

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 045**

51 Int. Cl.:

**A61N 1/36** (2006.01)

**A61N 1/05** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.02.2013 PCT/EP2013/052453**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.08.2013 WO13117656**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2013 E 13703067 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2797666**

54 Título: **Aparato para calibrar una neuroestimulación invasiva, eléctrica y desincronizadora**

30 Prioridad:

**08.02.2012 DE 102012002437**

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

**21.11.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TASS, PETER ALEXANDER**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 643 045 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Aparato para calibrar una neuroestimulación invasiva, eléctrica y desincronizadora

5 La invención se refiere a un aparato para la calibración de una neuroestimulación invasiva, eléctrica o desincronizadora.

10 En pacientes con enfermedades neurológicas o psiquiátricas, por ejemplo la enfermedad de Parkinson, temblor esencial, distonía, enfermedades compulsivas, los conjuntos de células nerviosas están activos de forma patológica en zonas circunscritas del cerebro, por ejemplo están excesivamente sincronizados. En este caso, un gran número de las neuronas configuran potenciales de acción sincronizados, es decir, que las neuronas implicadas se activan excesivamente sincronizadas. En cambio, en la persona sana, las neuronas se activan en estas zonas del cerebro cualitativamente de otra manera, por ejemplo de manera no correlacionada.

15 Para el tratamiento de tales enfermedades se han desarrollado técnicas de estimulación, que contrarrestan de manera selectiva la actividad neuronal sincronizada patológicamente. Especialmente la estimulación de "Reinicio Coordinado" (CR) se caracteriza en este caso por actividad terapéutica y seguridad grandes (ver, 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). Para desplegar de manera selectiva en zonas objetivas circunscritas del cerebro una acción desincronizadora, se implantan electrodos (por ejemplo, electrodos profundos) en estas regiones objetivas y/o en regiones de fibras conectadas con ellas. De importancia central para la actividad de la estimulación-CR es que los diferentes contactos de estimulación se encuentren en la población de neuronas a estimular y/o en regiones de fibras conectadas con ella. Se puede realizar una estimulación-CR óptima sólo con al menos dos, mejor con más (por ejemplo, cuatro y más) contactos de estimulación. En particular, los contactos de estimulación óptimos deben seleccionarse de acuerdo con su acción de estimulación real sobre la población de neuronas a desincronizar. Para la selección de los N contactos de estimulación óptimos a partir de un número mayor M (con  $M > N$ ) de contactos de estimulación, no existe hasta ahora ningún procedimiento que funcione automáticamente, que utilice variables de medición objetivas. Más bien, la selección de los contactos de estimulación adecuados y de los parámetros correspondientes (por ejemplo, amplitud de la estimulación) se realiza por medio de pruebas costosas de tiempo. Este proceso de "prueba y error" no garantiza la actividad óptima de la terapia-CR invasiva, puesto que, por una parte, (en particular en el caso de un número mayor de contactos de estimulación) no se investigan todos los tipos de estimulación posibles en el cerebro de forma sistemática y, por otra parte, los pacientes son fatigados a través de investigaciones largas, de manera que sufre naturalmente la colaboración de los pacientes, y se empeoran los resultados de la prueba.

35 El documento WO 2011 / 127 917 A2 publica un aparato convencional para la estimulación de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincronizada y oscilatoria. El aparato comprende una unidad de estimulación con una pluralidad de contactos de estimulación para la estimulación de neuronas en el cerebro y/o en la médula espinal de un paciente con estímulos eléctricos, una unidad de medición para el registro de señales de medición, que reproducen un actividad neuronal de las neuronas estimuladas, y una unidad de control y de análisis para el control de la unidad de estimulación y para el análisis de las señales de medición.

45 La invención tiene el problema de indicar un aparato, que posibilita una calibración independiente del investigador, realizada automáticamente, basada electrofisiológicamente, de los parámetros de la estimulación. En particular, esta calibración debe posibilitar (i) realizar eficazmente la terapia, (ii) evitar efectos secundarios y (iii) configurar la investigación a realizar para el ajuste de los parámetros lo más corta posible, práctica y tolerable para el paciente.

50 El planteamiento del problema en el que se basa la invención se soluciona por medio de las características de la reivindicación 1. Las configuraciones y los desarrollos ventajosos de la invención se indican en las reivindicaciones dependientes.

La invención se explica en detalle a continuación de manera ejemplar con referencia a los dibujos. En éstos:

55 La figura 1 muestra una representación esquemática de un aparato para la neuroestimulación invasiva, eléctrica y desincronizadora durante el funcionamiento.

La figura 2 muestra un diagrama de flujo para la ilustración de la calibración del aparato mostrado en la figura 1 de acuerdo con una primera variante.

60 La figura 3 muestra una representación esquemática de una secuencia de estímulos para el análisis del reinicio de fases realizado a través de los estímulos.

La figura 4 muestra una representación esquemática de una estimulación-CR con dos contactos de estimulación vecinos.

La figura 5 muestra una representación esquemática de una estimulación-CR con dos contactos de estimulación.

La figura 6 muestra una representación esquemática de un tren de pulsos eléctricos utilizados para la

estimulación.

La figura 7 muestra un diagrama de flujo para la ilustración de la calibración del aparato mostrado en la figura 1 de acuerdo con una segunda variante.

5 La figura 8 muestra un diagrama de flujo para la ilustración de la calibración para un electrodo con contactos de estimulación circulares.

La figura 9 muestra un diagrama de flujo para la ilustración de la calibración para un electrodo con contactos de estimulación de forma circular.

La figura 10 muestra una representación esquemática de una variante de la estimulación-CR.

10 La figura 11 muestra una representación esquemática de otra variante de la estimulación-CR; y

La figura 12 muestra una representación esquemática de otro aparato para la calibración basada en EEG de una estimulación-CR.

15 En la figura 1 se representa de forma esquemática un aparato 1 para la calibración de los parámetros de estimulación de una neuroestimulación invasiva, eléctrica y desincronizadora. El aparato 1 está constituido por una unidad de control y de análisis 10, una unidad de estimulación 11 y una unidad de medición 12. Durante el funcionamiento del aparato 1, la unidad de control y de análisis 10 realiza, entre otras cosas, un control de la unidad de estimulación 11. A tal fin, la unidad de control y de análisis 10 genera señales de control 21, que son recibidas por la unidad de estimulación 11. La unidad de estimulación 11 es implantada operativamente en el cuerpo del paciente y genera con la ayuda de las señales de control 21 unos estímulos eléctricos 22, que son administrados al cerebro y/o a la médula espinal. La unidad de control y de análisis 10 y/o la unidad de medición 12 pueden ser unidades no invasivas, es decir, que se encuentran durante el funcionamiento del aparato 1 fuera del cuerpo del paciente y no se implantan operativamente en el cuerpo del paciente.

25 El efecto de la estimulación conseguido a través de los estímulos eléctricos 22 se controla con la ayuda de la unidad de medición 12. La unidad de medición 12 registra una o varias señales de medición 23 medidas en el paciente, las transforma de la misma manera en señales eléctricas 24 y las conduce a la unidad de control y de análisis 10. En particular, por medio de la unidad de medición 12 se puede medir la actividad neuronal en la región objetiva estimulada o en una región conectada con la región objetiva, de manera que la actividad neuronal de esta región está suficientemente estrecha correlacionada con la actividad neuronal de la región objetiva. La unidad de control y análisis 10 procesa las señales 24, por ejemplo las señales 24 pueden ser amplificadas y/o filtradas, y analiza las señales 24 procesadas. Con la ayuda de los registros de estos análisis, la unidad de control y análisis 10 activa especialmente la unidad de estimulación 11. Para la realización de sus cometidos, la unidad de control y de análisis 10 puede contener, por ejemplo, un procesador (por ejemplo un microcontrolador).

35 La unidad de estimulación 11 puede ser un marcapasos cerebral y presenta uno o varios electrodos implantables, por ejemplo, electrodos profundos, así como, dado el caso, cables de conexión intercalados. Los electrodos de la unidad de estimulación 11 están constituidos típicamente por una caña de electrodo aislada y una pluralidad de contactos de estimulación (o bien de superficies de contacto de estimulación), que han sido introducidos en la caña de los electrodos. En la figura 1 se representan de forma ejemplar cuatro contactos de estimulación 25, 26, 27 y 28, la unidad de estimulación 11 puede presentar evidentemente también otro número de contactos de estimulación. La caña de los electrodos y los contactos de estimulación 25-28 están fabricados de un material biocompatible. Además, los contactos de estimulación 25-28 son conductores de electricidad, por ejemplo están fabricados de un metal, y después de la implantación se encuentran en contacto eléctrico directo con el tejido nervioso. Con preferencia, cada uno de los contactos de estimulación 25-28 puede ser activado a través de una línea de alimentación propia. De manera alternativa, también se pueden conectar dos o más contactos de estimulación 25-28 en la misma línea de alimentación. Los contactos de estimulación 25-28 pueden presentar geometrías discretionales, por ejemplo pueden ser redondos o rectangulares o se pueden extender circularmente alrededor de la caña del electrodo y, además, pueden estar dispuestos discretionalmente entre sí.

50 Además de los contactos de estimulación 25-28, cada electrodo puede presentar un electrodo de referencia, cuya superficie es mayor que la de los contactos de estimulación 25-28. Por ejemplo, también la carcasa del generador se puede utilizar como referencia. El electrodo de referencia se emplea durante la estimulación del tejido nervioso para la generación de un potencial de referencia. De manera alternativa, también se puede utilizar uno de los contactos de estimulación 25-28 para esta finalidad. Es decir, que o bien se puede estimular de forma unipolar entre un contacto de estimulación 25-28 individual y el electrodo de referencia o de forma bipolar entre diferentes contactos de estimulación 25-28.

55 La unidad de medición 12 contiene uno o varios sensores, que posibilitan en particular verificar (i) un reinicio inducido por estímulo de la fase de la actividad oscilatoria patológica y (ii) una disminución o bien aumento de la amplitud de la actividad oscilatoria patológica.

60 Como sensores se pueden emplear sensores no-invasivos, por ejemplo electrodos de electroencefalografía (EEG), sensores de magnetoencefalografía (MEG) y sensores para la medición de potenciales de campos locales (LFP). La actividad neuronal se puede determinar también indirectamente a través de medición de la actividad muscular implicada con ello por medio de electromiografía (EMG).

De manera alternativa, los sensores pueden estar implantados en el cuerpo del paciente. Como sensores invasivos pueden servir, por ejemplo, electrodos epicorticales, electrodos cerebrales profundos para la medición, por ejemplo, de campos potenciales locales, electrodos cerebrales subdurales o epidurales, electrodos-EEG subcutáneos y electrodos de la médula espinal subdurales o epidurales. Los electrodos profundos para la medición de los potenciales de campos locales pueden estar reunidos estructuralmente o incluso pueden ser idénticos con los electrodos profundos utilizados para la estimulación.

En general, puede estar previsto que los componentes individuales del aparato 1, en particular la unidad de control y de análisis 10, la unidad de estimulación 11 y/o la unidad de análisis 12, estén separados en la construcción unos de los otros. Por lo tanto, el aparato 1 se puede concebir también como sistema.

El aparato 1 se puede emplear en particular para el tratamiento de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, por ejemplo enfermedad de Parkinson, temblor esencial, temblor como consecuencia de esclerosis múltiples así como otros temblores patológicos, distonía, epilepsia, depresión, trastornos del movimiento, enfermedades del cerebelo, enfermedades compulsivas, enfermedades de demencia, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Tourette, autismo, trastornos funcionales después de ataque de apoplejía, espasmos, zumbido de los oídos, trastornos del sueño, esquizofrenia, síndrome de intestino irritado, enfermedades maniáticas, trastorno de la personalidad de línea límite, síndrome de déficit de atención, síndrome de hiperactividad de déficit de atención, pasión por el juego, neurosis, apetito excesivo, manía de adelgazamiento, trastornos alimenticios, síndrome de Burnout, fibromialgia, migrañas, dolor de cabeza de racimo, dolor de cabeza general, neuralgia, ataxia, trastorno compulsivo o hipertonia, así como otras enfermedades, que se caracterizan por sincronización neuronal incrementada patológicamente.

Las enfermedades mencionadas anteriormente pueden ser provocadas por un trastorno de la comunicación bioeléctrica de conjuntos de neuronas, que están conjuntados en circuitos específicos. En este caso, una población de neuronas genera actividad neuronal patológica constante y posiblemente una conectividad patológica conectada con ella (estructura de red). En este caso, un número grande de neuronas configura potenciales de acción sincronizados, es decir, que las neuronas implicadas se activan de forma excesivamente sincronizada. A ello hay que añadir que la población de neuronas patológicas presenta una actividad neuronal oscilatoria, es decir, que las neuronas se activan rítmicamente. En el caso de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, la frecuencia media de la actividad rítmica patológica de los conjuntos de neuronas respectivos está aproximadamente en el intervalo de 1 a 50 Hz, pero también puede estar fuera de este intervalo. En personas sanas, en cambio, las neuronas se activan cualitativamente de forma diferente, por ejemplo de manera no correlacionada.

En la figura 1 se representa el aparato 1 durante una estimulación-CR. En el cerebro 29 o médula espinal 29 del paciente, al menos una población de neuronas 30 presenta una actividad sincronizada y oscilatoria patológica, como se ha descrito anteriormente. La unidad de estimulación 11 estimula la población de neuronas 30 patológicamente activa en el cerebro 20 y/o la médula espinal 29 con estímulos eléctricos 22 o bien directamente o, en cambio, los estímulos 2 son transmitidos a través del sistema nervioso a la población de neuronas 30 patológicamente activa. Los estímulos eléctricos 22 están configurados de tal forma que se desincroniza la actividad patológicamente activa de la población de neuronas 30. Una reducción provocada por la estimulación de la tasa de coincidencia de las neuronas puede conducir a una reducción de los pesos sinápticos y, por lo tanto, a un olvido de la tendencia a la producción de actividad patológicamente sincronizada.

Los estímulos eléctricos 22 administrados durante la estimulación-CR provocan en la población de neuronas 30 un reinicio, un llamado reseteo, de la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas. A través del reinicio se coloca la fase de las neuronas estimuladas, independientemente del valor actual de las fases, a un valor determinado o casi a un valor determinado, por ejemplo 0° (en la práctica, no es posible ajustar exactamente un valor determinado de las fases, pero esto no es necesario para una estimulación-CR con éxito). De esta manera se controla la fase de la actividad neuronal de la población de neuronas patológicas 30 por medio de una estimulación selectiva. Puesto que la población de neuronas patológicas 30 es estimulada a través de los contactos de estimulación 25-28 en diferentes lugares, se puede reiniciar la fase de la actividad neuronal de la población de neuronas patológicas 30 en los diferentes lugares de estimulación en diferentes instantes. De esta manera, como resultado, se disocia la población de neuronas patológicas 30, cuyas neuronas estaban activas anteriormente de forma sincronizada y con la misma frecuencia y fase, en varias sub-poblaciones, que se representan de forma esquemática en la figura 1 y se identifican con los signos de referencia 32, 32, 33 y 34. Por ejemplo, el contacto de estimulación 25 estimula la sub-población 31, el contacto de estimulación 26 estimula la sub-población 33 y el contacto de estimulación 27 estimula la sub-población 33 y el contacto de estimulación 28 estimula la sub-población 34. Dentro de cada una de las sub-poblaciones 31-34, las neuronas están en adelante sincronizadas después del reinicio de la fase y funcionan también en adelante con la misma frecuencia patológica, pero cada una de las sub-poblaciones 31-34 presenta con respecto a su actividad neuronal la fase que le ha sido forzada a través del estímulo de estimulación generado por el contacto de estimulación 25-28 respectivo. Esto significa que las actividades neuronales de las sub-poblaciones 31-34 individuales tienen después del reinicio de sus fases en adelante un desarrollo aproximadamente de forma sinusoidal con la misma frecuencia patológica, pero fases diferentes.

5 Condicionado por la interacción patológica entre las neuronas, el estado generado a través de la estimulación con al menos dos sub-poblaciones es inestable, y toda la población de neuronas 30 se aproxima rápidamente a un estado de desincronización completa, en el que las neuronas funcionan de manera no correlacionada. El estado deseado, es decir, la desincronización completa no está presente, por lo tanto, inmediatamente después de la aplicación desplazada en el tiempo (o desfasada) de los estímulos de reinicio de las fases 22, sino que se ajusta la mayoría de las veces dentro de algunos periodos o incluso en menos de un periodo de la frecuencia patológica.

10 Una teoría para la explicación del éxito de la estimulación se base en que la desincronización deseada en último término se posibilita ya a través de la interacción patológica incrementada entre las neuronas. En este caso, se aprovecha un proceso de auto organización, que es responsable de la sincronización patológica. El mismo provoca que a una división de una población total 30 en sub-poblaciones 31-34 con diferentes fases siga una desincronización. En oposición a ello, no se realizaría ninguna desincronización sin una interacción patológica incrementada de las neuronas.

15 Además, a través de la estimulación-CR se puede conseguir una reorganización de la conectividad de las redes neuronales perturbadas, de manera que se pueden conseguir efectos terapéuticos permanentes. La reconstrucción sináptica conseguida tiene gran importancia para el tratamiento eficaz de enfermedades neurológicas o siquiátricas.

20 A continuación se describe la calibración, que se realiza con el aparato 1, para calcular de esta manera los lugares óptimos de la estimulación y en particular los parámetros óptimos de la estimulación para la estimulación-CR eléctrica.

25 Un aspecto esencial de la calibración consiste en seleccionar a partir de un grupo de contactos de estimulación presentes aquéllos que después de la implantación en el cerebro o en la médula espinal del paciente están en condiciones de realizar un reinicio de las fases de la oscilación patológica. La oscilación patológica se mide, por ejemplo, por medio (de la macroseñal) EEG; corresponde al macroplano de una sincronización patológicamente excesiva de las neuronas individuales dentro de la(s) población(es) de neuronas afectadas. Los contactos de estimulación, a través de los cuales se puede realizar en cada caso un reinicio de las fases, son verificados en adelante por que no se aplican por parejas como estimulación-CR para un incremento de la sincronización (es decir, que conducen a la amplitud de la oscilación patológica) y por que a través del grupo total de  $N (> 2)$  contactos de estimulación, que está constituido por parejas efectivas puras de este tipo de contactos de estimulación, se puede utilizar para una estimulación-CR efectiva, es decir, que esta estimulación-CR es desincronizada, de manera que se reduce la amplitud de la oscilación patológica. En el caso de que  $N = 2$ , sólo se investiga la acción desincronizadora de la pareja de contactos de estimulación.

También puede estar previsto que se omita la tapa del ensayo de las parejas de contactos de estimulación y se prosiga inmediatamente con el ensayo de la acción desincronizadora de los  $N$  contactos de estimulación.

40 El modo de proceder esbozado anteriormente se puede configurar diferente de acuerdo con los requerimientos médicos. Para la ilustración de describen dos variantes a continuación.

45 Las etapas realizadas de acuerdo con una primera variante están agrupadas en el diagrama de flujo de la figura 2. Esta variante se selecciona cuando deben seleccionarse el mayor número posible de contactos de estimulación efectivos (es decir, que reinician la fase de la oscilación patológica). A partir de todos los contactos de estimulación presentan se seleccionan los  $N$  contactos de estimulación, que provocan un reinicio de las fases de la oscilación patológica de la actividad del cerebro (o bien de la actividad muscular). También se puede utilizar un subgrupo de todos los contactos de estimulación presentes (físicamente). Por ejemplo, se puede seleccionar el tercio superior, medio o inferior (que se encuentra en la punta de los electrodos) de todos los contactos de estimulación de un electrodo. También se pueden seleccionar todos los contactos de estimulación que – según informaciones adicionales – son especialmente prometedores. Tales informaciones adicionales son, por ejemplo: informaciones reconstruidas a partir de investigaciones de resonancia nuclear y/o investigaciones de tomografía por ordenador con respecto a la posición del electrodo (todos los contactos de estimulación) con relación a la dilatación de la región objetiva a estimular o de una banda de fibras a estimular. Adicionalmente se pueden utilizar todavía simulaciones numéricas basadas en ello de modelos de ordenador como indicación de los contactos de estimulación óptimos para limitar a priori de manera correspondiente los contactos de estimulación a ensayar. Pero tal información adicional se puede utilizar también sólo para la comparación con el ensayo funcional. Si, por ejemplo, los resultados del ensayo funcional corresponden a los resultados de la reconstrucción anatómica y a la simulación dinámica por ordenador, entonces se puede partir de la máxima seguridad de la calibración.

60 A partir de todos los contactos de estimulación presentes o bien de un subgrupo descrito anteriormente de los mismos se seleccionan en primer lugar el número  $N$  máximo posible de contactos de estimulación, que pueden reiniciar la fase de la actividad cerebral (o bien de la actividad muscular) oscilatoria patológica. A tal fin, se verifican individualmente todos los contactos de estimulación o bien los contactos de estimulación de un subgrupo,

administrando en una primera etapa estímulos eléctricos sobre cada uno de estos contactos de estimulación al tejido nervioso. La intensidad de los estímulos se selecciona en este caso para que los estímulos estén en condiciones de provocar un reinicio de las fases de la oscilación patológica (que corresponde a una actividad neuronal sincronizada). En el caso de que la intensidad inicial de los estímulos se haya seleccionado demasiado débil, se eleva la intensidad de los estímulos por medio de un ajuste correspondiente de los parámetros de estimulación. A los parámetros de estimulación ajustables pertenecen la amplitud de los impulsos individuales, la duración de los impulsos individuales, la frecuencia de los impulsos dentro del tren de pulsos y el número de los impulsos individuales en el tren de pulsos. La verificación de los parámetros de estimulación se realiza por medio de un análisis del reinicio de las fases, por ejemplo el análisis de "reseteo de fases" descrito más adelante.

El análisis del reinicio de las fases de la oscilación patológica se realiza típicamente por medio de un conjunto de estímulos idénticos. De forma ejemplar, se registra en la figura 3 un conjunto de este tipo de estímulos eléctricos 40 con relación al tiempo  $t$ , que se aplican de forma sucesiva por cada uno de los contactos de estimulación. Para la prevención del fenómeno de "Arrastre", debería mantenerse un intervalo entre estímulos ISI entre los estímulos 40 individuales suficientemente grande y una longitud aleatoria. El intervalo medio entre los estímulos debería ser suficientemente largo en comparación con la respuesta del estímulo propiamente dicha, para que no se solapen las respuestas de los estímulos y se atenúen totalmente durante la administración del estímulo 40 siguiente.

En los estímulos 40 se trata con preferencia de ráfagas, es decir, de trenes de impulsos cortos de alta frecuencia (de manera que los pulsos individuales están equilibrados en la carga). Los parámetros de los impulsos 40 dependen en gran medida de la geometría de los electrodos utilizados y de las superficies de contacto de estimulación no deben exceder valores límites de seguridad conocidos por el técnico, para que no se produzcan efectos nocivos para el tejido (ver "Selection of stimulus parameters for deep brain stimulation" de A. M. Kuncel y W. M. Grill (publicado en Clin. Neurophysiol. 115, 2004, páginas 2431 a 2441) y "Matching geometry and stimulation parameters of electrodes for deep brain stimulation experiments - numerical considerations" de U. Gimsa et al. (publicado en J. Neurosci. Methods 150, 2006, páginas 212 a 227)). En determinadas dimensiones utilizadas para el uso clínico de las superficies de contacto de la estimulación, la amplitud de los pulsos individuales está, por ejemplo, en el intervalo de 0,2 mA a 4 mA y casos raros hasta 6 mA. La duración de estos pulsos individuales está entre 10  $\mu$ s y 500  $\mu$ s y en particular entre 60  $\mu$ s y 200  $\mu$ s. En un tren de pulsos se encuentran entre 1 y 20 y en particular entre 3 y 9 pulsos individuales. La frecuencia dentro de un tren de pulsos está entre 80 Hz y 500 Hz, con preferencia entre 100 Hz y 200 Hz, por ejemplo 130 Hz.

Con la ayuda de las señales de medición registradas por la unidad de medición en reacción a la amplitud de los estímulos 40, la unidad de control y de análisis determina si los estímulos 40 aplicados por los contactos de estimulación individuales reinician la fase de la actividad cerebral patológica, sincronizada y oscilatoria. En este caso, la unidad de control y de análisis se selecciona en una segunda etapa a partir de los contactos de estimulación ensayados aquellos contactos de estimulación, que poder reiniciar la fase de la actividad cerebral (o bien de la actividad muscular) patológica, sincronizada y oscilatoria. Se conocen por el técnico procedimientos para la verificación de un reinicio de las fases de este tipo.

Una posibilidad, que es conocida por el técnico para el análisis del reinicio de las fases, consta de un análisis del "reseteo de las fases" por medio de estímulos eléctricos aplicados individualmente (que están constituidos por un estímulo individual o por un paquete de pulsos de alta frecuencia con frecuencia intra-ráfaga con preferencia de > 100 Hz, por ejemplo 130 Hz, como se describe más adelante en conexión con la figura 6), como se describe, por ejemplo en el 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). A tal fin, se calcula el índice de "reseteo de las fases" (ver ecuación 8 "índice del bloqueo del estímulo para  $v = 1$ ). La fase utilizada para el cálculo del reinicio de las fases se calcula, por ejemplo, por medio de la Transformación de Hilbert a partir de la señal determinada por medio de filtrado de pasabanda o bien "descomposición del modo empírico", que representa la actividad oscilatoria patológica (esta última posibilidad, en comparación con el filtrado pasabanda, una determinación independiente de los parámetros de modos fisiológicamente relevantes en diferentes zonas de frecuencia, ver "The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis" de N. E. Huang et al. (publicado en Proceedings of the Royal Society of London Series A, 1998, Vol. 454, páginas 903 a 995); la combinación de la "descomposición de modo empírico" con la Transformación de Hilbert siguiente se designa con Transformación de Hilbert-Huang, ver "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, Vol. 459, Páginas 2317 a 2345)). Se consigue un reinicio de las fases cuando el índice de "reseteo de las fases" excede el 99 por ciento de la pre-distribución de estímulos del índice de "reseteo de las fases" (ver la figura 4 en "Stochastic phase resetting of two coupled phase oscillators stimulated at different times" de P. A. Tass). En el caso de que se desee una acción más fuerte de reinicio de las fases, se pueden seleccionar también umbrales más elevados, por ejemplo el doble o el triple del 99 por ciento de la pre-distribución de estímulos del índice de "reseteo de las fases".

De manera alternativa a este análisis de los datos se pueden aplicar también procedimientos más sencillos de

análisis de datos, que permiten aproximar la detección del reinicio de las fases con exactitud suficiente en la práctica. Por ejemplo, se puede promediar simplemente sobre el conjunto de respuestas de los estímulos. Se puede partir de manera aproximada de un reinicio de las fases cuando el valor máximo de la respuesta de los estímulos excede el 99 por ciento de la pre-distribución de estímulos de la respuesta promediada (o su doble triple) (ver la figura 6 en "Stochastic phase resetting of two coupled phase oscillators stimulated at different times" de P. A. Tass).

En el caso de que no se utilice ninguna señal del cerebro (LFP, EEG, MEG, corrientes del cerebro, o bien momentos dipolares en función del tiempo calculados a través de procedimientos inversos a partir de señales de EEG y/o MEG), sino la actividad muscular en el caso de un paciente con tremor (temblor) patológico, se puede realizar otro procesamiento previo (conocido por el técnico) de la señal de la actividad muscular (por ejemplo, la EMG de la superficie): en primer lugar se filtra con paso alto la EMG de la superficie (por ejemplo A 25 Hz) para extraer solamente la actividad de ráfaga, pero eliminar los artefactos del movimiento (en la zona de frecuencia del tremor patológico, por ejemplo a 5 Hz). Como etapa siguiente, se rectifica la señal filtrada con paso alto, es decir, que se toma el importe. Esta señal es procesada entonces como una señal del cerebro (LFP, EEG, MEG, corrientes del cerebro, o bien momentos dipolares en función del tiempo calculados a través de procedimientos inversos a partir de señales de EEG y/o MEG).

Las señales EEG y MEG son analizadas, por ejemplo, o bien después del procesamiento previo correspondiente (por ejemplo, eliminación conocida por el técnico de artefactos como artefactos de parpadeo) directamente o, en cambio, después del cálculo de las corrientes cerebrales que sirven de base por medio del procedimiento conocido por el técnico para el cálculo regresivo (por medio de densidades de la corriente o varios dipolos distribuidos en el espacio). En el último caso, se analiza el transcurso del tiempo de corrientes cerebrales o bien de momentos dipolares. Esto posibilita realizar una calibración adaptada específicamente a la acción de reinicio de las fases en una o varias áreas del cerebro especialmente relevantes.

En una tercera etapa se verifica si los contactos de estimulación están suficientemente alejados entre sí en comparación con la dilatación de la población de neuronas a estimular (para evitar que dos o más contactos de estimulación estimulen la misma sub-población). A tal fin, se realiza a través de contactos de estimulación vecinos, respectivamente, una estimulación-CR de 2 contactos ENSAYO-2CR. La figura 4 muestra un ENSAYO-2CR de este tipo con dos contactos de estimulación vecinos, que corresponden, respectivamente, a un canal. A través de cada uno de los dos contactos de estimulación se aplican los estímulos eléctricos 40 en una secuencia periódicamente con el periodo  $T_{stim}$ . En el presente caso, cada secuencia comprende tres estímulos eléctricos 40, pero las secuencias pueden contener también otros estímulos 40. Después de cada secuencia se mantiene una pausa y a continuación se repite la secuencia. La pausa entre las secuencias puede ser, por ejemplo, un múltiplo de número entero del periodo  $T_{stim}$ . Además, la demora temporal entre las secuencias de diferentes canales es  $T_{stim}/2$ , de manera que se puede desviar de este valor, por ejemplo,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$  o  $\pm 20\%$ .

El periodo  $T_{stim}$  se selecciona cerca del periodo medio de la oscilación patológica. Por ejemplo, se selecciona la frecuencia de estimulación  $f_{stim} = 1/T_{stim}$  en el ENSAYO-2CR (y de la misma manera en el ENSAYO-NCR descrito más adelante) o bien se adapta a la banda de frecuencia a desincronizar (por ejemplo, en el caso de la sincronización patológica en la banda Delta se adapta una frecuencia de estimulación que se encuentra en ella o bien todavía mejor que se encuentra en la mitad inferior, es decir, por ejemplo, 1,5 Hz) o – por ejemplo, antes de comenzar cada verificación por decirlo así en-línea – al pico en el espectro de potencia de la banda de frecuencia patológica. En el último caso, se selecciona la frecuencia de estimulación  $f_{stim}$  de tal manera que ésta corresponde a 1:1 de la frecuencia-punta o – menos preferido – a un múltiplo menor n:m de la misma (n, m son números enteros y con preferencia  $< 10$ ). Además, se puede utilizar un valor de la literatura para el periodo medio de la oscilación patológica, y el periodo  $T_{stim}$  utilizado para la estimulación se puede desviar de este valor de la literatura, por ejemplo hasta  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$  o  $\pm 6\%$ . Típicamente, la frecuencia de estimulación  $f_{stim}$  está en el intervalo de 1 a 35 Hz.

La unidad de control y de análisis analiza las señales de medición registradas como reacción al ENSAYO-2CR. La amplitud de la oscilación patológica no debería elevarse a través de la estimulación mostrada en la figura 4, en el caso más favorable incluso debería producirse una disminución ligera (que corresponde a una desincronización débil). En comparación con la dilatación total de la población de neuronas los contactos de estimulación colocados demasiado próximos pueden conducir, en el caso más desfavorable, a un aumento de la sincronización, es decir, a un crecimiento de la amplitud de la oscilación patológica. Esto debería evitarse. En este caso, de manera correspondiente, de aquella pareja de contactos de estimulación, que actúa con efecto de sincronización en el ENSAYO-2CR, se elimina el contacto de estimulación que, de acuerdo con la investigación inicial, tiene una acción más débil de reinicio de las fases. El ensayo-2CR se realiza para todas las parejas vecinas de los N contactos de estimulación seleccionados previamente con eliminación, dado el caso, siguiente de contactos de estimulación inadecuados y se puede aplicar tan frecuentemente hasta que por último permanezca un grupo de  $N'$  ( $\leq N$ ) contactos de estimulación.

En una cuarta etapa se realiza una estimulación-CR sobre todos estos  $N'$  contactos de estimulación (ENSAYO-NCR), como se muestra, por ejemplo, en la figura 5 para  $N' = 4$ . En cada uno de los cuatro canales (cada canal

corresponde a un contacto de estimulación activo) se aplica el estímulo eléctrico 40 en una secuencia periódicamente con el periodo  $T_{stim}$ , de manera que  $T_{stim}$  está también aquí, como se ha descrito anteriormente, cerca del periodo medio de la oscilación patológica (típicamente es  $f_{stim} = 1/T_{stim}$  en el intervalo de 1 a 35 Hz). En el presente ejemplo, cada secuencia comprende tres estímulos 40, pero las secuencias pueden contener también más estímulos 40. Después de cada secuencia se mantiene una pausa determinada y a continuación de repite la secuencia. Además, la demora de tiempo entre las secuencias de canales vecinos es  $T_{stim}/4$ , puesto que están presentes cuatro canales. Para el caso genera de  $N'$  canales, la demora de tiempo de canales vecinos sería  $T_{stim}/N'$  (de este valor se puede desviar también, por ejemplo, hasta  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$  o  $\pm 20\%$ ).

10 Cuando esta estimulación-CR suprime la actividad neuronal patológicamente sincronizada y oscilatoria de las neuronas estimuladas y actúa, en particular con efecto de desincronización (es decir, cuando la amplitud de la oscilación patológica cae significativamente por debajo de la amplitud antes del comienzo de la estimulación; ensayos de significancia correspondientes son conocidos por el técnico), se seleccionan estos  $N'$  contactos de estimulación para el tratamiento del paciente. Si éste no fuera el caso, debe eliminarse un contacto de estimulación menos eficiente; y el procedimiento comienza de nuevo en el ENSAYO-2CR o bien pasa al ENSAYO-1CR.

15 El ENSAYO-1CR se utiliza en el caso subóptimo, cuando sólo está activo un contacto de estimulación (es decir, que provoca un reinicio de las fases). En este caso, se verifica si una estimulación-CR de un contacto débil (es decir, realizada, en comparación con la estimulación de alta frecuencia estándar con una amplitud más reducida en el factor 2 o – mejor – en el factor 3), es decir, una aplicación periódica de ráfagas de estimulaciones, provoca una reducción significativa de la amplitud de la oscilación patológica. Si éste fuera el caso, se puede seleccionar por la unidad de control y de análisis esta variante como modo de tratamiento. Pero la unidad de control y de análisis debería proporcionar en cualquier caso un aviso de alarma, en el que se indica claramente que la estimulación-CR de un contacto es claramente subóptima: actúa de forma claramente más lenta que una estimulación-CR de varios canales y en el caso de altas intensidades de la estimulación oculta el peligro de la acción de sincronización.

Si en el marco del procedimiento de ensayo no permaneciese ya un único contacto de estimulación activo, entonces la unidad de control y de análisis proporciona un mensaje de error correspondiente y se interrumpe el ensayo.

30 La primera variante se puede realizar – como ya se ha descrito – también con la condición marginal de que el número máximo de contactos de estimulación selectivos debe seleccionarse a partir de una subcantidad de contactos de estimulación. La subcantidad puede estar definida, por ejemplo, principalmente orientada al aparato (por ejemplo, el tercio superior o medio o inferior de todos los contactos de estimulación) o a través de informaciones adicionales, por ejemplo anatómicas (contactos de estimulación, que se encuentran según la configuración en la zona objetiva).

35 La figura 6 muestra de forma ejemplar un tren de pulsos 50, que se puede emplear como estímulo individual 40 en los procedimientos de estimulación mostrados en las figuras 3, 4 y 5. El tren de pulsos 50 puede estar constituido por 1 a 100, en particular por 2 a 10, pulsos eléctricos 51 individuales compensados en la carga (en la figura 6 se muestran de forma ejemplar 3 pulsos 51 individuales). Los pulsos 51 individuales se repiten dentro del tren de pulsos 50 con una frecuencia  $f_{Pulso} = 1/T_{Pulso}$  en el intervalo de 50 a 500 Hz, en particular en el intervalo de 100 a 150 Hz. Los pulsos 51 individuales pueden ser pulsos controlados por la corriente o controlados por la tensión, que se componen de una porción inicial del pulso 52 y una porción del pulso 53 siguiente a ella, que fluye en dirección opuesta, de manera que la polaridad de las dos porciones del pulso 52 y 53 se pueden intercambiar también frente a la polaridad mostrada en la figura 6. Además, se puede insertar una pausa de una longitud de hasta 20  $\mu s$  entre ambas porciones del pulso 52, 53. La duración 54 de la porción del pulso 52 está en el intervalo de 1  $\mu s$  y 500  $\mu s$ . La amplitud 55 de la porción del pulso 52 está en el caso de pulsos controlados por la corriente en el intervalo entre 9 mA y 25 mA y en el caso de pulsos controlados por la tensión en el intervalo de 0 a 20 V. La amplitud de la porción del pulso 53 es menor que la amplitud 55 de la porción del pulso 52. A tal fin, la duración de la porción del pulso 53 es más larga que la duración de la porción del pulso 52. Las porciones del pulso 52 y 53 están dimensionadas en el caso ideal de tal forma que la carga, que se transmite a través de ellas, es de la misma magnitud en las dos porciones del pulso 52 y 53, es decir, que las superficies representadas rayadas en la figura 6 son de la misma magnitud. De acuerdo con ello, a través de un pulso 51 individual se introduce en el tejido exactamente tanta carga como se extrae a partir del tejido.

55 La forma rectangular representada en la figura 3 de los pulsos 51 individuales representa una forma ideal. De acuerdo con la calidad de la electrónica que genera los pulsos 54 individuales, se desvía de la forma rectangular ideal.

60 En lugar de pulsos eléctricos individuales o trenes de pulsos se pueden emplear también estímulos eléctricos configurados de otra manera durante la estimulación-CR, por ejemplo patrones de estímulos continuos en el tiempo. Las formas de las señales descritas anteriormente y sus parámetros deben entenderse, por lo tanto, sólo de forma ejemplar. En general, se puede prever que se desvíen de las formas de las señales y sus parámetros indicados anteriormente.



A continuación se describe una segunda variante de calibración para la determinación de los parámetros óptimos de estimulación y de los lugares óptimos de estimulación para la estimulación-CR eléctrica, cuyas etapas esenciales están agrupadas en el diagrama de flujo de la figura 7.

5 Con una geometría correspondiente de los electrodos, por ejemplo en presencia de muchos contactos de estimulación, puede ser ventajoso desde el punto de vista médico no realizar la estimulación-CR sobre el mayor número posible de contactos de estimulación, sino sobre un número óptimo de contactos de estimulación. En este caso, se selecciona al comienzo de la calibración el número N deseado de contactos de estimulación. Si exactamente N contactos de estimulación provocasen un reinicio de las fases de la oscilación patológica, se investiga (como en la primera variante) en un ENSAYO-2CR y en el ENSAYO-NCR siguiente, si la estimulación-CR, aplicada sobre todos los N contactos de estimulación, conduce a una reducción significativa de la amplitud de la oscilación patológica.

15 Si  $M (> N)$  contactos de estimulación provocasen un reinicio de las fases de la oscilación patológica, se crea según un criterio de selección una lista de rango de N-grupos de contacto posibles.

De acuerdo con un primer criterio de selección, a partir de los M contactos de estimulación se seleccionan los N contactos de estimulación más alejados entre sí. Si existiesen dos o más posibilidades, se seleccionan aquellos contactos de estimulación con el máximo índice acumulativo de "reseteo de las fases" (valor máximo sumados sobre todos los contactos de estimulación).

De acuerdo con un segundo criterio de selección, a partir de M contactos de estimulación se seleccionan aquellos N contactos de estimulación, que provocan el máximo reinicio de las fases.

25 Según un tercer criterio de selección, a partir de M contactos de estimulación se seleccionan aquellos N contactos de selección, que tienen el máximo solape con la condición marginal calculada a través de una reconstrucción anatómica (y, dado el caso, simulación dinámica adicional por ordenador) (de la región objetiva a estimular). Por ejemplo, se pueden seleccionar aquellos N contactos de estimulación, que están más próximos a la región objetiva.

30 De acuerdo con esta lista de rango (de manera similar al modo de proceder descrito anteriormente) por medio del ENSAYO-2CR y el ENSAYO-NCR siguiente, se calcula el grupo óptimo con N contactos de estimulación. Si esto no fuera posible, o bien se selecciona una estimulación-CR de un contacto o, en cambio, no se selecciona ninguna estimulación-CR como la mejor terapia posible.

35 Las figuras 8 y 9 ilustran el procedimiento de calibración de acuerdo con la primera variante descrita anteriormente en dos geometrías diferentes de los electrodos.

40 El electrodo mostrado de forma esquemática en la figura 8 presenta cinco contactos de estimulación circulares 60.1-60.5. A la izquierda en la representación de la figura 8 está la punta de los electrodos (no esbozada en detalle). La dimensión horizontal muestra la alineación longitudinal del electrodo. La superficie exterior (es decir, la superficie de contacto con el tejido nervioso) del electrodo está cortada (es decir, que el canto longitudinal superior e inferior estaban fundidos antes del corte).

45 En la etapa 1 se administran estímulos eléctricos a través de cada uno de los contactos de estimulación 60.1-60.5 al tejido nervioso. Con la ayuda de las señales de medición registradas en este caso, por ejemplo señales-EEG y/o señales-MEG, la unidad de control y de análisis determina en la etapa 2 los contactos de estimulación, que provocan un reinicio efectivo de las fases de la oscilación patológica. En el ejemplo de la figura 8, los contactos de estimulación 60.2-60.4 cumplen este criterio. Con estos tres contactos de estimulación se realiza en la etapa 2 el ENSAYO-2CR. Las estimulaciones-CR realizadas en el ENSAYO-2CR, respectivamente, con dos contactos de estimulación vecinos, es decir, estimulaciones-CR con las parejas 60.2/60.3 y 60.3/60.4, no conducen a una elevación de la amplitud de la oscilación patológica. Por lo tanto, a continuación se realiza en la etapa 4 en ENSAYO-NCR con todos los tres contactos de estimulación 60.2-60.4. La estimulación-CR realizada en el marco de este ensayo con los tres contactos de estimulación 60.2-60.4 actúa con efecto de desincronización fuerte sobre la población de neuronas estimuladas. De acuerdo con ello, como resultado, el procedimiento de calibración proporciona los contactos de estimulación 60.2-60.4, con los que se pueden conseguir resultados óptimos durante la terapia-CR siguiente.

60 La figura 9 muestra de forma esquemática un electrodo con 16 contactos de estimulación 70.1-70.16 de forma circular, en el que a la izquierda en la representación de la figura 9 está la punta de los electrodos (no esbozada en detalle). La dimensión horizontal muestra la alineación longitudinal del electrodo. La superficie exterior (es decir, la superficie de contacto con el tejido nervioso) del electrodo está cortada. Es decir, que el canto longitudinal superior e inferior estaban fundidos antes del corte.

En la etapa 1 se aplica el procedimiento de calibración sobre todos los contactos de estimulación 70.1-70-16 presentes (y ningún subgrupo de ellos). En la etapa 2, la unidad de control y de análisis determina por medio de las señales-EEFG y/o de las señales-MEG registradas durante la etapa 1 los contactos de estimulación, que provocan un reinicio efectivo de las fases de la oscilación patológica. En el presente ejemplo, éstos son los contactos de estimulación 70.2-70.6 y 70.12-70-14. En la etapa 3 se realiza el ENSAYO-2CR con todas las parejas vecinas de los contactos de estimulación seleccionados en la etapa 2. En este caso, se verifican parejas vecinas horizontales (por ejemplo, 70.3/70.4), parejas vecinas verticales (por ejemplo 70.4/70.12) y parejas vecinas diagonales (por ejemplo, 70.3/70.12). En el presente ejemplo de realización, se elimina en este caso el contacto de estimulación 70.6. A continuación se realiza en la etapa 4 el ENSAYO-NCR con los contactos de estimulación 70.2-70.5 y 70.12-70.14 restantes y se muestra que una estimulación-CR con estos contactos de estimulación conduce a una desincronización fuerte de la población de neuronas estimuladas.

A través de las investigaciones objetivas de este tipo, a realizar de forma sistemática, se sustituye el ensayo clínico (por ejemplo, observación de la actuación de la estimulación sobre los síntomas cardinales del Parkinson, es decir, sobre tremor, rigor y acinesia). De esta manera, se sustituyen las impresiones subjetivas y fiables, en parte, de forma limitada del médico evaluador por una medición basada electrofisiológicamente de las respuestas del cerebro a los estímulos para la calibración de los parámetros óptimos de la estimulación y de los lugares de la estimulación.

Para la terapia siguiente se pueden aplicar diferentes tipos de la estimulación-CR. Una posibilidad consiste en una estimulación-CR "N de N", es decir, que por cada ciclo de estimulación  $T_{stim}$  se aplican, como en la figura 5 (para  $N = 4$ ) de todos los N contactos de estimulación seleccionados los estímulos individuales 40. De manera alternativa, se puede realizar también una estimulación-CR "L de N" (con  $L < N$ ), en la que por cada ciclo de estimulación  $T_{stim}$  se seleccionan L de forma aleatoria a partir de N contactos de estimulación. De esta manera, se puede generar una variabilidad espacial mayor.

Otras variaciones de la estimulación-CR con cuatro contactos de estimulación ( $N = 4$ ) determinados por medio del procedimiento de calibración se muestran en las figuras 10 y 11.

La figura 10 muestra una pausa, que se puede prever durante la aplicación de los estímulos 40 y durante la cual no se realiza ninguna estimulación. Tales pausas se pueden seleccionar discrecionalmente largas y son en particular un múltiplo de número entero del periodo de estimulación  $T_{stim}$ . Además, las pausas se pueden mantener después de un número discrecional de estimulaciones. Por ejemplo, se puede realizar una estimulación durante P periodos sucesivos de la longitud  $T_{stim}$  y a continuación se puede mantener una pausa durante Q periodos de la longitud  $T_{stim}$  sin estimulación, de manera que P y Q son números enteros pequeños, por ejemplo en el intervalo de 1 a 20. Este esquema o bien se puede continuar periódicamente o se puede modificar estocásticamente y/o de manera determinista, por ejemplo caótica.

Otra posibilidad de desviarse del patrón de estimulación estrictamente periódico mostrado en la figura 5 consiste en variar la secuencia temporal de los estímulos 40 estocásticamente o de manera determinada o mezclada estocástica y determinada. La figura 11 muestra que la secuencia, en la que los contactos de estimulación individuales aplican los estímulos 40 se varía por periodo  $T_{stim}$  (o también en otras etapas de tiempo). Esta variación se puede realizar estocásticamente o de manera determinista o mezclada estocástica y determinista.

La aleatoriedad mostrada en la figura 11 se puede combinar con la forma de estimulación mostrada en la figura 10. Por ejemplo, en cada uno de los P intervalos de tiempo de estimulación sucesivos de la longitud  $T_{stim}$  se puede realizar una nueva aleatoriedad p, en cambio, después de cada pausa de la longitud  $Q \times T_{stim}$ , se realiza una aleatoriedad y dentro de los P intervalos de tiempo de estimulación sucesivos permanece constante la secuencia, en la que los contactos de estimulación aplican los estímulos 40.

Por lo demás, se puede desviar del patrón de estimulación estrictamente periódico mostrado en la figura 5, de manera que la demora de tiempo entre dos estímulos 40 sucesivos no es siempre de la misma magnitud. Puede estar previsto que los intervalos de tiempo entre los estímulos 40 sean seleccionados diferentes. Además, los tiempos de demora se pueden variar también durante el tratamiento de un paciente. También se pueden ajustar los tiempos de demora con respecto a los tiempos de propagación de las señales fisiológicas.

La figura 1 muestra de forma esquemática un aparato 80 para la calibración basada en EEG de la estimulación-CR, aplicada sobre electrodos cerebrales implantados (por ejemplo, electrodos profundos), para el tratamiento de enfermedades neurológicas y psiquiátricas con sincronización neuronal incrementada patológicamente, por ejemplo Parkinson, distonía, temores patológicos (por ejemplo, Tremor esencial), epilepsias, síndrome de Gilles de la Tourette, enfermedades compulsivas, depresiones, Alzheimer, demencia, enfermedades maniáticas graves y trastornos muy graves de la personalidad. Los electrodos-EEG 81, 82 fijados no-invasivos miden las respuestas a los estímulos EEG y transmiten las respuestas de los estímulos EEG respectivos a través de cables 83, 84 a la unidad central de control, amplificación y análisis 85. Esta última se comunica de forma bidireccional a través de una unidad de emisión y de recepción 86 de forma telemétrica con la unidad de emisión y de recepción telemétrica 87

del generador 88 implantado. Este último está conectado a través de un cable de derivación 89 con uno o varios electrodos profundos 90 implantados. Las señales de control utilizadas a tal fin son generadas por el generador 88 – de acuerdo con las previsiones transmitidas de forma telemétrica desde la unidad de control, de amplificación y de análisis 85. Esta última lleva a cabo el análisis de los datos de las respuestas a los estímulos EEG.

5 En lugar de un generador implantado y de una unidad de control, de amplificación y de análisis no implantada, que se comunica de forma telemétrica, la unidad de control, de amplificación y de análisis puede estar integrada también en la carcasa del generador. La unidad de control, de amplificación y de análisis puede ejecutar en este caso un programa normalizado de estímulos de prueba, y a partir de los artefactor-EEG calcular (de forma aproximada) los instantes de la estimulación. En otra variante, el generador está conectado a través de un cable derivado directamente con el electrodo profundo implantado. El inconveniente en este caso es que una derivación de este tipo implica un riesgo de infección, de manera que la derivación sólo se realiza según la práctica actual (de acuerdo con los resultados de estudios correspondientes) en muchos centros clínicos en los primeros 10 días después de la implantación de los electrodos. En este tiempo, en una parte de los pacientes existe, si embargo, como consecuencia de la implantación del macroelectrodo, todavía un edema en la zona delantera del electrodo (que se atenúa en el desarrollo posterior), de manera que la población de neuronas puede presentar allí tanto un comportamiento espontáneo modificado (por ejemplo, claramente menos o incluso ninguna actividad sincronizada patológica) como también respuestas modificadas a los estímulos.

20

**REIVINDICACIONES**

1.- Un aparato (1) para la estimulación de neuronas con una actividad neuronal sincronizada y oscilatoria patológica, que comprende:

- 5 - una unidad de estimulación (11) con una pluralidad de contactos de estimulación (25-28) para la estimulación de neuronas en el cerebro y/o en la médula espinal de un paciente con estímulos eléctricos (22),
- una unidad de medición (12) para el registro de señales de medición (23), que reproducen una actividad neuronal de las neuronas estimuladas, y
- 10 - una unidad de control y de análisis (10) para el control de la unidad de estimulación (11) y para el análisis de las señales de medición (23),

**caracterizado por que** la unidad de control y de análisis (10) está configurada de tal forma que

- 15 - activa la unidad de estimulación (11) de tal forma que los contactos de estimulación (25-28) aplican estímulos (22),
- con la ayuda de las señales de medición (23) registradas como reacción a la aplicación de los estímulos (22), se seleccionan los contactos de estimulación (25-28), cuyos estímulos provocan un reinicio de las fases de la actividad neuronal sincronizada y oscilatoria patológica de las neuronas estimuladas,
- 20 - la unidad de estimulación (11) es activada de tal forma que los contactos de estimulación (25-28) seleccionados aplican estímulos (22) de reinicio de las fases de manera desplazada en el tiempo, y
- con la ayuda de las señales de medición (23) registradas como reacción a los estímulos (22) de reinicio de las fases aplicados de manera desplazada en el tiempo, se verifica si los estímulos (22) de reinicio de las fases aplicados de manera desplazada en el tiempo suprimen la actividad neuronal sincronizada y oscilatoria patológica de las neuronas estimuladas.
- 25

2.- Aparato (1) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la unidad de control y de análisis (10) está configurada de tal forma que

- 30 - activa la unidad de estimulación (11) de tal manera que los contactos de estimulación (25-28) seleccionados con los estímulos (22) de reinicio de las fases aplicados de manera desplazada en el tiempo realizan una estimulación de "Reinicio Coordinado".

3.- Aparato (1) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que la unidad de control y de análisis (10) está configurada de tal forma que

- 35 - activa la unidad de estimulación (11) de tal manera que los contactos de estimulación seleccionados (25-28) aplican estímulos (22) de reinicio de las fases por parejas de manera desplazada en el tiempo, y
- 40 - con la ayuda de las señales de medición (23) registradas como reacción a los estímulos (22) de reinicio de las fases aplicados de manera desplazada en el tiempo por una pareja de contactos de estimulación (25-28), verifica si los estímulos (22) de reinicio de las fases aplicados de manera desplazada en el tiempo por una pareja de contactos de estimulación (25-28) provocan una elevación de la actividad sincronizada y oscilatoria patológica de las neuronas

4.- Aparato (1) de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la unidad de control y de análisis (10) está configurada de tal forma que

- 45 - en el caso de que los estímulos (22) de reinicio de las fases aplicados de manera desplazada en el tiempo por una pareja de contactos de estimulación (25-28) provoquen una elevación de la actividad sincronizada y oscilatoria patológica de las neuronas, desecha uno de los dos contactos de estimulación (25.28).
- 50

5.- Aparato (1) de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la unidad de control y de análisis (10) está configurada de tal forma que

- 55 - desecha aquel contacto de estimulación (25-28), que provoca por medio de los estímulos de reinicio de las fases (22) un reinicio de las fases más débil de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas.

6.- Aparato (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 a 5, en el que los contactos de estimulación de una pareja de contactos de estimulación (25-28) están dispuestos adyacentes entre sí.

- 60 7.- Aparato (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad de control y de análisis (10) está configurada de tal forma que a partir de una pluralidad M de los contactos de estimulación (25-28), con los que se puede conseguir un reinicio de las fases de la actividad sincronizada y oscilatoria patológica de las neuronas estimuladas, selecciona aquellos N contactos de estimulación (25-28),

- que están más alejados unos de los otros y/o
- que provocan por medio de los estímulos de reinicio de las fases (22) el reinicio más fuerte de las fases de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas y/o
- que tienen el solape máximo con la región objetiva en el cerebro y/o en la médula espinal del paciente.

5

8.- Aparato (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad de control y de análisis (10) selecciona aquellos contactos de estimulación (25-28) que proporcionan los mejores resultados durante una estimulación de "Reinicio Coordinado".

10

Fig.1

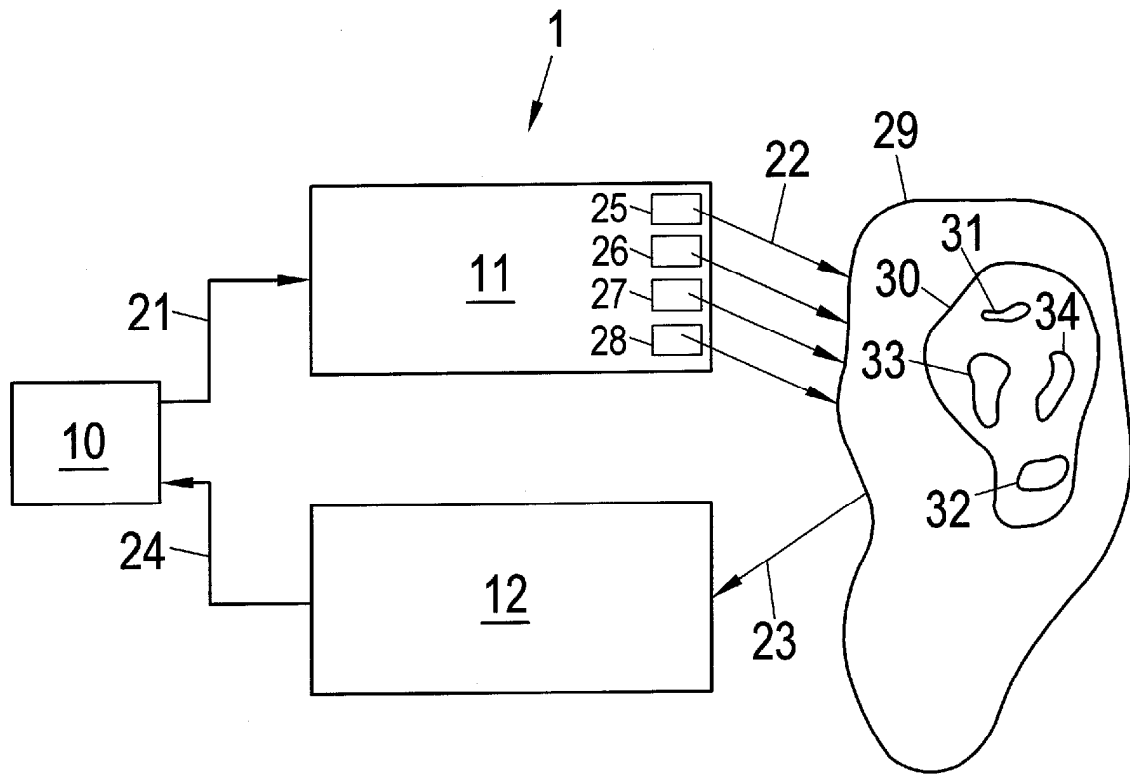


Fig.2

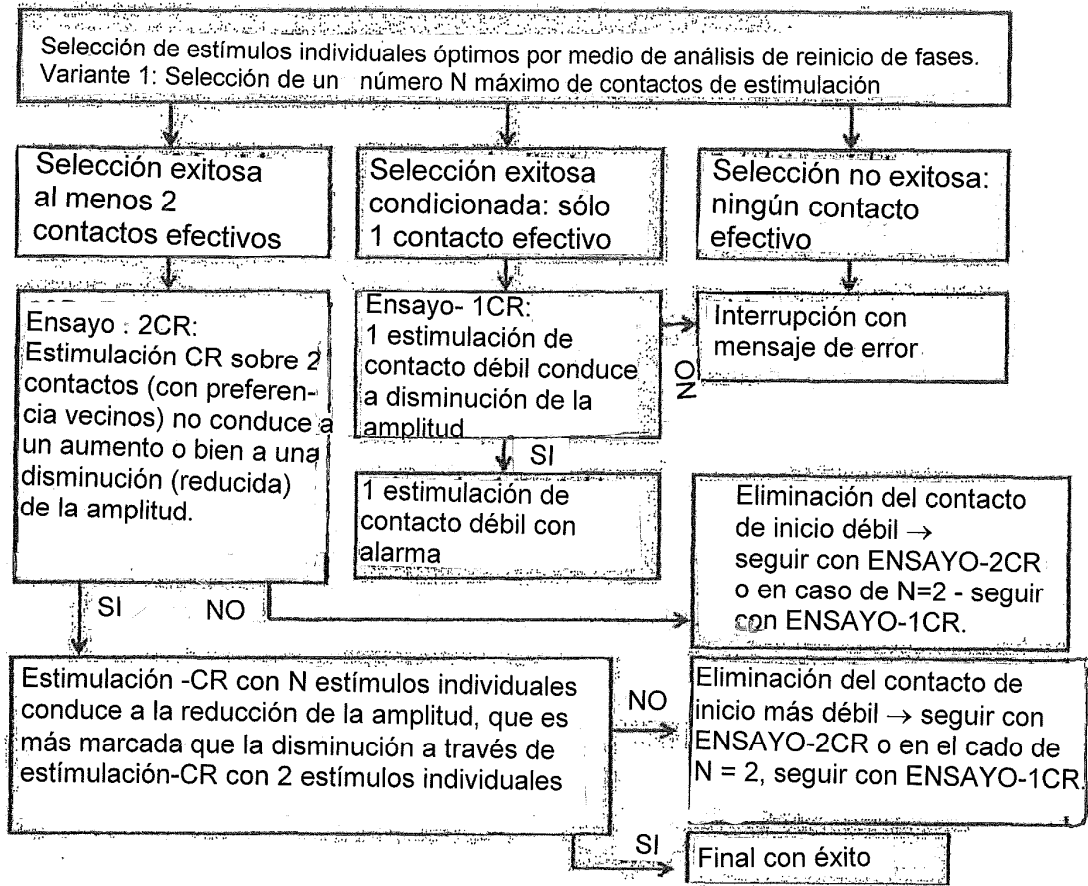


Fig.3

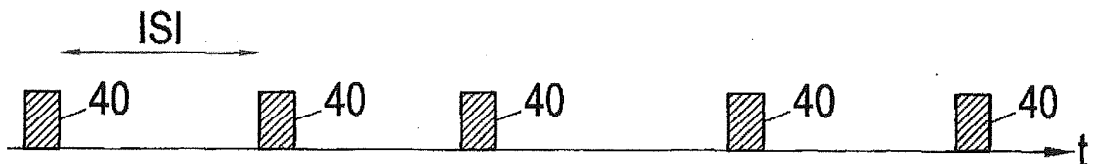


Fig.4

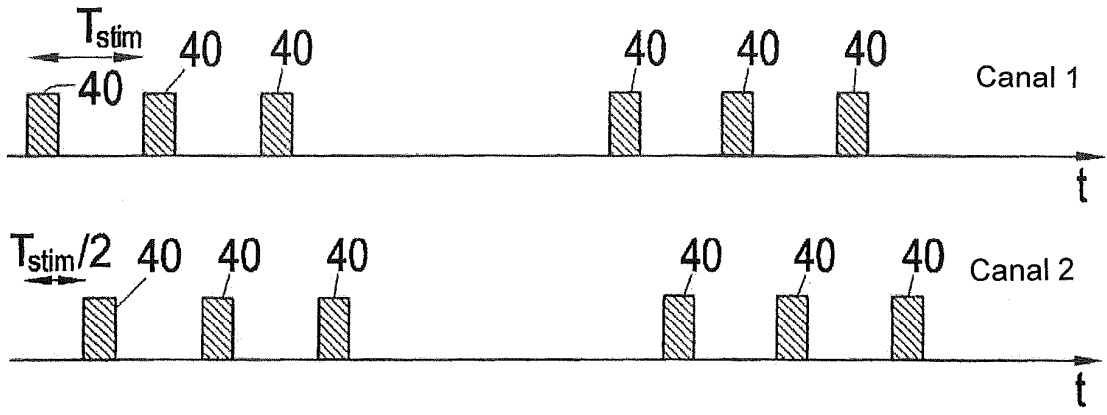


Fig.5

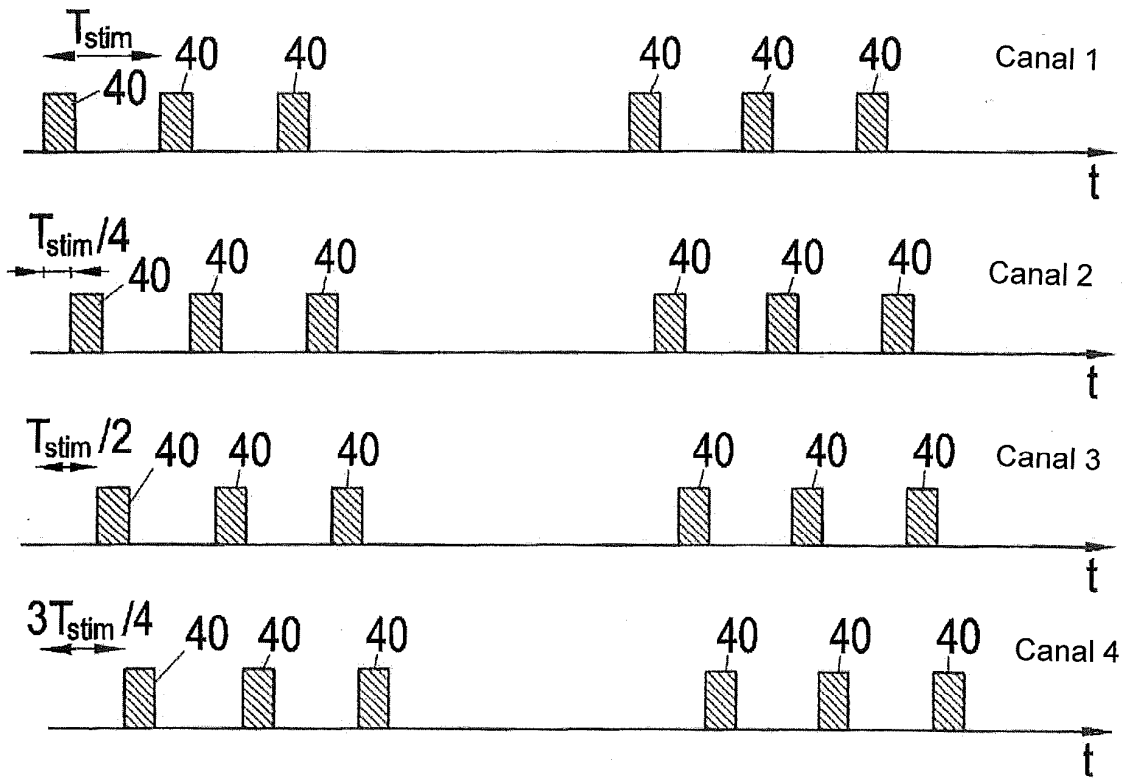




Fig.6

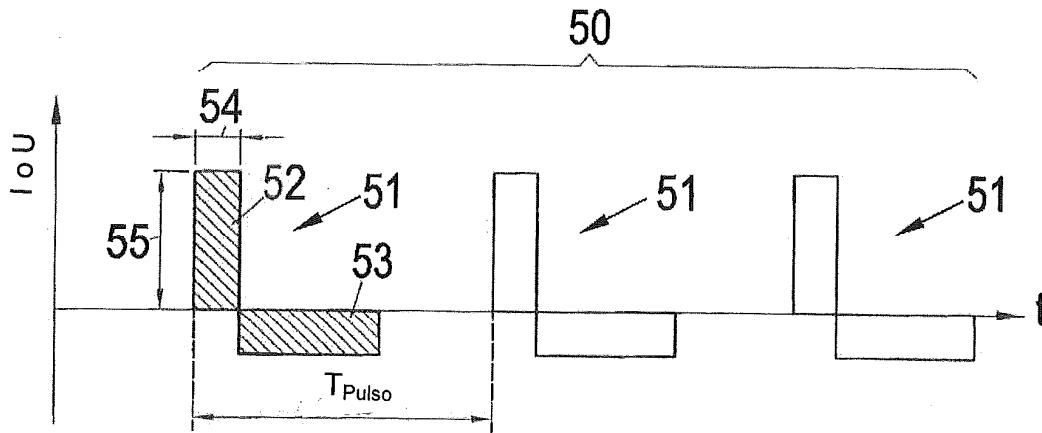


Fig.7

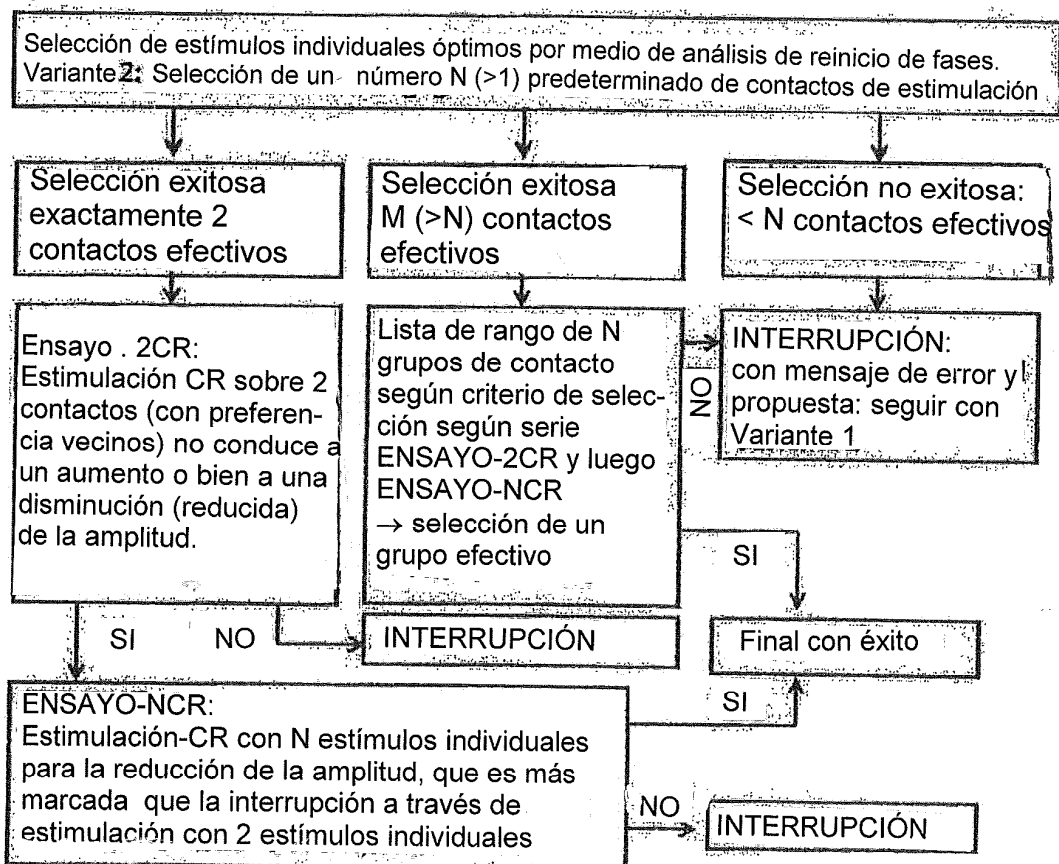


Fig.8

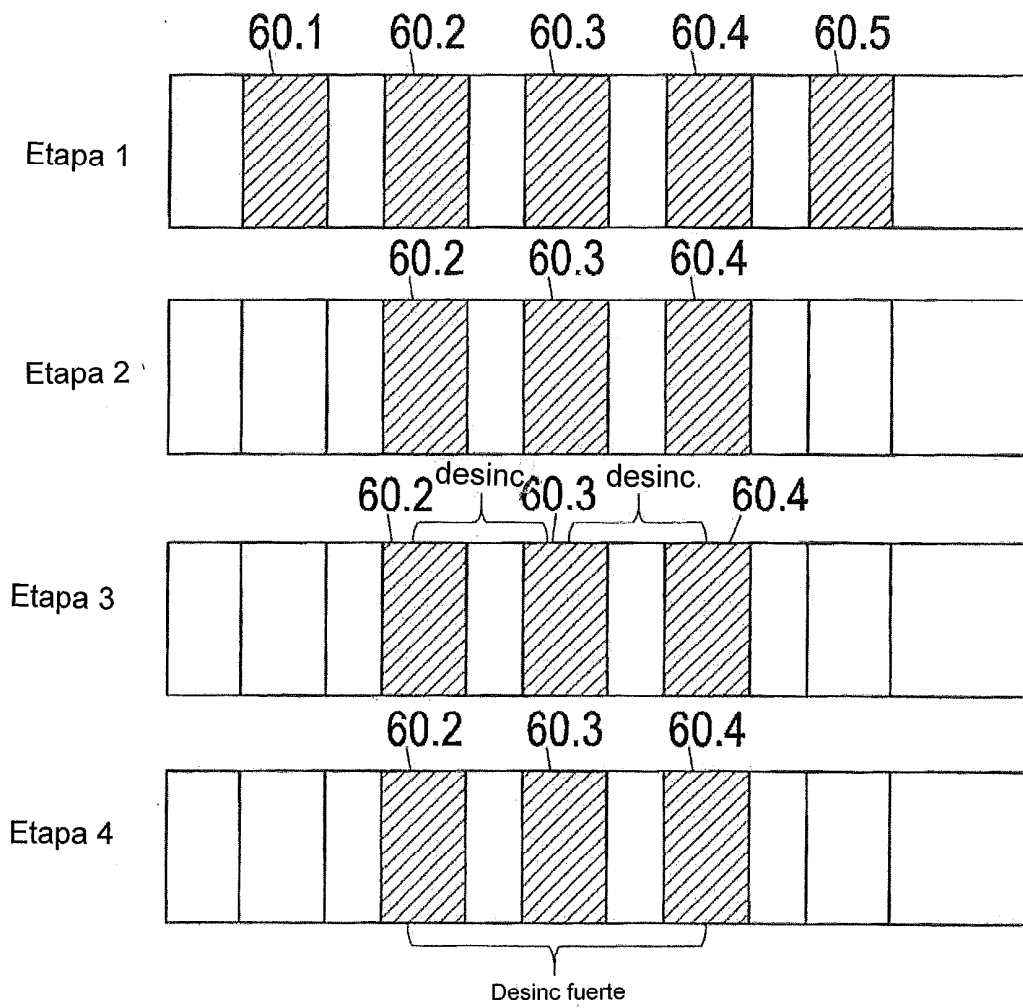


Fig.9

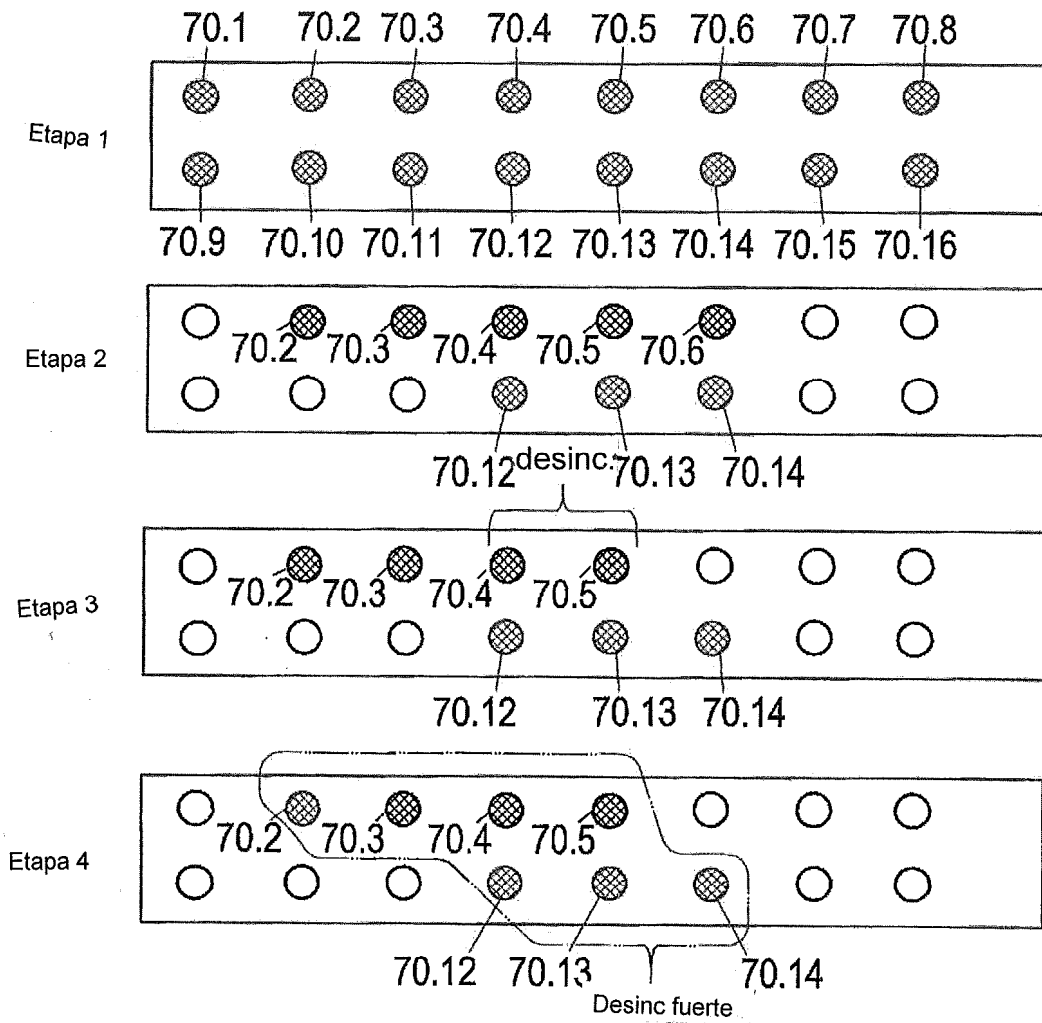


Fig.10

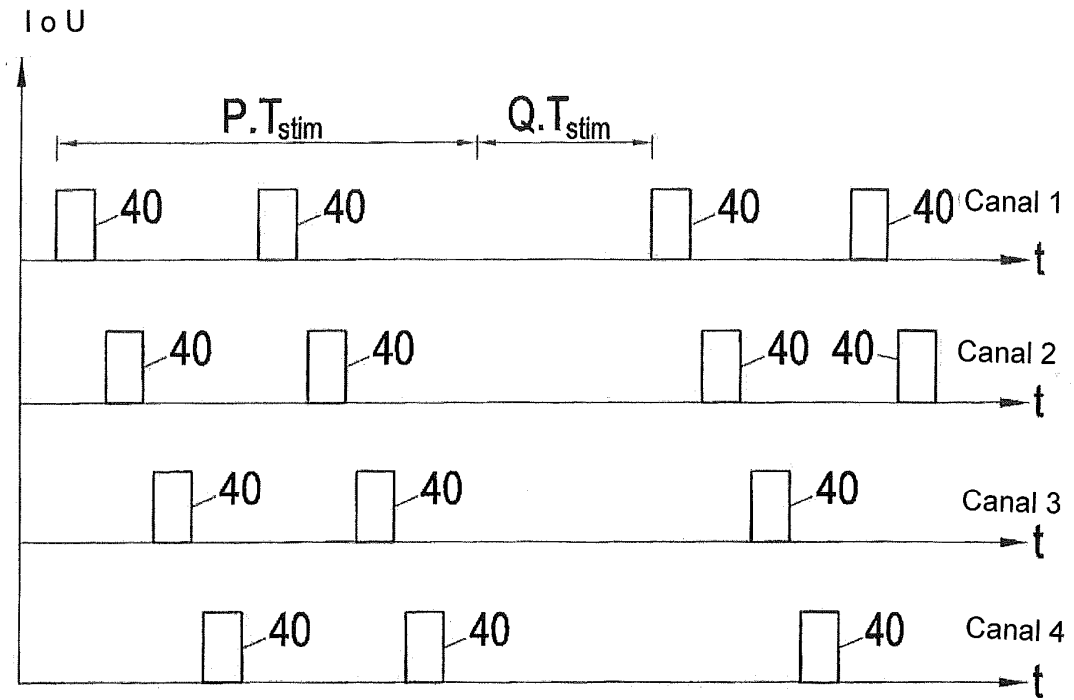


Fig.11

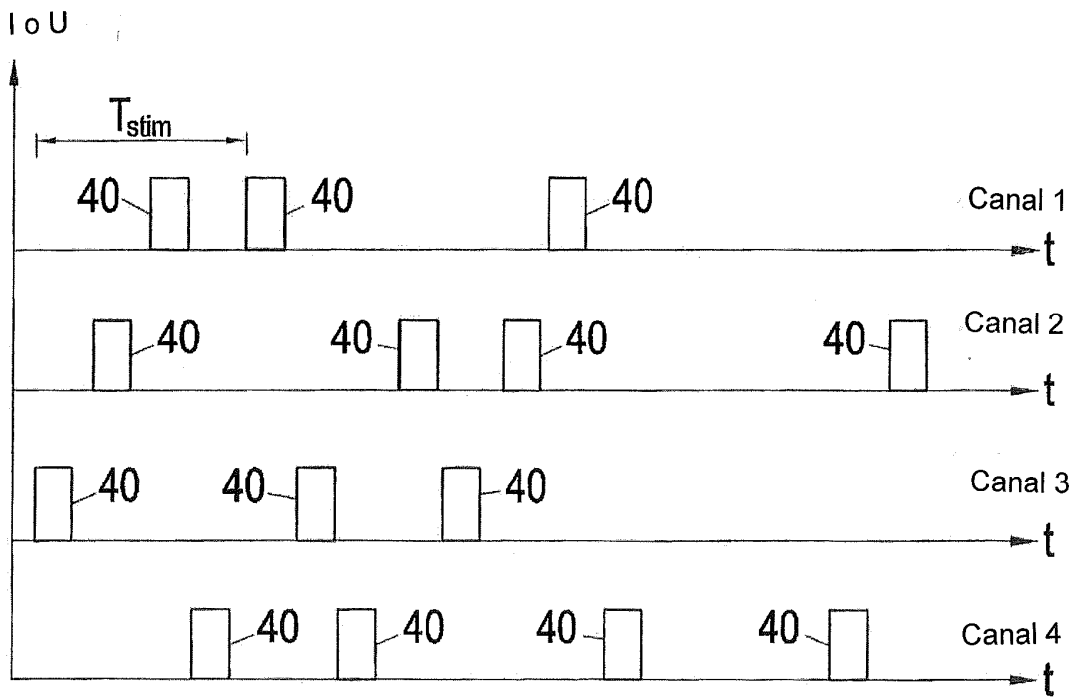


Fig.12

