unidad 42 de estimulación.
- 30 Puede preverse además que la radiación de M fuentes de radiación se acople al demultiplexor 41. Las M fuentes de radiación pueden generar radiación con diferentes longitudes de onda o bien regiones de longitud de onda o también con regiones de longitudes de onda solapantes.
- 35 Una solución más para distribuir la radiación a una multiplicidad de unidades de estimulación puede consistir en integrar en cada unidad de estimulación un demultiplexor, que conduzca la radiación tanto a la piel del paciente como también a la respectiva unidad de estimulación vecina en cada caso.
- 40 Puede imaginarse además una solución híbrida tal como se muestra, por ejemplo, en la figura 10. Se han conectado allí astillas 44 entre el demultiplexor 41 y la unidades 42 de estimulación. El demultiplexor 41 distribuye la radiación infrarroja por los conductores 45 a los nudos 44 y alimenta además una tensión de alimentación en los nudos 44 por los conductores 45. Los nudos 44 conducen la radiación por conductores 46 de luz a las distintas unidades 42 de estimulación.
- 45 Las figuras 11A y 11B muestran esquemáticamente un dispositivo para la estimulación de termoexcitaciones en el que las unidades de estimulación se han realizado como diodos 50 electroluminiscentes orgánicos (OLEDs). Los diodos 50 electroluminiscentes orgánicos tienen un tamaño adecuado y se han aplicado en un soporte 51 flexible, que – como muestra la figura 11B – puede fijarse, por ejemplo, a un brazo o una pierna u otra parte diferente del cuerpo del paciente. Por uno o varios conductores 52 de alimentación se unen los diodos 50 electroluminiscentes orgánicos con una unidad de control. Cada diodo 50 electroluminiscente puede excitarse individualmente.
- 50 Las figuras 12A a 12D muestran esquemáticamente un dispositivo más para la estimulación de termoexcitaciones. El dispositivo se compone de una multiplicidad de unidades 60 de estimulación, que en cada caso emiten radiación electromagnética por una superficie principal. Las unidades 60 de estimulación se han estructurado idénticamente y presentan respectivamente un perfil periférico rectangular, en especial, cuadrado. En una superficie lateral, cada unidad 60 de estimulación presenta un enchufe 61 macho, en las restantes tres caras laterales correspondientes enchufes 62 hembras de conexión. Dos unidades 60 de estimulación pueden unirse mutuamente mecánicamente y eléctricamente, siempre que se introduzca el enchufe 61 macho de una unidad 60 de estimulación en un enchufe 62 hembra de otra unidad 60 de estimulación. De ese modo pueden unirse mutuamente muchas unidades de estimulación de forma discrecional y ser adecuadas a las condiciones anatómicas correspondientes del paciente. Una de las unidades de estimulación presenta además un cable 63 de unión para unir con una unidad de control. Puede preverse que dicha unidad 60 de estimulación no
- 55
- 60
- 65

presente enchufe 61 macho, sino que disponga de enchufes 62 hembra de conexión en todas las cuatro superficies laterales de dicha unidad de estimulación.

5 En lugar de un perfil periférico cuadrangular, en especial, rectangular o cuadrado, las unidades 60 de estimulación pueden tener también la forma de otro polígono, en especial, un polígono regular como, por ejemplo, de un triángulo, pentágono, exágono o similar.

10 Las superficies laterales de las unidades 60 de estimulación, que no limitan con unidades 60 de estimulación contiguas pueden ocuparse con espaciadores 64. Dichos espaciadores pueden estar hechos, por ejemplo, de plástico u otro material eléctricamente aislante. Una superficie lateral del espaciador 64 se ha configurado respectivamente en forma de un enchufe macho y con ello puede fijarse en el enchufe 62 hembra de conexión de una unidad de estimulación. Los espaciadores 64 crean una distancia definida entre las caras inferiores de las unidades 60 de estimulación y la piel del paciente, sobre la cual se aplican las unidades 60 de estimulación, y delimitan con ello pasivamente la máxima densidad de potencia (evitando quemaduras de la piel).

15 En la cara inferior de cada unidad 60 de estimulación, se ha dispuesto una multiplicidad de diodos 65 electroluminiscentes como fuentes de radiación. Los diodos 65 electroluminiscentes emiten durante la operación, en especial, radiación infrarroja. Según una configuración, cada uno de los diodos 65 electroluminiscentes puede excitarse individualmente. Alternativamente también puede preverse que los diodos 65 electroluminiscentes se reúnan en diferentes grupos y que los diodos 65 electroluminiscentes respectivamente de un grupo reciban las mismas señales de control.

20 Cada unidad 60 de estimulación está unida eléctricamente con la unidad de control mediante las unidades 60 de estimulación conectadas respectivamente entremedias. La unidad de control alimenta de una tensión de alimentación las unidades 60 de estimulación junto con las señales de control. Alternativamente el control puede estar integrado también completamente o por lo menos parcialmente en la unidad 60 de estimulación. Además, es imaginable que la unidad de control tenga la forma exterior de una unidad 60 de estimulación (o por lo menos una forma parecida) y esté unida mediante una unión de enchufe con las unidades de estimulación, es decir, en este caso, la unidad de control esté fijada durante la operación junto con las unidades 60 de estimulación en la piel del paciente.

25 El concepto modular del dispositivo de estimulación representado en las figuras 12A y 12B permite cubrir de unidades 60 de estimulación una superficie discrecional sobre la piel del paciente.

30 Puede preverse además que se faciliten unidades 60 de estimulación con diferentes espectros de radiación. Antes del comienzo de la terapia, pueden seleccionarse entonces para cada paciente las unidades de estimulación con el espectro de radiación óptimo. Asimismo es imaginable que un paciente reciba terapia con unidades de estimulación debido a una característica diferente de la piel en diversos lugares de la piel, que emiten la radiación de diferentes zonas de longitud de onda.

35 Las figuras 13A y 13B muestran una unidad 70 de estimulación como variante de la unidad 60 de estimulación de las figuras 12A a 12D. La unidad 70 de estimulación presenta un perfil periférico rectangular, habiéndose dispuesto en cada superficie lateral de la unidad 70 de estimulación un enchufe 71 hembra de conexión.

40 En la unidad 70 de estimulación se encuentran cuatro placas difusoras de radiación. En una escotadura correspondiente de cada placa 72, se integrado un diodo 73 electroluminiscente. Hasta las caras inferiores de las placas 72, todas las otras superficies de las placas 72 pueden ser reflectantes. Las caras inferiores de las placas 72 son transparentes para la radiación generada por los diodos 73 electroluminiscentes.

45 Las placas 72 junto con los diodos 73 electroluminiscentes se han integrado en una carcasa 74 metálica, que sirve también de disipador térmico. Se han montado además respectivamente dos diodos 73 electroluminiscentes en una platina 75 electrónica. La carcasa 74 metálica presenta perforaciones, a través de las cuales pueden metese los diodos 73 electroluminiscentes en las escotaduras de las respectivas placas 72. Se ha previsto además una platina 76 electrónica adicional, sobre la cual se han montado elementos constructivos para controlar los diodos 73 electroluminiscentes y los enchufes 71 hembra 71 de conexión.

50 Todos los elementos constructivos descritos previamente se han metido en una carcasa 77, que está abierta por abajo. La carcasa 77 se fija durante la operación de la unidad 70 de estimulación con su cara inferior a la piel del paciente. Debido a la forma de la carcasa 77 y a la disposición de las placas 72 en la carcasa 77, se crea una distancia definida entre las placas 72 y la piel del paciente.

55 Diversos cortes a través de la unidad 70 de estimulación así como una vista en perspectiva de la unidad 70 de estimulación se han mostrado en la figura 13B. Se han proporcionado en ella dimensiones en milímetros a modo de ejemplo.

60 La radiación generada por los diodos 73 electroluminiscentes, que puede tratarse, en especial, de radiación infrarroja en una zona de longitud de onda apropiada, es dispersada difusamente por las placas 72. Las caras inferiores de las placas 72 representan superficies radiantes homogéneas.

65

5 Varias unidades 70 de estimulación pueden unirse mutuamente exactamente igual que en el caso de las unidades 60 de estimulación de las figuras 12A y 12B. Aunque puesto que las unidades 70 de estimulación, al contrario que las unidades 60 de estimulación, no presentan enchufe macho, se unen mutuamente eléctrica y mecánicamente dos unidades 70 de estimulación contiguas mediante una unión por enchufe macho, que encaja en los respectivos enchufes 71 hembra de conexión de las dos unidades 70 de estimulación.

10 A continuación, se describen termoexcitaciones, que pueden generarse con las unidades de estimulación descritas en esta solicitud. Tales termoexcitaciones pueden obtenerse también a partir de la solicitud de patente alemana número 10 2010 000 390.5 con el título "Dispositivo y Método para Tratar a un Paciente con excitaciones por Vibraciones, Palpación, Térmicas", que se interpuso el 11 de febrero de 2010 en el servicio Alemán de Patentes y Marcas.

15 La figura 14 muestra una termoexcitación 80 con una duración  $D_{stim}$  de estimulación durante la cual se varía periódicamente la radiación generada por la unidad de estimulación con la termofrecuencia  $= 1/T_{thermo}$ . La variación puede generarse, por ejemplo, por conexión y desconexión de la fuente de radiación o por modulación de la radiación emitida constantemente por la fuente de radiación. Seleccionando una longitud de onda apropiada, en especial, radiación infrarroja, se calienta la región de la dermis en la que se encuentran los termorreceptores.

20 La duración  $D_{stim}$  de la estimulación de la termoexcitación 80 puede estar en el entorno de 10 a 2000 ms. La frecuencia  $f_{thermo}$  puede estar entre 0,01 y 10 Hz o también fuera de ese entorno. Por la termoexcitación, se genera en la zona estimulada de la dermis una temperatura de hasta 42°C.

25 En lugar de termoexcitaciones en forma de impulsos, también pueden utilizarse termoexcitaciones configuradas de otra forma, por ejemplo, muestra de excitación temporalmente continua como tal vez excitaciones sinusoidales. La frecuencia de las oscilaciones sinusoidales puede estar en la región de 0,01 a 150 Hz y, en especial, en la región de 60 a 150 Hz.

30 Las termoexcitaciones aplicadas por la unidad de estimulación son captadas por termorreceptores y reconducidas al sistema nervioso. Entre los termorreceptores se encuentran los receptores de calor (también llamados receptores térmicos, sensores de calor o sensores térmicos) y receptores de frío (también llamados receptores de frío, sensores de frío o sensores frigoríficos).

35 La termoestimulación descrita aquí puede aplicarse, en especial, para el tratamiento de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, por ejemplo, parkinson de Morbus, temblor esencial, temblor a consecuencia esclerosis múltiple así como otros temblores patológicos, distonía, epilepsia, depresión, trastornos motores, enfermedades de cerebelo, enfermedades compulsivas, síndrome de Tourette, autismo, trastornos funcionales tras una apoplejía, trastornos funcionales en caso de estado tras un traumatismo encefálico, espástica, tinitus, trastornos del sueño, esquizofrenia, estados de ansia, trastorno de la personalidad límite, síndrome de déficit de atención, síndrome de hiperactividad de déficit de atención, ludopatía, neurosis, bulimia, anorexia, trastornos alimenticias, síndrome de Burnout, fibromialgia, migraña, cefaleas histamínicas, cefaleas en general, cefaleas por estrés, dolores neuropáticos, estados de dolor crónicos, neuralgia, dolores por amputaciones, ataxia, trastorno de Tic o hipertensión, así como otras enfermedades, que se caracterizan por sincronización neuronal intensificada patológicamente. Aunque también pueden tratarse enfermedades gastrointestinales como, por ejemplo, el síndrome de intestino irritable. Incluso pueden olvidarse convulsiones dolorosas y motilidad de intestino ineficiente. También en el caso de la colitis ulcerosa y en el morbus Crohn puede actuar la termoestimulación reduciendo espasmos y aliviando el dolor. Por lo demás, pueden tratarse el asma bronquial, las COPD (enfermedades pulmonares crónicamente obstructivas), isquemias cardíacas así como la enfermedad arterial obstructiva periférica.

45 Las enfermedades mencionadas antes pueden ser causadas por un trastorno de la comunicación bioeléctrica de entramados de neuronas, que están reunidos en circuitos específicos. En este caso una población de neuronas genera actividad neuronal patológicamente incesante y posiblemente una conectividad patológica unida con ello (estructura reticular). Además un gran número neuronas conforman potenciales activos sincrónicamente, es decir, las neuronas participantes queman sobredimensionadamente sincrónicamente. A ello se añade que la población de neuronas enferma presenta una actividad neuronal oscilatoria, es decir, las neuronas queman rítmicamente. En el caso de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, la frecuencia media de la actividad rítmica patológica de los entramados de neuronas afectados queda aproximadamente en el entorno de 1 a 30 Hz, aunque puede quedar también fuera de dicha región. En el caso de personas sanas, las neuronas queman, por el contrario, de forma cualitativamente diferente, por ejemplo, de modo no correlacionado.

50 En la termoestimulación aquí descrita, las termoexcitaciones administradas al paciente son recogidas por los termorreceptores y de allí continúan a través del sistema nervioso a una población de neuronas activa patológicamente en el cerebro y/o en la médula espinal. Las termoexcitaciones se configuran de tal modo que la actividad patológicamente sincrónica de la población de neuronas se desincronice. Un descenso del porcentaje de coincidencias de las neuronas provocado por la estimulación puede dar lugar a un descenso de los pesos sinápticos y, con ello, a un abandono de la tendencia a la producción de actividad patológicamente sincrónica.

65 La estimulación selectiva de distintas zonas del cerebro o de la médula espinal se posibilita por la asignación somatotópica de regiones corporales a esas regiones. Por ejemplo, los elementos de estimulación se aplican en el pie, la pierna y el muslo o si no en la mano, el antebrazo y el brazo del paciente. Debido a la estructura somatotópica de las líneas conductoras de los nervios, se estimulan diferentes neuronas por la excitación aplicada en los respectivos lugares. La asignación somatotópica

de lugares de la piel a zonas del cerebro se describe, por ejemplo, en el "Tratado de Anatomía Humana. Representado preferentemente por relaciones funcionales. Tomo 3. Sistema Nervioso y Órganos Sensoriales" de A. Benninghoff y otros; Urban y Schwarzenberg, Munich 1964.

5 Utilizando varias unidades de estimulación y colocándolas en diferentes lugares de la piel, pueden estimularse separadamente, según ello, distintas zonas del cerebro o de la médula espinal, siempre que las termoexcitaciones aplicadas se transmitan por conductores nerviosos a diferentes zonas objetivo, que queden en el cerebro y/o la médula espinal. Las zonas objetivo pueden estimularse durante la termoestimulación con excitaciones eventualmente diferentes y/o desplazadas temporalmente.

10 En una variante de la termoestimulación, la estimulación-(CR) "Coordinated Reset", que se distingue por una gran eficacia 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, aparecido en Biol. Cybern, 89, 2003, páginas 81 a 88), se administran termoexcitaciones a una población de neuronas, que presenta una actividad patológicamente sincrónica y oscilatoria, las cuales provocan en la población de neuronas una recolocación, una llamada reposición, a la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas. Por la recolocación, se sitúa la fase de las neuronas estimuladas independientemente del valor de fase actual en un valor de fase determinado o próximo a él, por ejemplo  $0^\circ$ , (en la práctica no es posible ajustar exactamente un valor de fase determinado, aunque tampoco es necesario para una estimulación-CR eficaz). Por consiguiente, se controla la fase de la actividad neuronal de la población de neuronas enferma mediante una estimulación selectiva. Puesto que es posible además estimular la población de neuronas enferma en diversos lugares, se puede recolocar para diferentes instantes la fase de la actividad neuronal de la población de neuronas enfermas en los distintos lugares de estimulación. Como resultado, se subdivide por ello en varias subpoblaciones la población de neuronas enfermas, cuyas neuronas estaban activas antes sincrónicamente y con igual frecuencia. Dentro de una de las subpoblaciones, las neuronas están además tras la recolocación de la fase sincrónicamente y queman también con la misma frecuencia patológica todavía, pero cada una de las subpoblaciones presenta en lo que se refiere a su actividad neuronal la fase, que les fue forzada por la excitación de la estimulación. Eso significa que las actividades neuronales de las diversas subpoblaciones, tras la recolocación de sus fases, tienen además una trayectoria aproximadamente sinuosa con la misma frecuencia patológica, pero diferentes fases.

30 Condicionado por la interacción patológica entre las neuronas, el estado generado por la estimulación es inestable con por lo menos dos subpoblaciones, y la población de neuronas conjunta se aproxima rápidamente a un estado de completa desincronización, en el que las neuronas queman sin correlación. El estado deseado, es decir, la completa desincronización no está disponible inmediatamente, por tanto, tras la aplicación temporalmente desplazada (o desplazada en fases) de las termoexcitaciones de fase recolocada, sino que se ajusta la mayoría de las veces dentro de pocos periodos o en ninguno como un periodo de la frecuencia patológica.

35 Una teoría para explicar el éxito de la estimulación se basa en que la desincronización deseada últimamente se posibilita ante todo por la interacción intensificada patológicamente entre las neuronas. Además, se aprovecha un proceso autoorganizativo, que es responsable de la sincronización patológica. El mismo provoca que a una división de una población total en subpoblaciones con fases diferentes siga una desincronización. Al contrario de ello, no tendría lugar una desincronización sin interacción intensificada patológicamente.

40 Además puede conseguirse por la estimulación-CR una nueva organización de la conectividad del entramado neuronal dañado de modo que puedan provocarse efectos terapéuticos de larga duración. La reforma sináptica conseguida es de gran importancia para el tratamiento eficaz de enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

45 En la figura 15 se ha representado esquemáticamente una estimulación-CR realizada con cuatro unidades 81 a 84 de estimulación. Con ayuda de las unidades 81 a 84 de estimulación, se estimulan en diversos lugares de la piel del paciente los respectivos termorreceptores con las termoexcitaciones representadas en la figura 14.

50 En la configuración representada en la figura 15, cada una de las unidades 81 a 84 de estimulación aplica una termoexcitación 80 periódicamente con una frecuencia  $f_{stim} = 1/T_{stim}$ . La frecuencia  $f_{stim}$  puede quedar en la zona de 0,1 a 60 Hz y, en especial, en la zona de 30 a 60 Hz o en la zona de 1 a 30 Hz o en la zona de 1 a 20 Hz o en la zona de 5 a 20 Hz, aunque puede adoptar también valores menores o mayores. En especial, la frecuencia  $f_{stim}$  puede quedar cerca de la frecuencia media de la actividad rítmica patológicamente de la red objetivo.

55 La administración de termoexcitaciones 80 sobre diferentes unidades 81 a 84 de estimulación tiene lugar con un retardo  $\tau$  temporal entre las distintas unidades 81 a 84 de estimulación en  $T_{stim}/4$ .

60 En el caso de N unidades de estimulación, puede quedar el retardo  $\tau$  temporal entre respectivamente dos termoexcitadores 80 subsiguientes, por ejemplo, en la zona de una  $n$ -ésima parte del periodo  $1/f_{stim}$ , es decir,  $1/(N \times f_{stim}) = T_{stim}/N$ . En este caso, discurre entre los instantes de comienzo de dos termoexcitaciones 80 subsiguientes, en consecuencia, el tiempo  $T_{stim}/N$ . Del precedente de que el retardo  $\tau$  temporal entre respectivamente dos termoexcitaciones sea de  $T_{stim}/N$ , puede desviarse hasta un grado determinado. Por ejemplo, se puede desviar del valor  $T_{stim}/N$  para el retardo  $\tau$  temporal en hasta  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$  o  $\pm 20\%$ . Con este tipo de divergencias se consiguieron todavía éxitos, es decir, pudo observarse aún un efecto desincronizante.



Las termoexcitaciones aplicadas por las unidades 81 a 84 de estimulación se transmitieron a diferentes subpoblaciones de la población de neuronas patológicamente sincrónicas y repusieron las fases de esas subpoblaciones para instantes respectivamente diferentes, con lo cual se consigue una desincronización de toda la población de neuronas.

5 Para la terapia, se pueden emplear diferentes tipos de la estimulación-CR. Una posibilidad consiste en una estimulación-CR "N de N", es decir, por ciclo  $T_{stim}$  de estimulación se aplican, como en la figura 15 (para  $N=4$ ), termoexcitaciones 80 para todas las N unidades de estimulación. Alternativamente, también puede llevarse a cabo una estimulación-CR "L de N" (siendo  $L < N$ ), en la que por cada ciclo  $T_{stim}$  de estimulación de N unidades de estimulación se pueden, por ejemplo, seleccionar aleatoriamente L y aplicarles las termoexcitaciones. De ese modo puede generarse una mayor variabilidad espacial.

10 Otras variaciones más de la estimulación-CR con cuatro unidades de estimulación ( $N=4$ ) se muestran en las figuras 16 y 17.

15 La figura 16 muestra una pausa, que se pueden prever durante la aplicación de las termoexcitaciones 80 y durante la cual no tiene lugar ninguna estimulación. Tales pausas pueden elegirse discrecionalmente largas y, en especial, ser de un múltiplo entero del periodo  $T_{stim}$ . Además, las pausas pueden ser cumplidas tras un número discrecional de estimulaciones. Por ejemplo, una estimulación puede llevarse a cabo durante P periodos subsiguientes de longitud  $T_{stim}$  y seguidamente cumplirse sin estimulación una pausa durante Q periodos de longitud  $T_{stim}$ , donde P y Q son números pequeños, por ejemplo en el entorno de 1 a 20. Ese esquema puede modificarse ya sea continuarse periódicamente o estocásticamente y/o determinísticamente, por ejemplo, caóticamente.

20 Una posibilidad adicional, de desviarse de la muestra de estimulación fuertemente periódica mostrada en la figura 15 consiste en variar la secuencia temporal de las termoexcitaciones 80 estocástica o determinísticamente o mezcladas estocástica-determinísticamente. La figura 17 muestra que la secuencia lineal, en la que las diferentes unidades de estimulación aplican las termoexcitaciones 80 se varía por periodo  $T_{stim}$  (o también en otros periodos de tiempo). Esa variación puede realizarse estocástica o determinísticamente o mezclada estocástica-determinísticamente.

25 La realización aleatoria mostrada en la figura 17 puede combinarse con la forma de estimulación mostrada en la figura 16. Por ejemplo, en cada uno de los periodos P de tiempo de estimulación subsiguientes de longitud  $T_{stim}$  puede llevarse a cabo una acción aleatoria nueva o si no tiene lugar tras cada pausa de longitud  $Q \times T_{stim}$  m una acción aleatoria y dentro los periodos P de estimulación subsiguientes permanece constante la secuencia, en la que las unidades de estimulación aplicaron las termoexcitaciones 80.

35 Por lo demás, puede desviarse de la muestra de estimulación fuertemente periódica mostrada en la figura 15, siempre que el retardo temporal entre dos termoexcitaciones 80 subsiguientes no sea siempre igual de grande. Puede preverse que las separaciones temporales entre las termoexcitaciones 80 se elijan de forma diversa. También se pueden variar además los tiempos de retardo durante el tratamiento de un paciente. Pueden ajustarse también los tiempos de retardo en lo que se refiere a los tiempos psicológicos de recorrido de señales.

40 El efecto de estimulación conseguido por la aplicación de termoexcitaciones descrita en esta solicitud puede controlarse con ayuda de sensores, que miden la actividad neuronal en la zona objetivo estimulada o en una región unida con la zona objetivo. Como sensores pueden instalarse sensores no invasivos, por ejemplo, electrodos (EEG) de encefalografía, sensores (MEG) de magnetoencefalografía, sensores (LFP) para medir potenciales de campo locales y sensores (EKG) de electrocardiogramas. La actividad neuronal también puede determinarse indirectamente midiendo la actividad muscular producida por ello mediante una electromiografía (EMG).

45 Alternativamente, pueden implantarse los sensores en el cuerpo del paciente. Como sensores invasivos pueden servir, por ejemplo, electrodos epicorticales, electrodos de encéfalo profundo, electrodos EEG subcutáneos o electrodos de médula espinal subdurales o epidurales. Además pueden aplicarse como sensores electrodos a fijar en nervios periféricos.

50 Con ayuda de los sensores puede medirse además la frecuencia media de la actividad rítmica patológicamente del entramado objetivo. La frecuencia  $f_{stim}$  de la estimulación-CR puede adecuarse a la frecuencia medida, Dicha adecuación de frecuencia tiene lugar de modo preferentemente automático, siempre que el dispositivo disponga de medios para el análisis de señales de las señales de medición medidas por los sensores. De ese modo, puede determinarse, por ejemplo, la variabilidad (HRV) de latidos del corazón. Por extracción de los ritmos característicos de la HRV, pueden intensificarse selectivamente ritmos vegetativos fisiológicos o bien desincronizarse ritmos patológicos.

55

**REIVINDICACIONES**

1. Dispositivo para la estimulación de termorreceptores con termoexcitaciones colocados en la piel de un paciente, donde

- 5
- el dispositivo presenta varias unidades (60) de estimulación no invasivas para irradiar la piel del paciente con radiación electromagnética, y una unidad de control,
  - por absorción de la radiación electromagnética en la piel del paciente, se generan termoexcitaciones,
  - las unidades (60) de estimulación presentan respectivamente una superficie principal, por la cual se emite la radiación electromagnética, y varias superficies laterales, en las que se han previsto elementos (61, 62) de conexión
- 10
- primero y segundo,
  - las unidades (60) de estimulación pueden conectarse mutuamente por medio de los elementos (61, 62) de conexión primero y segundo, y
  - por medio de los elementos (61, 62) de conexión primero y segundo se puede establecer una unión mecánica de las unidades (60) de estimulación,
- 15

**caracterizado por que**

- por medio de los elementos (61, 62) de conexión primero y segundo se puede establecer una conexión eléctrica de las unidades (60) de estimulación,
- 20
- las unidades (60) de estimulación presentan respectivamente exactamente en una superficie lateral un primer elemento (61) de conexión y en todas las restantes superficies laterales un segundo elemento (62) de conexión y donde los elementos (61, 62) de conexión primero y segundo se han configurado de tal modo que encajen mutuamente y con ello establezcan una unión, y
- 25
- cada unidad (60) de estimulación está conectada eléctricamente con la unidad de control a través de las unidades (60) de estimulación interconectadas con la respectiva unidad (60) de control y la unidad de control.

2. Dispositivo según la reivindicación 1, donde el primer elemento de conexión es un enchufe (61) macho y el segundo elemento de conexión es un enchufe (62) hembra.

30

3. Dispositivo según la reivindicación 2, donde se han previsto espaciadores (64), que presentan respectivamente un enchufe (61) macho en una superficie lateral, que se puede conectar mecánicamente con un enchufe (62) hembra de una de las unidades (60) de estimulación, donde los espaciadores (64) crean una distancia definida entre las caras inferiores de las unidades (60) de estimulación y la piel del paciente.

35

4. Dispositivo según una de las reivindicaciones precedentes, donde un perfil periférico formado por las superficies laterales de cada una de las unidades (60) de estimulación tiene la forma de un polígono regular, en especial, de un rectángulo o un cuadrado.

40

5. Dispositivo según una de las reivindicaciones precedentes, donde por lo menos dos de las unidades (60) de estimulación son apropiadas para generar radiación electromagnética de al menos longitudes de onda parcialmente diferentes, donde en especial las unidades (60) de estimulación pueden seleccionarse en función de una profundidad de penetración deseada de la radiación electromagnética en la piel del paciente.

45

6. Dispositivo según una de las reivindicaciones precedentes, donde las unidades (60) de estimulación presentan respectivamente varias placas (72) difusoras de radiación y en una escotadura de cada placa (72) se ha integrado respectivamente un diodo (73) electroluminiscente, donde en especial las superficies de las placas(72) , que están orientadas hacia la piel del paciente, son transparentes para la radiación electromagnética generada por los diodos (73) electroluminiscentes y todas las restantes superficies de las placas (72) son reflectantes para la radiación electromagnética generada por los diodos (73) electroluminiscentes.

50

Fig.1

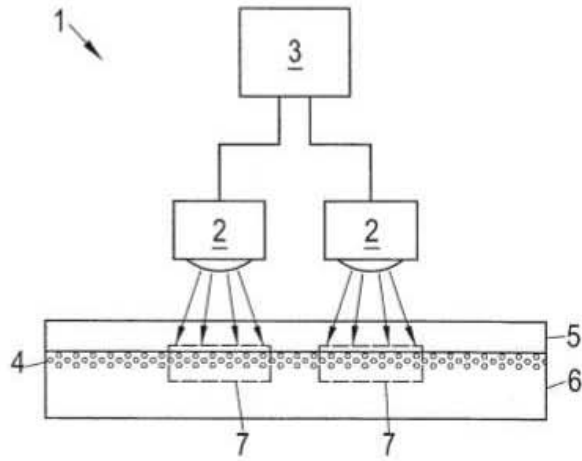


Fig.2

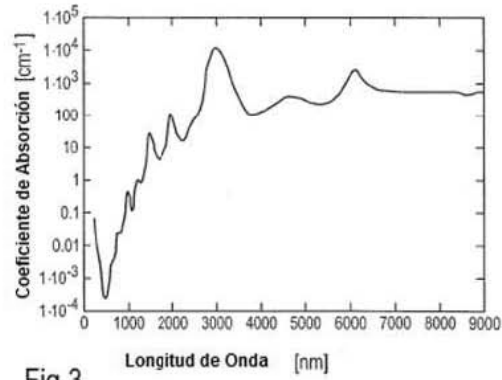
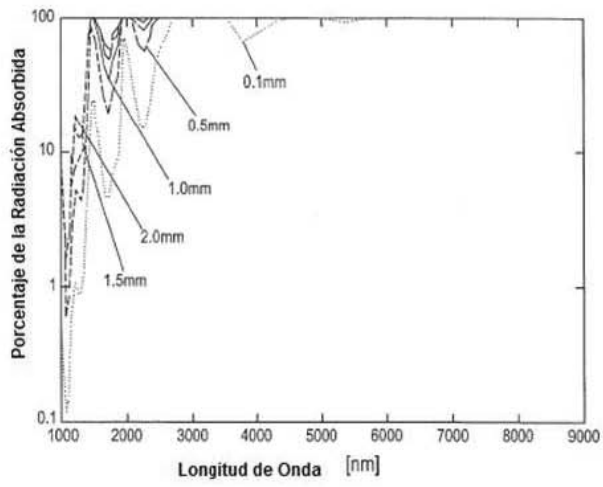
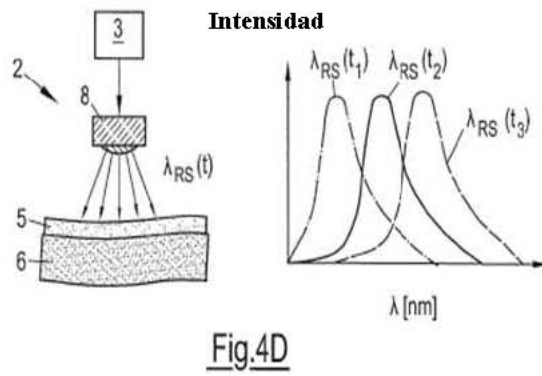
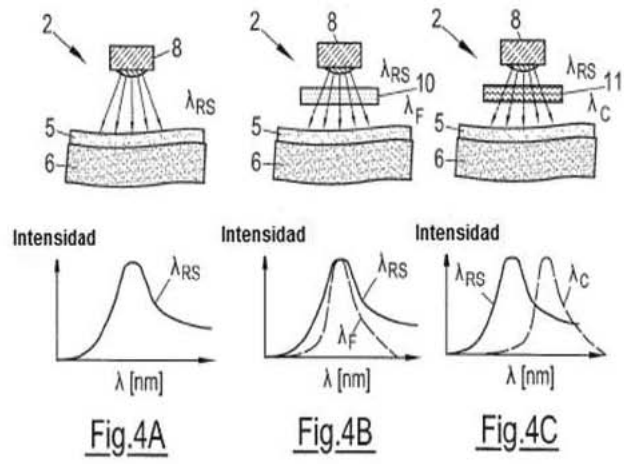
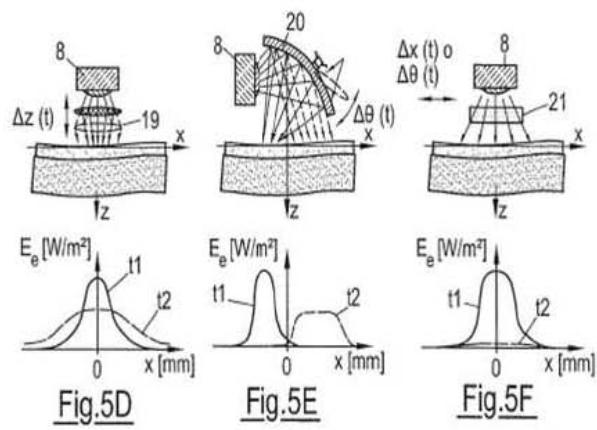
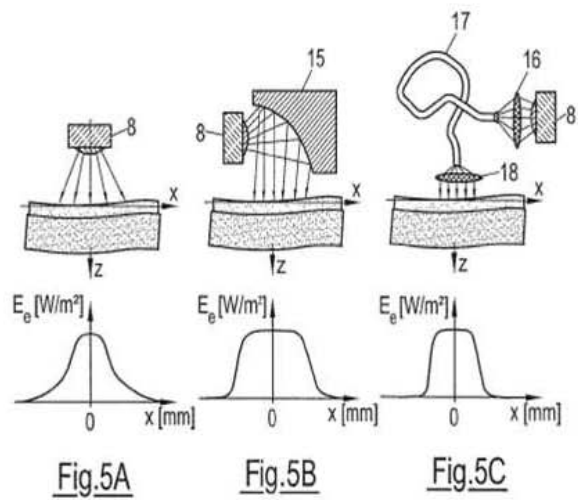


Fig.3







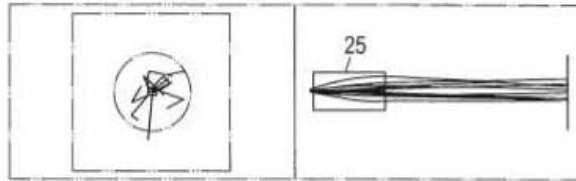


Fig.6A

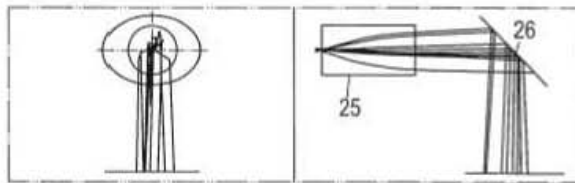


Fig.6B



Fig.6C



Fig.6D



Fig.6E

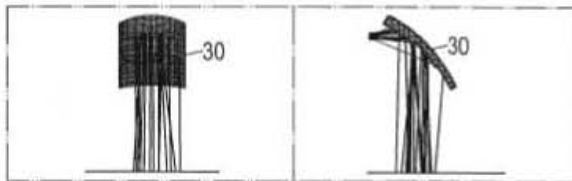


Fig.6F

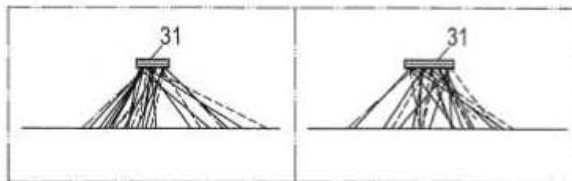


Fig.6G

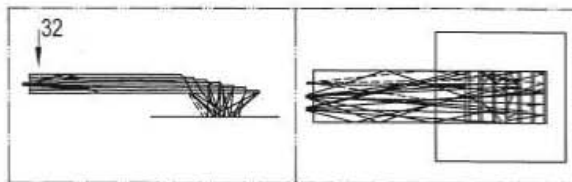
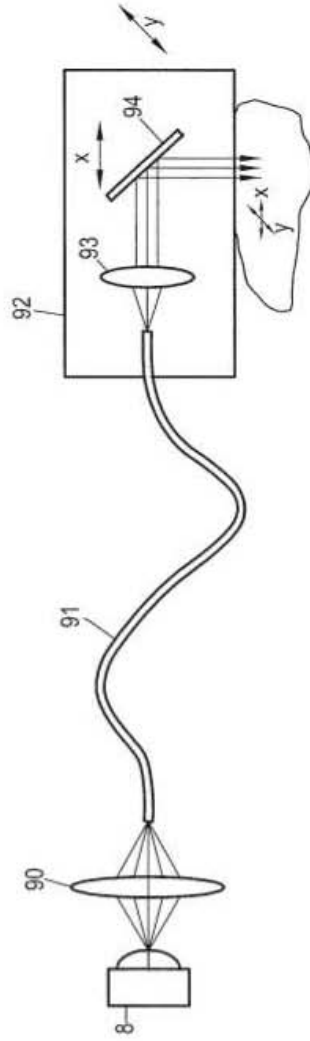


Fig.6H



Fig. 6I



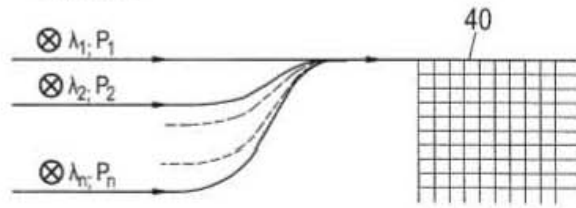
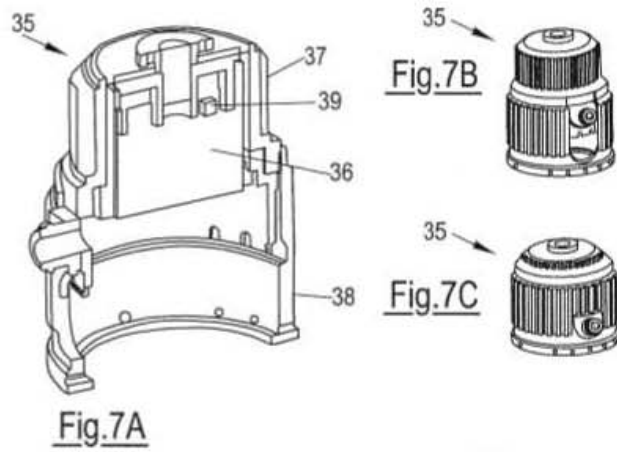


Fig. 8

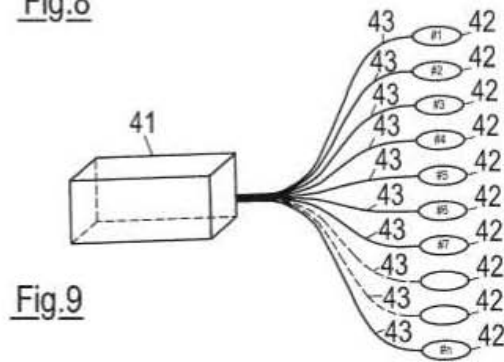


Fig. 9

Fig.10

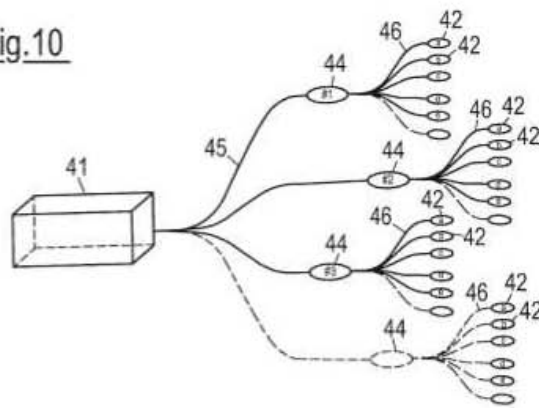


Fig.11A

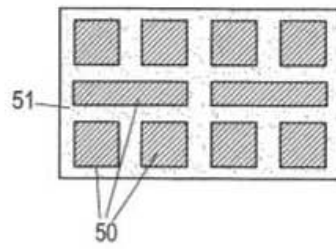


Fig.11B

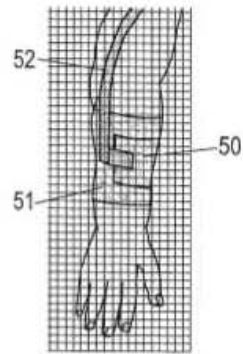


Fig.12A

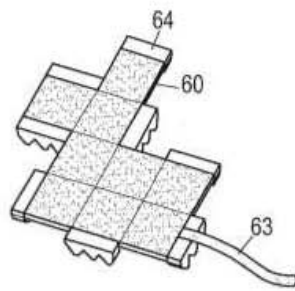


Fig.12B

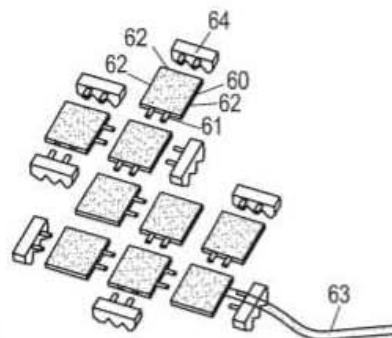


Fig.12C

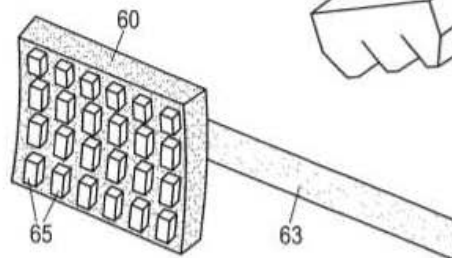


Fig.12D

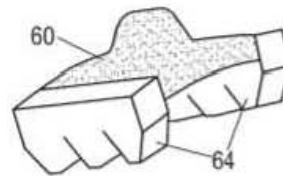


Fig.13A

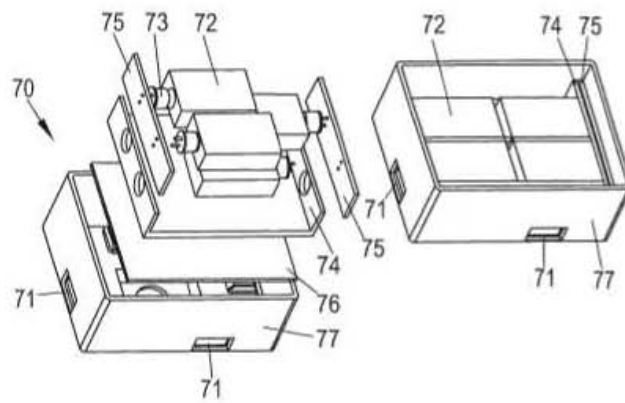


Fig.13B

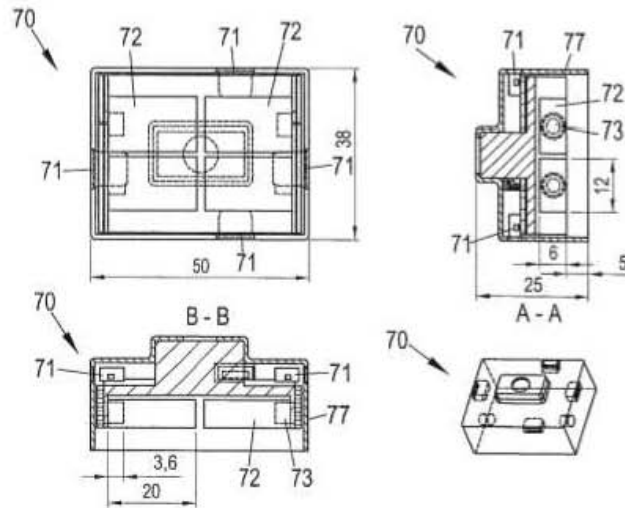


Fig.14

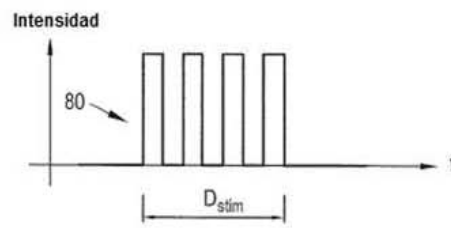


Fig.15

