

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 330**

51 Int. Cl.:

A61F 11/00 (2006.01)

H04R 25/00 (2006.01)

A61N 1/36 (2006.01)

A61M 21/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2014 PCT/US2014/030765**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14145914**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2014 E 14765204 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018 EP 2968010**

54 Título: **Estimulación auditiva-somatosensorial personalizada para el tratamiento de acúfenos**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361800607 P
18.03.2013 US 201361803062 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2018

73 Titular/es:

THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN (100.0%)
Office of Technology Transfer 1600 Huron Parkway, 2nd Floor
Ann Arbor, MI 48109-2590, US

72 Inventor/es:

SHORE, SUSAN;
MARTEL, DAVID y
KOEHLER, SETH

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 675 330 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

Estimulación auditiva-somatosensorial personalizada para el tratamiento de acúfenos

5 **ANTECEDENTES DE LA DESCRIPCIÓN**

Campo de la tecnología

La presente descripción se refiere en general al tratamiento de acúfenos o tinnitus y, más particularmente, al uso de una estimulación bimodal, con una estimulación de los sistemas auditivo y somatosensorial, para tratar los acúfenos.

10

Antecedentes

Un acúfeno es la percepción fantasma de un sonido experimentada en el oído o en la cabeza de un sujeto, cuando no hay presente un sonido real. Los acúfenos, considerados un fenómeno subjetivo, pueden tener diversos grados de gravedad. Una expresión con la que se hace referencia comúnmente a los acúfenos es "zumbido en los oídos", pero hay muchas formas diferentes de acúfenos.

15

Los acúfenos se han relacionado con la inervación somatosensorial del sistema auditivo. Por ejemplo, tanto los pacientes con acúfenos como los sujetos normales indican que los estímulos somatosensoriales, tales como una presión sobre la cara o un movimiento de la mandíbula o el cuello, pueden causar o modular la percepción de acúfenos. En términos de fisiología, las entradas convergentes somatosensoriales y auditivas están integradas en el núcleo coclear dorsal (Dorsal Cochlear Nucleus, DCN), un núcleo auditivo del tronco encefálico que recibe una entrada aferente desde el nervio auditivo. Se cree que la entrada somatosensorial a este DCN desempeña un papel en la inducción de hiperactividad restringida tonotópicamente en el DCN que se ha correlacionado con los acúfenos.

20

Desafortunadamente, las técnicas actuales para reducir los acúfenos son inadecuadas. Algunas técnicas, por ejemplo, son demasiado intrusivas, y requieren un acceso cerebral profundo a través de sondas integradas, lo que causa que estas técnicas sean poco deseables para un uso generalizado. Algunas técnicas proporcionan alivio temporal de los acúfenos usando estímulos externos, pero no abordan las causas subyacentes de los acúfenos en los pacientes, dejando a los pacientes susceptibles a ataques de acúfenos adicionales y, frecuentemente, poco después del tratamiento.

25

El documento US2012/0203301 describe un sistema de tratamiento de acúfenos configurado para generar breves sonidos audibles combinados o temporizados con estimulaciones neuronales.

30

35 **SUMARIO**

La descripción muestra la plasticidad *in vivo* dependiente de la temporización de la estimulación como un mecanismo subyacente a la integración multisensorial. Las reglas de temporización y el curso del tiempo de la plasticidad dependiente de la temporización de la estimulación observados se asemejan mucho a las de la plasticidad dependiente de la temporización de los potenciales de acción o disparos neuronales ("spike") que se ha demostrado *in vitro* en el núcleo coclear dorsal (DCN). La plasticidad dependiente de la temporización de los potenciales de acción es importante para el procesamiento adaptativo y es un mecanismo para quitar el énfasis a las señales generadas por el cuerpo, tales como las vocalizaciones, mediante la supresión de las respuestas evocadas por el sonido predichas por la activación de las entradas somatosensoriales. Mediante la manipulación de la plasticidad dependiente de la temporización de los potenciales de acción a través de una estimulación multisensorial única, los presentes inventores han desarrollado técnicas capaces de reducir y eliminar la percepción de sonido fantasma o acúfeno, en el que la plasticidad intermodal es un mecanismo subyacente.

40

La descripción proporciona técnicas para la estimulación temporizada de manera controlada tanto del sistema somatosensorial como del sistema auditivo, de manera que la actividad cerebral de un individuo sea alterada a través de la plasticidad dependiente de la temporización de los potenciales de acción, reduciendo o eliminando de esta manera los acúfenos. Los presentes inventores muestran que las neuronas multisensoriales en el DCN muestran plasticidad de larga duración de las respuestas evocadas por sonido y actividad espontánea cuando son estimuladas con una estimulación somatosensorial-auditiva combinada. Variando los intervalos entre los estímulos de sonido y somatosensoriales, los presentes inventores muestran por primera vez *in vivo* que esta plasticidad bimodal del DCN depende de la temporización de la estimulación. Las reglas de temporización y los cursos de tiempo de la plasticidad dependiente de la temporización de la estimulación observados se asemejan mucho a los de la plasticidad dependiente de la temporización de los potenciales de acción que se han demostrado *in vitro* en sinapsis de fibras paralelas en células principales del DCN. Además, el grado de inhibición en el disparo o la activación de las neuronas influye en si esa neurona tiene reglas de temporización Hebbianas o anti-Hebbianas. Tal como se demuestra, las reglas de temporización anti-Hebbianas reflejan el filtrado adaptativo, que en el DCN resultaría en la supresión de las respuestas evocadas por sonido predichas por la activación de las entradas somatosensoriales, conduciendo a la supresión de las señales generadas por el cuerpo, tales como la auto-vocalización.

50

55

60

Se describe un procedimiento para tratar los acúfenos en un sujeto, que incluye: generar una señal de estimulación audible que tiene un primer punto de disparo y un primer período de disparo; generar una señal de estimulación somatosensorial para estimular un sistema somatosensorial de un sujeto, en el que la señal de estimulación somatosensorial tiene un segundo punto de disparo y un segundo período de disparo; y establecer un orden de temporización y una diferencia de temporización entre el primer punto de disparo y el segundo punto de disparo para reducir los acúfenos, en el que el primer período de disparo y el segundo período de disparo deben mantenerse asincrónicamente para reducir los acúfenos de manera que el inicio del primer período de disparo no se superponga significativamente con el inicio del segundo período de disparo.

La invención se refiere a un sistema para tratar una afección auditiva en un sujeto, que comprende: un procesador y una memoria; y un sistema de estimulación bimodal configurado para generar una señal de estimulación audible que tiene un primer punto de disparo y un primer período de disparo, un inicio y/o una duración del estímulo, generar una señal de estimulación somatosensorial para estimular un sistema somatosensorial de un sujeto, en el que la señal de estimulación somatosensorial tiene un segundo punto de disparo y un segundo período de disparo, un inicio y/o una duración del estímulo, y establecer un orden de temporización y una diferencia de temporización entre el primer punto de disparo y el segundo punto de disparo para reducir los acúfenos, en el que el primer período de disparo y el segundo período de disparo deben mantenerse asincrónicamente para reducir los acúfenos de manera que el inicio del primer período de disparo no se superponga con el inicio del segundo período de disparo.

La invención se refiere a un medio de almacenamiento legible por ordenador que tiene almacenado en el mismo un conjunto de instrucciones, ejecutables por un procesador, para tratar una afección auditiva en un sujeto, en el que las instrucciones comprenden: instrucciones para generar una señal de estimulación audible que tiene un primer punto de disparo y un primer período de activación, un inicio y/o una duración del estímulo; instrucciones para generar una señal de estimulación somatosensorial para estimular un sistema somatosensorial de un sujeto, en el que la señal de estimulación somatosensorial tiene un segundo punto de disparo y un segundo período de disparo, un inicio y/o una duración del estímulo; e instrucciones para establecer un orden de temporización y una diferencia de temporización entre el primer punto de disparo y el segundo punto de disparo para reducir los acúfenos, en el que el primer período de disparo y el segundo período de disparo deben mantenerse asincrónicamente para reducir los acúfenos de manera que el inicio del primer período de disparo no se superponga con el inicio del segundo período de disparo.

En otra realización, un medio de almacenamiento legible por ordenador que tiene almacenado en el mismo un conjunto de instrucciones, ejecutables por un procesador, para tratar una afección auditiva en un sujeto, las instrucciones comprenden: instrucciones para determinar los valores óptimos de los parámetros para una señal de estimulación audible y una señal de estimulación somatosensorial para alterar las tasas de disparos para las neuronas en la vía auditiva, que incluyen, pero no se limitan a, el núcleo coclear dorsal, el núcleo coclear ventral, el colículo inferior, la corteza auditiva y/u otros núcleos asociados con los acúfenos. Más generalmente, los valores óptimos de los parámetros pueden ser determinados para alterar las tasas de disparos a lo largo de cualquiera de las vías auditivas y no auditivas implicadas en la afección auditiva (por ejemplo, acúfenos).

En un procedimiento ejemplar para tratar una afección auditiva en el sujeto, el procedimiento comprende: determinar valores óptimos de los parámetros para una señal de estimulación audible y una señal de estimulación somatosensorial para alterar las tasas de disparos para las neuronas en la vía auditiva, que incluyen, pero no se limitan a, el núcleo coclear dorsal, el núcleo coclear ventral, el colículo inferior, la corteza auditiva y/u otros núcleos asociados con los acúfenos. Más generalmente, los valores óptimos de los parámetros pueden ser determinados para alterar las tasas de disparos a lo largo de cualquiera de las vías auditivas y no auditivas implicadas en la afección auditiva (por ejemplo, acúfenos).

En algunos ejemplos, el procedimiento incluye incrementar las tasas de disparos para las neuronas en la vía auditiva, que incluye, pero no se limita a, el núcleo coclear dorsal, el núcleo coclear ventral, el colículo inferior, la corteza auditiva y/u otros núcleos asociados con los acúfenos. Más generalmente, los valores óptimos de los parámetros pueden ser determinados para alterar las tasas de disparos a lo largo de cualquiera de las vías auditivas y no auditivas implicadas en la afección auditiva (por ejemplo, acúfenos).

En algunos ejemplos, el procedimiento incluye reducir las tasas de disparos para las neuronas en la vía auditiva, que incluye, pero no se limita a, el núcleo coclear dorsal, el núcleo coclear ventral, el colículo inferior, la corteza auditiva y/u otros núcleos asociados con los acúfenos. Más generalmente, los valores óptimos de los parámetros pueden ser determinados para alterar las tasas de disparos a lo largo de cualquiera de las vías auditivas y no auditivas implicadas en la afección auditiva (por ejemplo, acúfenos).

Se describe también un sistema para tratar una afección auditiva en un sujeto, el sistema comprende: un procesador y una memoria; y un sistema de estimulación bimodal configurado para determinar los valores óptimos de los parámetros

para una señal de estimulación audible y una señal de estimulación somatosensorial para alterar las tasas de disparos para las neuronas en el núcleo coclear dorsal, el núcleo coclear ventral y/o la corteza auditiva. Más generalmente, los valores óptimos de los parámetros pueden ser determinados para alterar las tasas de disparos a lo largo de cualquiera de las vías auditivas y no auditivas implicadas en la afección auditiva (por ejemplo, acúfenos).

5 Se describe también un procedimiento de tratamiento, que comprende: identificar, en un sistema de estimulación bimodal, parámetros iniciales para las temporizaciones y los intervalos de una estimulación bimodal para un sujeto mediante la identificación de los parámetros de estimulación que en el sujeto producen una reducción en medidas
10 objetivas de las correlaciones neuronales de acúfenos evaluadas mediante cualquiera de entre un ensayo de electroencefalografía, un ensayo de respuesta auditiva del tronco encefálico (ABR), o medidas subjetivas de la percepción de acúfenos evaluadas mediante cualquiera de entre un ensayo de emparejamiento de acúfenos psicofísicos o cuestionarios para pacientes.

15 Se describe también un sistema de tratamiento, que comprende: un procesador y una memoria; y un sistema de estimulación bimodal configurado para identificar parámetros iniciales para las temporizaciones y los intervalos de una estimulación bimodal para un sujeto mediante la identificación de los parámetros de estimulación que en un sujeto producen una reducción en las medidas objetivas de las correlaciones neuronales de acúfenos evaluadas mediante
20 cualquiera de entre un ensayo de electroencefalografía, un ensayo de respuesta auditiva del tronco encefálico (ABR), o medidas subjetivas de la percepción de acúfenos evaluadas mediante cualquiera de entre un ensayo de emparejamiento de acúfenos psicofísicos o cuestionarios para pacientes.

25 Se describe también un medio de almacenamiento legible por ordenador que tiene almacenado en el mismo un conjunto de instrucciones, ejecutables por un procesador, para tratar una afección auditiva en un sujeto, las instrucciones comprenden: instrucciones para identificar los parámetros iniciales para las temporizaciones y los intervalos de una estimulación bimodal para un sujeto mediante la identificación de los parámetros de estimulación que en el sujeto producen una reducción en las medidas objetivas de las correlaciones neuronales de acúfenos evaluadas
30 mediante cualquiera de entre un ensayo de electroencefalografía, un ensayo de respuesta auditiva del tronco encefálico (ABR) o medidas subjetivas de la percepción de acúfenos evaluadas mediante cualquiera de entre un ensayo de emparejamiento de acúfenos psicofísicos o cuestionarios para pacientes.

La estimulación bimodal puede comprender una señal de estimulación audible y una señal de estimulación somatosensorial.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

35 La Figura 1A es una configuración 100 de estimulación multisensorial ejemplar para una estimulación bimodal de dos tipos diferentes de sinapsis.
La Figura 1B ilustra un protocolo 200 ejemplar para medir el efecto de la estimulación bimodal sobre las neuronas, mediante el uso de un protocolo de emparejamiento bimodal, que tiene 5 etapas, en el ejemplo
40 ilustrado.
La Figura 1C ilustra cinco gráficos de tasa de disparos en función del tiempo (un mapa de tasa de disparos), para cada una de las etapas en la Figura 1B.
La Figura 2A ilustra gráficos de recuentos de potenciales de acción en función del tiempo para 7 (siete) valores de temporización bimodal diferentes, entre una estimulación somatosensorial y una estimulación auditiva.
45 Cada una de las Figuras 2B-2E ilustra un gráfico de cambio en las tasas de disparos frente al tiempo para diferentes tiempos después de los estímulos bimodales (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos y 25 minutos) correspondientes al protocolo de la Figura 1B, para medidas de tipo Hebbiano (Figura 2B), de tipo anti-Hebbiano (Figura 2C), potenciadas (Figura 2D) y suprimidas (Figura 2E).
Cada una de las Figuras 2F-2I ilustra un gráfico que demuestra las reglas de temporización promedio unitarias individuales para cada grupo mostrado en las Figuras 2B-2E, con identificaciones correspondientes.
50 La Figura 3A ilustra un gráfico de un mapeo de tasas de disparos, para diferentes tiempos después de la estimulación bimodal, que muestra potenciación y supresión máximas.
La Figura 3B ilustra un gráfico de las tasas de potenciales de acción para diferentes períodos de tiempo extendidos después de la estimulación bimodal.
La Figura 4 ilustra un gráfico de cambio en la tasa de disparos frente a intervalo bimodal para mostrar una
55 estimación de población de la plasticidad bimodal dependiente de la temporización de la estimulación, según un ejemplo.
Las Figuras 5A y 5B ilustran gráficos de cambio en la tasa de disparos para la estimulación bimodal frente a estimulación de tono unimodal (Figura 5A) y la estimulación somatosensorial unimodal (Figura 5B), respectivamente.
60 Las Figuras 6A y 6B ilustran las respuestas de seis neuronas diferentes a la estimulación 5p5 con una respuesta inhibitoria (Figura 6A) o una respuesta excitadora (Figura 6B), para las reglas de temporización Hebbianas.

Las Figuras 6C y 6D ilustran las respuestas de seis neuronas diferentes a la estimulación 5p5 con una respuesta inhibitora (Figura 6C) o una respuesta excitadora (Figura 6D), para las reglas de temporización anti-Hebbianas.

La Figura 7A ilustra un gráfico del porcentaje de neuronas que experimentan unidades de tipo Hebbiano y anti-Hebbiano para clasificaciones de mapas de respuesta de tipos I, I-III, III y IV.

La Figura 7B ilustra un gráfico de los cambios en la tasa de disparos frente al intervalo bimodal para las unidades de acumulación o de pausa-acumulación con áreas de respuesta de tipo I o tipo II que exhiben reglas de temporización de tipo Hebbiano.

La Figura 7C ilustra un gráfico de los cambios en la tasa de disparos frente al intervalo bimodal para las unidades de acumulación o pausa-acumulación con mapas de respuesta tipo IV o IV-T que exhibieron solo reglas de temporización anti-Hebbianas.

La Figura 8 es un gráfico de cambio en la tasa de disparos frente a cambio en la tasa espontánea y muestra un análisis de regresión lineal.

La Figura 9 ilustra múltiples gráficos de exposición a ruido, ensayo de detección de pausas para acúfenos, mediciones del umbral de respuesta auditiva del tronco encefálico y división de las cobayas en regiones de control, de exposición y de acúfenos, según un ejemplo.

La Figura 10A ilustra un esquema del texto de ensayo de detección de pausas basado en sobresaltos para los acúfenos, ilustrado sin pausas (fila superior) y ensayos con pausas (pausa de 50 ms, 50 ms antes del sonido de sobresalto, las dos filas inferiores). Cada ensayo incluía sonido de fondo (barra gris) con un impulso de sobresalto de 10 ms, 115 dB incorporado (barra negra). La cobaya se sobresalta en respuesta al estímulo de sobresalto, con la amplitud de la respuesta mostrada por la altura de cada flecha. En los animales sin acúfenos, el hueco introduce una supresión de la respuesta de sobresalto (fila central). En los animales con acúfenos, el hueco es llenado con los acúfenos (fila inferior) y la respuesta de sobresalto muestra una menor reducción con relación a la respuesta de sobresalto sin pausas (flecha de fila superior).

La Figura 10B ilustra un histograma de la distribución de sobresalto normalizada (línea blanca) dividida en dos distribuciones: sin evidencia de acúfenos (barras de la izquierda) y con evidencia de acúfenos (barras de la derecha).

La Figura 10C ilustra un gráfico de las probabilidades posteriores de que los valores de sobresalto normalizados pertenezcan a las distribuciones de acúfenos o no acúfenos.

La Figura 10D ilustra un histograma de la distribución dividida de las observaciones de sobresalto normalizadas post-exposición para los animales de control.

La Figura 10E ilustra un histograma de la distribución particionada de las observaciones de sobresalto normalizadas para las observaciones iniciales (pre-exposición) a partir de animales de control y expuestos.

La Figura 10F ilustra un histograma de la distribución particionada de observaciones de sobresalto normalizadas post-exposición a partir de animales expuestos.

Las Figuras 11A-11D ilustran gráficos del desplazamiento del umbral ABR frente a la frecuencia para el oído izquierdo (expuesto) y derecho (no expuesto) para un grupo de sujetos expuestos al ruido y para un grupo de sujetos de control, según un ejemplo.

La Figura 12A ilustra el porcentaje de cobayas de control (barras blancas) y expuestas (barras negras) que muestran evidencia de acúfenos en diferentes bandas de frecuencia.

La Figura 12B ilustra una amplitud de respuesta de sobresalto normalizada en cada banda de frecuencias para los animales expuestos (barras negras) en comparación con los animales de control (barras blancas).

La Figura 12C ilustra una amplitud de respuesta de sobresalto normalizada en cada banda de frecuencia para los animales con acúfenos (ET) en comparación con los animales sin acúfenos (ENT) y los animales de control.

La Figura 13A ilustra dos ejemplos de reglas de temporización Hebbianas de unidad individual, uno de una cobaya de control y uno de una cobaya expuesta al ruido. Una caricatura en la parte superior del panel muestra el orden relativo de los estímulos Sp5 y sonoro. Una línea vertical en la caricatura representa el estímulo Sp5 y la sinusoide representa el estímulo de tono.

La Figura 13B ilustra dos ejemplos de reglas de temporización anti-Hebbianas de unidad individual, uno de una cobaya de control y uno de una cobaya expuesta al ruido.

La Figura 13C ilustra el porcentaje de unidades principales que mostraron reglas de temporización de tipo Hebbiano (H), de tipo anti-Hebbiano (aH), potenciadoras (E) y supresoras (S) en los animales de control (izquierda) y expuestos al ruido (derecha). Las barras apiladas indican unidades por abajo (negro), dentro (blanco) y por encima (gris) de la región de la frecuencia dañada.

La Figura 13D ilustra reglas de temporización desplazadas desde las Hebbianas en los animales de control a las anti-Hebbianas en los animales expuestos. Las reglas de temporización promedio muestran la plasticidad bimodal de las tasas de disparos evocadas por el sonido para las unidades de cobayas de control y expuestas.

La Figura 14A ilustra las reglas de temporización promedio que muestran la plasticidad bimodal de las tasas de disparo evocadas por sonido para las unidades de cobayas de control, ENT y ET. Una caricatura en la parte superior del panel muestra el orden relativo de los estímulos Sp5 y sonoro, donde una línea vertical representa la estimulación Sp5 y la sinusoide representa el estímulo de tono.

La Figura 14B ilustra el porcentaje de unidades que mostraron reglas de temporización de tipo Hebbiano (H), de

tipo anti-Hebbiano (aH), potenciadoras (E) y supresoras (S) de los animales de control (izquierda), ENT (centro) y ET (derecha).

La Figura 15A ilustra tasas de disparos espontáneos antes de cualquier estimulación bimodal para cada unidad como una función de la mejor frecuencia de cada unidad para las unidades de control, ENT y ET.

La Figura 15B ilustra las tasas espontáneas promedio para las unidades con las mejores frecuencias por debajo de 12 kHz.

La Figura 15C ilustra las tasas espontáneas promedio para las unidades con las mejores frecuencias por encima de 12 kHz.

La Figura 15D ilustra reglas de temporización promedio que muestran la plasticidad bimodal de las tasas de disparos espontáneos para las unidades a partir de cobayas de control, ENT y ET.

La Figura 16 es un gráfico de una distribución de respuestas a la estimulación de Sp5 para diferentes grupos de ensayo (control, ET y ENT), según un ejemplo.

La Figura 17A ilustra un sistema de hardware ejemplar para implementar las técnicas de reducción de acúfenos descritas en la presente memoria, según un ejemplo.

La Figura 17B ilustra una plataforma de software que puede ser ejecutada mediante instrucciones en un ordenador para implementar las técnicas descritas en la presente memoria, según un ejemplo.

La Figura 18 ilustra un sistema de estimulación bimodal ejemplar para llevar a cabo las técnicas descritas en la presente memoria, según un ejemplo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En general, se describen ejemplos para proporcionar estímulos multisensoriales para reducir o eliminar la percepción de sonidos fantasma o acúfenos. Se consigue la estimulación tanto del sistema somatosensorial como del sistema auditivo, pero de una manera temporizada, contraintuitiva, en la que la separación entre los estímulos auditivos y somatosensoriales es usada para activar la plasticidad dependiente de la temporización de los potenciales de acción en las neuronas objetivo de manera que la actividad espontánea se reduzca, reduciendo o eliminando los acúfenos.

Las técnicas de estimulación bimodal convencionales dependían de la estimulación simultánea de los sistemas, con la creencia de que la activación contemporánea de la estimulación del nervio vago, para estimular las entradas neuromoduladoras a la corteza auditiva desde el núcleo basal, con la estimulación sonora trataría afecciones tales como los acúfenos mediante el desencadenamiento de un re-mapeo del mapa de frecuencia topográfica cortical. Estudios recientes han demostrado que el re-mapeo cortical no es necesario para los acúfenos. Sin embargo, para desarrollar las técnicas actuales, la inducción de la plasticidad bimodal en el DCN se evaluó *in vivo* de una manera diferente, mediante la medición de las tasas de disparos evocados por sonido y espontáneas antes y después de la estimulación bimodal, y donde, en estos ejemplos, el segundo sistema estimulado es el sistema somatosensorial.

La Figura 1A es una configuración 100 de estimulación multisensorial ejemplar para la estimulación bimodal de dos tipos de sinapsis diferentes. La Figura 1A muestra diferentes tipos de células que se conectan entre sí (Gr = células granulares, St = células estrelladas). La estimulación del sistema somatosensorial se consigue mediante impulsos eléctricos, en este ejemplo, administrados a 5p5 para activar las sinapsis de fibras paralelas-fusiformes (Fu) (por ejemplo, en la cara y parte del sistema somatosensorial, las fibras paralelas conectan el sistema somatosensorial con las células fusiformes y células "cartwheel" (con forma de rueda de carro) del núcleo coclear) y de células "cartwheel" (Ca) (por ejemplo, parte del núcleo coclear), junto con una ráfaga 104 de tonos de 50 ms al sistema auditivo para causar actividad de potenciales de acción en las células fusiformes (Fu) y "cartwheel" (Ca). Las respuestas de la unidad del núcleo coclear dorsal a los tonos unimodales y la actividad espontánea después de la estimulación bimodal se registraron con un electrodo 106 multicanal colocado en el DCN usando un protocolo estándar.

La Figura 1B ilustra un protocolo 200 ejemplar para la implementación de la estimulación bimodal, mediante el uso de un protocolo de emparejamiento bimodal. Para cada uno de los pares de estimulación bimodal en la Figura 1B corresponde una gráfica de tasa de disparos mostrada en la Figura 1C. Tal como se muestra, las técnicas actuales son capaces de suprimir, en algunos ejemplos, y de potenciar, en otros, las respuestas a los sonidos a través de la estimulación bimodal. Tal como se representa en la Figura 1C, por ejemplo, la estimulación bimodal, en particular la temporización relativa de dichos estímulos, ha sido ajustada de manera que la actividad espontánea y las respuestas a los tonos (inicialmente 202) se suprimieron durante 5 min (206), 15 min (208) y 25 (210) minutos después de la estimulación bimodal (204), bajo diferentes condiciones de disparo. Esto dio como resultado los gráficos en la Figura 1C. La potenciación y la supresión bimodal, en los ejemplos de la presente memoria, se midieron comparando las magnitudes de respuesta unimodal (auditiva) en diferentes momentos después de la estimulación bimodal con las magnitudes de respuesta unimodal antes de la estimulación bimodal. Estas son equivalentes a los cambios "tardíos" o de larga duración descritos previamente en Dehmel et al., 2012, que reflejan la plasticidad. Esta "plasticidad bimodal" contrasta con la integración bimodal en la que la potenciación y la supresión bimodales se midieron comparando las respuestas durante la estimulación bimodal con las respuestas unimodales (auditivas).

En cualquier caso, en algunos ejemplos, las técnicas actuales incluyen la estimulación con estímulos auditivos y

somatosensoriales y, a continuación, una espera durante un período de tiempo para observar que los efectos todavía están presentes. Los resultados muestran el efecto de larga duración necesario para inducir una supresión de larga duración de los acúfenos y pueden ser contrastados con los efectos inmediatos, que son menos relevantes para la supresión de los acúfenos.

5 Tal como se ha mostrado, la plasticidad bimodal depende de la temporización de la estimulación. Se ha mostrado que la plasticidad dependiente de la temporización de la estimulación *in vivo* refleja la plasticidad dependiente de la temporización de los potenciales de acción (Spike Timing Dependent Plasticity, STDP) Hebbiana y anti-Hebbiana subyacente. Para evaluar la dependencia de la temporización de la estimulación para nuestras técnicas, en un ejemplo, el protocolo de estimulación bimodal (Figura 1B) se repitió con intervalos bimodales variables, por ejemplo, inicio de estimulación de 5p5 menos inicio de sonido. Tal como se ilustra en el ejemplo de la Figura 2A, que muestra gráficos de respuesta auditiva para diferentes tiempos entre la estimulación somatosensorial y la estimulación auditiva, la respuesta auditiva se suprimió después de la estimulación bimodal cuando la estimulación del sistema somatosensorial (5p5) precedió a la estimulación auditiva, pero la respuesta auditiva se potenció si la estimulación auditiva precedía a la estimulación somatosensorial. Esto corresponde a valores para el intervalo bimodal (Bimodal Interval, BI) menores de 0 ms (por ejemplo, -40 ms, -20 ms, -10 ms) y a valores para el BI mayores de 0 ms (10 ms, 20 ms y 40 ms), respectivamente, es decir, donde los intervalos bimodales negativos indican que la estimulación somatosensorial precede a la estimulación auditiva, y los intervalos bimodales positivos indican que la estimulación auditiva precede a la estimulación somatosensorial. La plasticidad bimodal se consideró dependiente de la temporización de la estimulación cuando las tasas de disparos evocadas por sonido aumentaron o disminuyeron después de la estimulación bimodal en algunos, pero no todos, de los intervalos bimodales ensayados. Lo que los presentes inventores encontraron fue que todas las unidades en las que las respuestas al sonido fueron moduladas por el protocolo de emparejamiento bimodal mostraron dependencia de la temporización de la estimulación (es decir, la tasa de disparos aumentó o disminuyó en al menos un 20% después de al menos un intervalo bimodal ensayado). La cantidad particular de aumento o disminución en la tasa de disparos puede ser ajustada tal como se describe en la presente memoria; por supuesto, esta cantidad particular se proporciona a modo de ejemplo.

Para cada unidad que mostró plasticidad dependiente de la temporización de la estimulación, se construyó una regla de temporización a partir del cambio porcentual en la tasa de disparos como una función del intervalo bimodal. Las reglas de temporización se ilustran en las Figuras 2B-2E, y corresponden a las de la Figura 1B con gráficos durante 5 minutos (220), 15 minutos (222) y 25 minutos (224) después de la exposición a la estimulación bimodal. Las reglas de temporización se clasificaron en de tipo Hebbiano (Figura 2B), de tipo anti-Hebbiano (Figura 2C), potenciadas (Figura 2D) y suprimidas (Figura 2E). Las reglas de temporización de unidad individual promedio para cada grupo se muestran en las Figuras 2F-2I, con las identificaciones correspondientes. Tal como se muestra, las unidades de tipo Hebbiano se potenciaron al máximo cuando la estimulación somatosensorial precedió a la estimulación auditiva y se suprimieron al máximo cuando la estimulación auditiva precedió a la estimulación somatosensorial, probablemente reflejando la STDP Hebbiana en la sinapsis de células fusiformes paralelas ($n = 5$; Figuras 2B y 2F). Las unidades anti-Hebbianas se suprimieron al máximo cuando la estimulación somatosensorial precedió a la estimulación auditiva y se potenciaron al máximo cuando la estimulación auditiva precedió a la estimulación somatosensorial ($n = 7$; Figuras 2C, 2G), probablemente reflejando una combinación de STDP Hebbiana en la sinapsis de células fusiformes paralelas y una STDP anti-Hebbiana en la sinapsis de células "cartwheel" paralelas. Otras unidades fueron potenciadas ($n = 2$, Figuras 2D, 2H) o suprimidas ($n = 2$, Figuras 2E, 2I) por todos los protocolos de emparejamiento bimodal. Aunque no se muestra, la comparación de clústeres de unidades individuales y múltiples, lo que significa que con las técnicas actuales se pueden registrar de una o más neuronas usando estos electrodos y a continuación pueden separarse algunas de las mismas en respuestas de neuronas individuales (unidad) usando un análisis de componentes principales, indicó que se observaron las mismas reglas de temporización de tipo Hebbiano ($n = 25$), de tipo anti-Hebbiano ($n = 18$), potenciadas ($n = 18$), suprimidas ($n = 12$) en clústeres de unidades múltiples. Treinta y tres unidades múltiples mostraron una dependencia compleja de supresión y potenciación en el intervalo bimodal (no mostradas).

La plasticidad sináptica en las sinapsis de fibras paralelas en el DCN se desarrolla en el transcurso de varios minutos. Para comparar el curso del tiempo de la plasticidad bimodal con los cursos de tiempo de la plasticidad sináptica, se midió la plasticidad bimodal a los 5, 15 y 25 minutos después de la estimulación bimodal, usando el protocolo de la Figura 1B, tanto para unidades individuales como múltiples. La potenciación y la supresión máximas y el intervalo bimodal que indujo la potenciación y la supresión máximas se usaron para estimar el efecto de la estimulación bimodal sobre la población neuronal del DCN. El cambio en la tasa de disparos después de la estimulación bimodal era frecuentemente mayor a los 15 o 25 minutos que a los 5 minutos después de la estimulación bimodal (véase, por ejemplo, las Figuras 2B-E). La potenciación bimodal máxima se estabilizó 15 minutos después del emparejamiento bimodal y comenzó a recuperarse a los 25 minutos, tal como se muestra en la Figura 3A (parte superior). Por el contrario, la supresión bimodal máxima continuó desarrollándose durante 25 minutos, tal como se muestra en la Figura 3A (parte inferior). La supresión máxima promedio fue del -28% ($n = 126$) después de 25 minutos, mientras que la potenciación máxima promedio fue del 40% ($n = 126$) a los 25 minutos después del emparejamiento bimodal. Estos

datos indican que las respuestas a los tonos empezaron a recuperarse hacia el valor inicial 25 minutos después de la aplicación del emparejamiento de estimulación bimodal. Sin embargo, este rendimiento se proporciona a modo de ejemplo. En algunos ejemplos, las respuestas a los tonos se recuperaron a los niveles iniciales dentro de los 90 minutos posteriores al emparejamiento bimodal (véase, por ejemplo, la Figura 3B).

- 5
- Para determinar la temporización y el orden adecuados de la estimulación bimodal de los sistemas somatosensorial y auditivo, puede usarse un mapeo de la tasa de disparos, tal como el de las Figuras 2F-2I y el de la Figura 3A, para evaluar la plasticidad dependiente de la temporización de la estimulación. En el ejemplo ilustrado, la población neuronal del DCN está dominada por la plasticidad dependiente de la temporización de la estimulación de tipo anti-Hebbiano. La
- 10 disposición de una técnica para identificar la potenciación y la supresión bimodales máximas con los intervalos bimodales correspondientes permitió una estimación de la población de la dependencia de la temporización de la estimulación de la plasticidad bimodal en el DCN. Un ejemplo se muestra en la Figura 4. Cuando el protocolo de emparejamiento bimodal más eficaz (por ejemplo, intervalo bimodal) consistió en estimulación Sp5 (estimulación somatosensorial) después de 20 o 40 ms de la estimulación de tono (auditiva), estimulación Sp5 sincrona con la
- 15 estimulación de tono o estimulación Sp5 anterior en 10 ms a la estimulación de tono, era más probable que la estimulación bimodal produjera una potenciación. Por el contrario, cuando el protocolo de estimulación bimodal más eficaz era Sp5 anterior en 20 o 40 ms a la estimulación de tono o después de 10 ms de los tonos, resultó en una supresión bimodal inducida.
- 20 Los presentes inventores encontraron también que sus técnicas de estimulación bimodal indujeron efectos persistentes más fuertes que la estimulación unimodal. Según la hipótesis propuesta por los presentes inventores de que la STDP subyace a la plasticidad bimodal de largo plazo es que la estimulación auditiva y somatosensorial emparejada induce una supresión o una potenciación de larga duración de las respuestas evocadas por los tonos. Para probar esto, se
- 25 midieron los cambios en las respuestas evocadas por tonos unimodales durante los protocolos en los que el estímulo bimodal se reemplazó por un estímulo unimodal (es decir, solo con estimulación sonora o Sp5). Las Figuras 5A y 5B ilustran el cambio en la tasa de disparos para la estimulación bimodal frente a la estimulación de tonos unimodal (Figura 5A) y la estimulación somatosensorial unimodal (Figura 5B), respectivamente. La potenciación y la supresión bimodales máximas fueron significativamente más fuertes que la potenciación o la supresión de la respuesta evocada por los tonos después de la estimulación de tono unimodal (Figura 5A). Sin embargo, solo la supresión máxima, y no la
- 30 potenciación, después de la estimulación bimodal fue más fuerte que después de la estimulación 5p5 unimodal (Figura 5B). De esta manera, la activación de las entradas tanto somatosensoriales como auditivas tiene un mayor efecto de larga duración sobre las respuestas de la unidad DCN que la activación de una cualquiera de las entradas auditivas o somatosensoriales por sí sola.
- 35 Los presentes inventores encontraron, a partir de sus ensayos de variaciones en la temporización y el orden de los estímulos bimodales, que las unidades excitadas por la estimulación Sp5 exhibían reglas de temporización Hebbianas, mientras que las unidades inhibidas por la estimulación Sp5 exhibían reglas de temporización anti-Hebbianas. Se ha demostrado previamente que la activación de las neuronas somatosensoriales causa excitación, inhibición o
- 40 respuestas complejas en las neuronas del DCN. La estimulación somatosensorial causa respuestas excitatorias o inhibitorias en una célula fusiforme particular dependiendo de si la entrada es transmitida a esa célula fusiforme directamente desde las entradas de fibras paralelas o a través de interneuronas inhibitorias (células "cartwheel"). Aunque la amplitud de la estimulación 5p5 se seleccionó para activar las entradas somatosensoriales por debajo del
- 45 umbral, once unidades tuvieron respuestas excitatorias o inhibitorias medibles a la estimulación 5p5 unimodal y reglas de temporización Hebbianas o anti-Hebbianas claramente definidas. Por ejemplo, en un ejemplo, los presentes inventores midieron esto examinando el efecto de la estimulación somatosensorial sobre la respuesta evocada por el sonido. Si afectó a la respuesta, pero no causó ninguna respuesta por sí mismo, esto se definió como un sub-umbral. Cinco de cada seis unidades que respondieron a la estimulación 5p5 con respuestas excitatorias exhibieron reglas de
- 50 temporización Hebbianas, sugiriendo que las reglas de temporización Hebbianas fueron impulsadas por sinapsis de células de fibras paralelas-a-fusiformes (Figuras 6A y 6B). Por el contrario, cuatro de cada cinco unidades que respondieron a la estimulación 5p5 con inhibición exhibieron reglas de temporización anti-Hebbianas, sugiriendo una dependencia anti-Hebbiana en las sinapsis de células de fibras paralelas-a-cartwheel (Figuras 6C y 6D). Las unidades que no mostraron una clara dependencia de la temporización de la estimulación tenían la misma probabilidad de ser excitadas que de ser inhibidas por la estimulación 5p5 por sí sola (no mostradas).
- 55 Los presentes inventores encontraron también que las reglas de temporización de estimulación bimodal se correlacionaban con las entradas inhibitorias, las entradas inhibitorias son aquellas conexiones neuronales desde otras neuronas que disminuyen la tasa de respuesta de la neurona en cuestión. Para examinar esto, las unidades se clasificaron según los esquemas de respuesta fisiológica tradicionales para una cobaya por sus mapas de respuesta de frecuencia (n = 63 unidades, tipos 1,11, 111, I-111, IV y IV-T), donde los tipos se refieren a la cantidad de inhibición
- 60 que se refleja en la respuesta de las unidades al sonido, y el Tipo 1 tiene la menor inhibición, el Tipo IV tiene la mayor inhibición, y sus propiedades de respuestas temporales en una mejor frecuencia (n = 66 unidades; acumulación, pausa-acumulación, "chopper", inicio y de tipo primario). Estas propiedades de respuesta fisiológica están relacionadas

con las propiedades intrínsecas, morfológicas y de red de las neuronas del DCN, incluyendo su inervación somatosensorial. Los presentes inventores encontraron que la proporción de unidades con reglas de temporización Hebbianas y anti-Hebbianas estaba correlacionada con el grado de inhibición reflejado en sus áreas de respuesta. La Figura 7A, por ejemplo, muestra la proporción de unidades de tipo Hebbiano y anti-Hebbiano para los tipos I, I-III, III y IV de clasificaciones de mapa de respuesta asociados normalmente con las células fusiformes o gigantes. Las reglas de temporización de tipo Hebbiano tenían mayor probabilidad de ser encontradas en unidades con áreas de respuesta de Tipo I sin inhibición que en unidades con áreas de respuesta de Tipo III o IV con una inhibición significativa lejos de una mejor frecuencia o con intensidades altas. De esta manera, las unidades con menos inhibición tendían a seguir las reglas Hebbianas y aquellas con más inhibición tendían a seguir las reglas anti-Hebbianas.

Las reglas de temporización y la fuerza de la plasticidad bimodal se compararon también para grupos de unidades con cada combinación de los tipos de respuesta de campo temporal y receptivo. Dos clases de neuronas tenían reglas de temporización bimodales consistentes. Las unidades de acumulación o de pausa-acumulación con áreas de respuesta de tipo I o de tipo II exhibían reglas de temporización de tipo Hebbiano claras (Figura 7B). Por el contrario, las unidades de inicio con mapas de respuesta de tipo IV o de tipo IV-T exhibían solo reglas de temporización anti-Hebbianas (Figura 7C).

Los presentes inventores determinaron también que los cambios de tasas espontáneas se correlacionan con los cambios en la tasa de disparos evocados por sonido. Después de la estimulación bimodal, los cambios en las tasas de disparos inducidos por sonido y espontáneos se correlacionaron significativamente para todos los intervalos bimodales, excepto para -20 ms ($0,21 < R^2 < 0,48$). La mayor correlación en las tasas de disparos inducidos por sonido y espontáneos se observó después del intervalo bimodal de +10 ms (Figura 8, análisis de regresión lineal, $DF = 82$; $R^2 = 0,48$; $p = 2,62e-13$). Sin embargo, los cambios en las tasas de disparos evocados por sonido y espontáneos no se correlacionaron significativamente después de la estimulación bimodal en un intervalo de -20 ms.

Se cree que parte de la razón subyacente a los resultados inesperados en la presente memoria es la influencia de las propiedades de red e intrínsecas sobre la plasticidad bimodal. Por ejemplo, el continuo de las reglas de temporización, desde las de tipo Hebbiano a las de tipo anti-Hebbiano y a las complejas, desarrollado en la presente memoria parece ser el resultado de la diversidad de tipos neuronales del DCN y sugiere que los mecanismos intrínsecos o de red actúan junto con la STDP para controlar la plasticidad bimodal. Los presentes inventores creen también que las reglas de temporización de plasticidad bimodal pueden estar influenciadas también por la entrada colinérgica desde el complejo olivar superior o los núcleos tegmentales, que modulan la STDP en el DCN, convirtiendo la LTP (Long Term Potentiation, potenciación de larga duración) Hebbiana en LTD (Long Term Depression, depresión de larga duración) anti-Hebbiana en las sinapsis de células fusiformes de fibras paralelas.

La determinación de los presentes inventores de que las clases fisiológicas de las neuronas del DCN exhiben diferentes dependencias de temporización de estimulación implica que los subtipos fisiológicos (y probablemente morfológicos) de las neuronas del DCN realizan diferentes funciones con sus entradas multimodales. Los datos de los presentes inventores indican que las neuronas del DCN con menos influencia inhibitoria (campos receptivos de Tipo I) tienen más probabilidades de mostrar dependencia de la temporización de la estimulación de tipo Hebbiano, mientras que las que tienen una influencia inhibitoria significativa (campos receptivos de Tipo III y IV) tienen más probabilidades de presentar una dependencia de la temporización de la estimulación de tipo anti-Hebbiano. Esto puede reflejar las influencias inhibitorias desde células verticales o células "cartwheel" sobre los patrones de potenciales de acción post-sináptico que, en las células fusiformes, probablemente se determinan por una inhibición de larga duración o pre-hiperpolarizante. Las reglas de temporización para la inducción de STDP en otros sistemas no dependen solo de la temporización relativa de la actividad pre-sináptica y los potenciales de acción post-sinápticos, sino también del número y del patrón de los potenciales de acción post-sinápticos.

De manera alternativa, la fuente de la inhibición impulsada por el sonido a las células principales del DCN puede exhibir también predominantemente plasticidad dependiente de la temporización de la estimulación de tipo Hebbiano, resultando en reglas de temporización de tipo anti-Hebbiano en las neuronas receptoras. Una fuente podría ser las neuronas de tipo II, supuestas células verticales. Las neuronas de tipo II suministran inhibición a las células fusiformes y gigantes, son inhibidas por la entrada somatosensorial y de fibras paralelas y, tal como han encontrado los presentes inventores, exhiben una plasticidad dependiente de la temporización de la estimulación de tipo Hebbiano.

La STDP Hebbiana y anti-Hebbiana son mecanismos importantes para el procesamiento adaptativo en circuitos de tipo cerebeloso. Las respuestas neuronales a los estímulos en estos circuitos exhiben una adaptación de larga duración inducida por correlaciones entre la entrada sensorial primaria y las señales de error suministradas por el control motor o las entradas sensoriales secundarias. Los presentes inventores describen los primeros experimentos *in vivo* evaluando mecanismos para el procesamiento adaptativo multisensorial en el DCN. De esta manera, los presentes inventores muestran que el procesamiento adaptativo en el DCN es un mecanismo para suprimir las respuestas al sonido predicho por las señales no auditivas, tales como el sonido autogenerado precedido por la entrada somatosensorial.

- Aunque en la presente memoria se describen diversas técnicas, incluyendo técnicas para determinar las maneras óptimas para reducir los acúfenos, la hiperacusia, etc., se contemplan numerosas variaciones y serán evidentes para las personas con experiencia ordinaria tras leer la presente descripción. Por ejemplo, las técnicas pueden adaptar también señales de localización de sonido en el DCN a la posición del pabellón auricular o de la cabeza. Una alta proporción de neuronas del DCN exhibieron reglas de temporización de tipo anti-Hebbiano, con las respuestas a tonos suprimidas cuando la estimulación 5p5 precedió al tono y potenciadas cuando el tono precedió a la estimulación 5p5. Esta observación es consistente con la hipótesis de que las neuronas del DCN cancelan los sonidos autogenerados predichos por la activación somatosensorial precedente.
- Los informes de altas tasas de disparos espontáneos en el DCN después del ruido inductor de acúfenos, implican esta estructura como un sitio de generación de sonidos fantasmas, o "acúfenos", en modelos animales de acúfenos. Debido a que las neuronas del DCN responden más a la estimulación somatosensorial después del daño auditivo, se cree que la plasticidad bimodal en el DCN desempeña un papel en los acúfenos somáticos, es decir, la modulación del tono y del volumen de una percepción de sonido fantasma por la presión o la manipulación de la cabeza y del cuello. De hecho, tal como han mostrado los presentes inventores, el efecto de la estimulación bimodal, por ejemplo, en la que la estimulación 5p5 precede la estimulación del tono, pasa de la supresión en animales normales a la potenciación en cobayas con evidencia conductual de acúfenos, lo que sugiere que la plasticidad bimodal puede contribuir a la hiperactividad del DCN en los acúfenos.
- Primeros protocolos de ensayo ejemplares: A continuación, se describen los procedimientos experimentales usados para un conjunto de procedimientos de ensayo ejemplares, correspondientes a las Figuras 1A-C. Animales: Se usaron cobayas pigmentadas macho (n = 5) de la colonia de la Universidad de Michigan (300-400 g, Ann Arbor, MI). Enfoque quirúrgico y colocación de electrodos: Las cobayas se anestesiaron (S.D., ketamina y xilazina, 40 mg/kg, 10 mg/kg) y sus cabezas se fijaron en un marco estereotáxico usando una barra de mordida y barras huecas para los oídos colocadas en los canales auditivos. La temperatura central se mantuvo a 38°C. Se realizó una craneotomía izquierda y se aspiró una pequeña cantidad de cerebelo (dejando el paraflóculo intacto) para permitir la colocación visual del electrodo de registro. Se administraron dosis suplementarias de ketamina y xilazina (I.M.) al menos cada hora cuando lo indicaba la respuesta a un pinchazo en un dedo del pie. El estado de la cobaya se supervisó mediante la evaluación de la temperatura corporal, la respiración y la frecuencia cardíaca, y los umbrales unitarios.
- Se sumergió un electrodo estimulador bipolar concéntrico (FHC, Bowdoin, ME) en Fluorogold y se colocó estereotáxicamente en 5p5; -10 grados debajo de la horizontal, 0,28 +/- 0,03 cm lateral desde la línea media; 0,25 +/- 0,02 cm caudal desde el seno transverso; 0,9 +/- 0,1 cm debajo de la superficie del cerebelo. La ubicación del electrodo fue reconstruida post-mortem. Un electrodo de sustrato de silicio de cuatro vástagos con treinta y dos canales (separación de sitio = 100 um, paso de vástago = 250 um, área de sitio = 177 um², impedancia = 1-3 mOhms, disponible en NeuroNexus, Ann Arbor, MI) fue colocado en la superficie del DCN con cada vástago medial-a-lateral posicionado en el interior de una capa de iso-frecuencia diferente. A continuación, el electrodo se bajó 0,8-1,0 µm al interior del DCN hasta que el sitio más superior de cada vástago respondió al sonido. En una cobaya, después de completar el protocolo de grabación, el electrodo de DCN se movió a una ubicación más medial y se seleccionó una nueva frecuencia para la estimulación, mientras el electrodo estimulador 5p5 permaneció en su sitio.
- Estimulación auditiva y somatosensorial: La actividad neuronal en respuesta a los tonos unimodales se registró antes y a los 5, 15 y 25 minutos después del protocolo de estimulación bimodal (Figura 1B). Las señales de tono (duración de 50 ms) pasadas por una ventana de coseno (tiempo de subida/bajada de 2 ms) se generaron usando Open Ex y un RX8 DSP (TDT, Alachula, FL) con precisión de 12 bits y frecuencia de muestreo ajustada a 100 kHz. El sonido se suministró al oído izquierdo a través de la barra hueca para los oídos mediante un altavoz blindado (DT770, Beyer) accionado por un amplificador HB7 (TDT, Alachula, FL). La respuesta del sistema se midió usando un micrófono de condensador conectado a la barra hueca para los oídos mediante un tubo "A" largo que se aproxima al canal auditivo. Los niveles de sonido se ajustaron para tener en cuenta la respuesta del sistema usando un atenuador programable (PA5, TDT, Alachula, FL) para suministrar niveles calibrados (dB SPL) a frecuencias de 200 Hz a 24 kHz.
- El protocolo de estimulación bimodal incluyó 500 ensayos de tonos de 50 ms combinados con la activación eléctrica de ubicaciones 5p5 conocidas por proyectarse al DCN. Se suministraron cinco impulsos de corriente bifásicos (100 us/fase) a 1.000 Hz a 5p5 a través de un electrodo bipolar concéntrico usando una fuente de corriente constante aislada personalizada. La amplitud de corriente se estableció al nivel más alto (intervalo: 50-70 IA) que no causó artefactos de movimiento. El nivel (60-65 dB SPL) y la frecuencia de los tonos se fijaron para la duración del registro y se seleccionaron para causar de manera fiable respuestas al sonido desde la mayoría de los sitios de registro. El intervalo bimodal se definió como el inicio del estímulo 5p5 menos el inicio del tono, con los valores negativos indicando una estimulación 5p5 que precede a la estimulación de tono y con los valores positivos indicando una estimulación de tono que precede a la estimulación 5p5. Se usaron intervalos bimodales variables para evaluar la dependencia de la temporización de la estimulación de la plasticidad bimodal. Durante cada sesión de registro, el intervalo bimodal se seleccionó aleatoriamente de entre los siguientes intervalos hasta que se ensayaron todas las condiciones: -40, -20, -

10, 0, +10, +20, +40 o +60 ms. Para los protocolos de control unimodales, la amplitud de corriente se estableció a 0 uA o el nivel de sonido se estableció a 0 dB SPL.

5 Detección y clasificación de potenciales de acción: Los voltajes registrados desde el electrodo de registro multicanal fueron digitalizados por un preamplificador PZ2 ($F_s = 12$ kHz, TDT, disponible en Alachua, FL, EE. UU.) y se sometieron a un filtrado de paso de banda (300 Hz-3 kHz) antes de la detección de los potenciales de acción en línea usando un umbral de voltaje fijo establecido a 2,5 desviaciones estándar por encima del ruido de fondo (RZ2, TDT, Alachua, FL, EE. UU.). Los fragmentos de forma de onda y las marcas de tiempo de los potenciales de acción se salvaron en un PC usando Open Explorer (TDT, Alachua, FL, EE. UU.). Los fragmentos de forma de onda fueron
 10 clasificados usando los componentes principales de la forma de onda y un análisis de conglomerados de K-medias con varianza fija (95%) y 5 conglomerados (OpenSorter, TDT, Alachua, FL, EE. UU.). Los conglomerados con un valor J_2 superior a $1e-5$ no se consideraron bien aislados y se combinaron. Las unidades individuales fueron identificadas por la consistencia de la forma y de la amplitud de la forma de onda. Los potenciales de acción hasta 15 ms después del inicio de la estimulación actual fueron contaminados por los artefactos y los zumbidos eléctricos y fueron excluidos de
 15 todos los análisis. Aunque los conglomerados de unidades múltiples no pudieron identificarse como unidades individuales aisladas, las formas de las formas de onda, las amplitudes y las propiedades de respuesta fueron consistentes a lo largo de la duración del registro.

20 Diseño experimental: Para caracterizar las respuestas de la unidad al sonido según los esquemas de clasificación estándar, los estímulos de tono fueron presentados antes de cualquier estimulación 5p5. Los niveles de tono (0-85 dB SPL, pasos de 5 dB) y las frecuencias se variaron (200 Hz-23 kHz, pasos de 0,1 octava) entre los ensayos (200 ms de ensayo, tono de 50 ms) con cada condición repetida 10-20 veces. La amplitud de corriente para la estimulación 5p5 se estableció a la amplitud más alta que no causó sacudidas faciales ipsilaterales (60-80 IA). A la amplitud de corriente presentada, pocas unidades mostraron respuestas supraumbrales a la estimulación somatosensorial, pero claramente
 25 se causaron respuestas por debajo del umbral, tal como lo evidencian los efectos bimodales.

Los ensayos unimodales se registraron en cuatro puntos temporales: antes, y 5, 15 y 25 minutos después del protocolo de estimulación bimodal (Figura 1B). Las respuestas se registraron en tonos unimodales (TONE) presentados al mismo nivel (60-65 dB SPL) que en el protocolo de estimulación bimodal (200 ensayos, 5 ensayos por segundo). Se
 30 registraron también dos minutos de actividad espontánea (SPONT) en cada punto temporal antes y después del protocolo de estimulación bimodal. Todos los tonos unimodales y las funciones de nivel de tasa estaban en la misma frecuencia usada para la estimulación bimodal. Todo el bloque de registro en la Figura 1B (los pares 202-210 combinados) duraron 30-35 minutos con registros unimodales en cada punto temporal con una duración de 5-7 minutos y con una duración del protocolo de estimulación bimodal de 4-5 minutos. El bloque de registro en la Figura 1B se repitió aleatoriamente para cada intervalo bimodal ensayado (-40, -20, -10, 0, 10, 20, 40 o 60 ms). En una cobaya,
 35 se repitieron los bloques de registro de control en los que el tono unimodal o los estímulos Sp5 reemplazaron los estímulos bimodales. Después del bloque de registro final, las respuestas a los tonos unimodales se midieron cada 15-30 minutos durante todo el tiempo posible para evaluar la recuperación después de la estimulación bimodal.

40 Caracterización de la unidad: Todas las unidades se caracterizaron por la mejor frecuencia, el umbral, el mapa de respuesta de frecuencia y los patrones de respuesta temporal a la mejor frecuencia. Los mapas de respuesta se construyeron calculando la tasa de disparos evocados por sonido durante el tono de 50 ms menos la tasa de disparos espontáneos medida durante los últimos 50 ms de cada ensayo. La excitación o inhibición se consideró significativa cuando la tasa de disparos fue superior a 2,5 desviaciones estándar por encima o por debajo de la tasa media de los
 45 potenciales de acción de todos los ensayos sin sonido. Los histogramas de tiempo posterior al estímulo se construyeron para cada unidad a partir de 50-200 ensayos con el nivel de tono 10-30 dB por encima del umbral y una frecuencia dentro de 0,1 octava de la mejor frecuencia identificada. La clasificación de la unidad por el campo receptor y el histograma de tiempo posterior al estímulo proporciona una evidencia indirecta del impulso sináptico y el procesamiento intrínseco, respectivamente, de las neuronas individuales en el DCN.
 50

Las Figuras 9-16 son el resultado de otros ensayos ejemplares que los presentes inventores realizaron para usar la plasticidad bimodal dependiente de la temporización de la estimulación para evaluar la metaplasticidad de la STDP en un modelo de cobaya para acúfenos. Los presentes inventores encontraron que las reglas de temporización de plasticidad bimodal eran más amplias y tenían más probabilidad de ser anti-Hebbianas en cobayas con acúfenos que
 55 en cobayas de control o aquellas sin acúfenos después de una lesión por ruido, lo que sugiere que los acúfenos pueden estar relacionados con la metaplasticidad de la STDP en el DCN.

Tal como se describe adicionalmente más adelante, en este ensayo de protocolo ejemplar, las cobayas se expusieron a un ruido de banda estrecha que produjo un cambio temporal en los umbrales de respuesta auditiva del tronco encefálico que se sabe que produce acúfenos. Sesenta por ciento de las cobayas desarrollaron acúfenos según el
 60 ensayo de comportamiento mediante la inhibición previa al impulso inducida por las pausas del sobresalto acústico. Después de la exposición al ruido y la inducción de acúfenos, se midió la plasticidad dependiente de la temporización

de la estimulación comparando las respuestas al sonido antes y después de la estimulación sonora y somatosensorial emparejada con intervalos y órdenes variables. Lo que encontraron los presentes inventores fue que las reglas de temporización en animales con acúfenos verificados eran más amplias y más probables de ser anti-Hebbianas que las reglas de temporización en los animales de control o en animales expuestos al ruido que no desarrollaron acúfenos. Además, los animales expuestos con acúfenos tenían respuestas supresoras más débiles que los animales de control o los animales expuestos sin acúfenos. Las reglas de temporización más amplias combinadas con una supresión bimodal más débil en animales con acúfenos sugirieron que las entradas somatosensoriales al DCN tienen un efecto reforzador y potenciador en los acúfenos. Estos resultados sugirieron que el desarrollo de los acúfenos estaba relacionado con la plasticidad dependiente de la temporización de los potenciales de acción del DCN y, de esta manera, proporcionaron una confirmación adicional de lo que los presentes inventores han descrito anteriormente en el sentido de que las técnicas actuales proporcionan terapias potenciales para los acúfenos.

Tal como se ha demostrado, la STDP en los animales con acúfenos es comparada con aquellos animales sin acúfenos. La demostración de que estos experimentos adicionales demostraron además que las técnicas de la presente memoria, tales como las maneras en las que puede cambiarse la tasa de disparos en el DCN usando estimulación bimodal basada en el orden y la separación, pueden ser usados para encontrar los órdenes y los intervalos específicos de estimulación bimodal que conducen a una disminución en la tasa de disparos de la mayoría de las neuronas que envían la señal a la corteza auditiva. De esta manera, estos experimentos adicionales proporcionan ejemplos adicionales en neuronas que pueden estar contribuyendo a la percepción de acúfenos de reglas y técnicas de temporización específicas para determinar las reglas de temporización que crean aumentos o disminuciones en dichas tasas de disparos. A partir de estas reglas de temporización, los presentes inventores pueden tomar aquellas reglas que disminuyen las tasas de disparos para tratar los acúfenos. Por ejemplo, el papel de la STDP bimodal en el DCN es identificar patrones espaciotemporales en la actividad del nervio auditivo correlacionados con las entradas somatosensoriales. En el sistema normal, las reglas de temporización de STDP estrechas aumentan o suprimen la capacidad de respuesta de las neuronas del DCN a las entradas del nervio auditivo que están estrechamente correlacionadas con los eventos somatosensoriales. Las reglas de temporización más amplias en los animales con acúfenos aumentarían la probabilidad de que un evento somatosensorial desencadene una plasticidad anti-Hebbiana o Hebbiana, conduciendo a una mayor capacidad de respuesta a los patrones de potenciales de acción del nervio auditivo, tanto espontáneos como impulsados. La hiperactividad resultante podría ser una representación neuronal de los acúfenos. Este mecanismo puede actuar de manera cooperativa con las disminuciones en la resistencia de las células granulares observadas después de la exposición al ruido que potencian adicionalmente la intensidad de las entradas somatosensoriales. Además, la disminución correspondiente en la supresión bimodal en los animales con acúfenos mejoraría adicionalmente la hiperactividad. Los cambios asociados con los acúfenos en la plasticidad dependiente de la temporización de la estimulación bimodal sugieren que las entradas somatosensoriales tienen una mayor influencia sobre la actividad neuronal del DCN en los animales que desarrollaron acúfenos que en los que no lo hicieron. Un proceso similar se encuentra en la corteza visual, donde las reglas de temporización de STDP ampliadas después de la privación visual causan una potenciación de larga duración de las entradas espontáneas a la corteza visual a tasas de disparos espontáneos más bajas que en la corteza visual normal.

A partir de este ejemplo, los presentes inventores observaron una serie de efectos endémicos a los cambios en los efectos de estimulación bimodal en ciertos intervalos de frecuencias, lo cual es particularmente útil ya que el intervalo de frecuencias para pacientes con sensibilidad a los acúfenos variará de un paciente a otro, lo que hace que la identificación de los intervalos operativos útiles de la estimulación bimodal sea importante.

Los presentes inventores demostraron que la exposición al ruido de banda estrecha centrada en 7 kHz indujo cambios de umbral temporales entre 7 y 16 kHz. La exposición al ruido indujo un cambio de umbral temporal (Temporary Threshold Shift, TTS) tal como lo demostraron los umbrales de la respuesta auditiva del tronco encefálico (ABR). Por ejemplo, los umbrales del ABR en el oído expuesto (Figura 11A) pero no en el oído no expuesto (Figura 11B) se elevaron inmediatamente después de la exposición y se recuperaron al valor inicial 1 semana después de la exposición al ruido. La elevación de umbral máxima fue de 35 dB (media) \pm 3,5 dB (s.d.) a 9 kHz después de la primera exposición y de 19 dB (media) \pm 2,1 dB (s.d.) a 10 kHz después de la segunda exposición con umbrales elevados en una banda desde la frecuencia de exposición a 2 octavas por encima de la frecuencia de exposición. Los umbrales del ABR en las cobayas de control no se elevaron por encima del valor inicial en ningún oído (Figura 11C y Figura 11D). Se muestran todos los datos post-exposición 1 (230), recuperación 1 (232), post-exposición 2 (234), recuperación 2 (236) y final (238).

Los presentes inventores demostraron también que la exposición a ruido de banda estrecha indujo acúfenos en la banda de 12-14 kHz en el 60% de las cobayas. Se usó inhibición pre-impulso inducida por pausas del sobresalto acústico (Gap-Induced Prepulse Inhibition of Acoustic Startle, GPIAS) para evaluar cada cobaya en busca de una evidencia de percepción de acúfenos específica de frecuencia. Durante el ensayo inicial de sobresalto, todas las cobayas exhibieron una detección de pausas normal con respuestas a los sobresaltos más pequeñas cuando había una pausa que cuando no había pausas. Todas las cobayas exhibieron respuestas a sobresaltos normalizadas por

debajo de 0,5 durante el inicio, con la respuesta a los sobresaltos normalizada definida como la relación de la amplitud de respuesta a los sobresaltos con pre-impulso con pausa (AG) a la amplitud de respuesta a los sobresaltos sin pausa (ANG). La detección de pausas alterada, que se consideró una evidencia de acúfenos, se identificó por las respuestas a los sobresaltos normalizadas significativamente elevadas. Después de la exposición al ruido inductor de TTS, el 60 por ciento de las cobayas expuestas se identificaron como animales que padecían acúfenos en la banda de 12-14 kHz, la mitad de los cuales mostraba también evidencia de acúfenos en las bandas 4-8 kHz, 8-10 kHz o 16-18 kHz (Figura 12A). De esta manera, las cobayas con evidencia de acúfenos en las bandas de 12-14 kHz se colocaron en el grupo Expuestas con Acúfenos (Exposed with Tinnitus, ET). El 40% restante de las cobayas expuestas que no mostraron evidencia de acúfenos en ninguna banda de frecuencias ensayada se colocaron en el grupo Expuestas sin Acúfenos (Exposed with No Tinnitus (ENT), mientras que los animales de control se consideraron como un grupo separado (Sham).

Para validar las agrupaciones ET y ENT, se comparó la capacidad de detección de pausas entre todas las cobayas expuestas y de control (Figura 12B), y entre las cobayas ET, ENT y control (Figura 12C). La respuesta a los sobresaltos normalizada no se elevó significativamente para ninguna banda de frecuencias en todas las cobayas expuestas (Figura 12B). Sin embargo, las respuestas a los sobresaltos normalizadas se elevaron significativamente, indicando una capacidad de detección de pausas alterada, para las bandas de 4-6, 8-10 y 12-14 kHz en el grupo ET pero no en el grupo ENT (Figura 12C). La respuesta a los sobresaltos normalizada no se elevó significativamente para la señal de ruido de fondo BBN o la señal de ruido de fondo de 16-18 kHz en el grupo ET o en el grupo ENT (Figura 12C).

Los presentes inventores encontraron que las reglas de temporización de la plasticidad bimodal eran predominantemente anti-Hebbianas y supresoras en animales expuestos al ruido. Los presentes inventores midieron la dependencia de la temporización de la estimulación de la plasticidad bimodal y demostraron reglas de temporización predominantemente Hebbianas en los animales normales. Para separar los cambios inducidos por la exposición al ruido en los mecanismos neuronales de los asociados con los acúfenos, la plasticidad bimodal dependiente de la temporización de la estimulación se comparó primero entre unidades celulares principales a partir de las cobayas de control (n = 100 unidades) y expuestas (n = 288 unidades) y, a continuación, entre animales expuestos que desarrollaron acúfenos (ET) o no desarrollaron acúfenos (ENT). La plasticidad bimodal fue evaluada mediante la identificación de cambios significativos en las tasas de disparos evocados por el sonido promedio 15 minutos después de la estimulación bimodal. La dependencia de la plasticidad bimodal de la temporización de la estimulación se confirmó midiendo repetidamente la plasticidad bimodal usando el protocolo en la Figura 1A y variando el intervalo bimodal (10, 20 y 40 ms) y el orden (primero Sp5 o tono) en el protocolo de emparejamiento bimodal. Los intervalos bimodales se clasificaron como causantes de una plasticidad bimodal significativa si las tasas de disparos antes y 15 minutos después eran significativamente diferentes (prueba t, $p < 0,05$).

Las reglas de temporización se construyeron para cada unidad creando un gráfico del cambio en las tasas de disparos evocados por sonido observadas 15 minutos después de varios órdenes e intervalos de emparejamiento bimodal. Estas reglas de temporización se clasificaron como de tipo Hebbiano (n = 132; ejemplos de animales de control y expuestos al ruido mostrados en la Figura 13A), de tipo anti-Hebbiano (n = 69; ejemplos de animales de control y expuestos al ruido mostrados en la Figura 13B), potenciadoras (n = 44) o supresoras (n = 143). En las unidades con reglas de temporización de tipo Hebbiano, las tasas de disparos evocados por sonido aumentaron después de la estimulación bimodal cuando la estimulación Sp5 precedió al inicio del tono y disminuyó después de la estimulación bimodal cuando la estimulación de Sp5 siguió al inicio del tono (Figura 13A). Obsérvese que la ventana temporal para potenciar la plasticidad bimodal es más amplia en esta unidad a partir de un animal expuesto al ruido del grupo ET, con una potenciación observada después de intervalos bimodales de -10, 10 y 20 ms. Por el contrario, en la unidad a partir de los animales de control, la potenciación solo se observa con los intervalos bimodales de 10 y 20 ms. En las unidades con reglas de temporización anti-Hebbianas, las tasas de disparos evocados por sonido aumentaron 15 minutos después de que la estimulación Sp5 siguió al inicio del tono y disminuyeron 15 minutos después de que la estimulación Sp5 precedió al inicio del tono (Figura 13B). Las respuestas en las unidades restantes solo se potenciaron o suprimieron después de la estimulación bimodal en los intervalos bimodales ensayados (unidades individuales no mostradas).

Las unidades a partir de los animales de control se distribuyeron entre las clases de reglas de temporización en proporciones similares a los animales normales, con la mayoría de las unidades mostrando reglas de temporización de tipo Hebbiano (Figura 13C, columna izquierda). Por el contrario, después de la exposición al ruido, las unidades con reglas de temporización anti-Hebbianas y supresoras fueron significativamente más prevalentes (ensayo de proporción Chi cuadrado; Control vs. Expuestos; DF = 3; $\chi^2 = 25,2564$; $p < 0,0001$) que las unidades Hebbianas o potenciadoras (Figura 13C, columna derecha). Una descomposición adicional de las unidades en aquellas con BF dentro de la región de frecuencias TTS (8-16 kHz) y aquellas fuera de estas regiones (por debajo de 8 kHz y por encima de 16 kHz) revelan que las unidades dentro de la región de frecuencias TTS comprenden los porcentajes más altos de unidades en la clase anti-Hebbiana.

Las reglas de temporización promedio estiman el efecto del emparejamiento somatosensorial-auditivo a intervalos específicos en la actividad de la población del DCN. Las reglas de temporización de la población promedio de todas las unidades de control y expuestas 15 minutos después de la estimulación bimodal reveló un cambio en las reglas de temporización de población de tipo Hebbiano a tipo anti-Hebbiano a partir de los animales expuestos al ruido (Figura 13D). En los animales de control, la regla de temporización de población promedio era de tipo Hebbiano, con potenciación de las tasas de disparos evocados por sonido cuando Sp5 precedió a la estimulación sonora (valores positivos) y con supresión cuando la estimulación de Sp5 siguió a la estimulación sonora (valores negativos, Figura 13D, control). En los animales expuestos al ruido, ocurrió lo contrario, con supresión de las tasas de disparos evocados por sonido para Sp5 que precede a la estimulación sonora y con potenciación con Sp5 después de la estimulación sonora (Figura 13D, expuestos). Un ANOVA bidireccional con grupo de exposición (Grupo) e intervalo bimodal (BI) reveló un efecto principal significativo del intervalo bimodal y una interacción significativa entre el intervalo bimodal y el grupo de exposición (Grupo - $F(1) = 1,38$, $p = 0,240$; BI - $F(5) = 5,37$, $p < 0,001$; Grupo de exposición \times Intervalo bimodal - $F(5) = 14,47$, $p < 0,001$). Los intervalos bimodales para los que hubo diferencias significativas entre los grupos de exposición según los ensayos a posteriori ("post-hoc") de Tukey-Kramer se designan en la Figura 13D mediante estrellas.

Los presentes inventores encontraron que la potenciación bimodal anti-Hebbiana era más amplia en las cobayas que exhibían acúfenos, mientras que la plasticidad bimodal supresora era más amplia en los animales sin acúfenos. Para establecer las diferencias específicas de acúfenos en la plasticidad dependiente de la temporización de la estimulación bimodal, los presentes inventores compararon las respuestas entre las cobayas de control ($n = 100$ unidades), ENT ($n = 63$ unidades) y ET ($n = 225$ unidades) antes y 15 minutos después de la estimulación bimodal de órdenes e intervalos variables. Las reglas de temporización de población promedio para unidades ET, ENT y control revelaron que la plasticidad bimodal se convirtió desde reglas de temporización de tipo Hebbiano a tipo anti-Hebbiano en los grupos tanto ET como ENT (Figura 14A). En los animales ET hubo más intervalos bimodales en los que se produjo una potenciación (-40, -20, -10 y 10 ms) que en el grupo ENT (solo -20 ms), lo que revela una ampliación de las reglas de temporización para la fase de potenciación de la curva en los animales ET. Aunque la supresión de la tasa de disparos se observó a +20 ms para los animales tanto ET como ENT, hubo una ampliación de la fase supresora de la curva en los animales ENT, con supresión tanto en +10 como en +20 ms en comparación con solo +20 ms en los animales ET (Figura 14A). La ampliación de las reglas de temporización en la fase de potenciación en los animales ET y en la fase supresora en los animales ENT contrastaba con las reglas de temporización de tipo Hebbiano, estrechas, en los animales de control, en los que la potenciación y la supresión máximas se encontraron a intervalos bimodales de +20 ms y -10 ms respectivamente. Un ANOVA bidireccional con grupo con acúfenos (TG) e intervalo bimodal (BI) reveló efectos principales significativos del grupo con acúfenos e intervalo bimodal y una interacción significativa entre el intervalo bimodal y el grupo de exposición (TG - $F(2) = 4,02$, $p = 0,018$; BI - $F(5) = 4,72$, $p < 0,001$; TG \times BI - $F(10) = 7,34$, $p < 0,001$). Los intervalos bimodales para los que hubo diferencias significativas entre los grupos con acúfenos según los ensayos a posteriori ("post hoc") de Tukey-Kramer se muestran como estrellas en la Figura 14A.

En correspondencia con los cambios en las reglas de temporización de la población, las unidades anti-Hebbianas eran más comunes en los animales ET mientras que las unidades supresoras eran predominantes en los animales ENT (Figura 14B; $\chi^2 = 52,82$; $DF=11$; $p < 0,001$, estrellas en la Figura 14B). El cambio hacia las unidades anti-Hebbianas en los animales ET fue más prominente en las unidades dentro de las bandas de frecuencia de los acúfenos.

Los presentes inventores demostraron también que las reglas de temporización eran más amplias y anti-Hebbianas en los animales expuestos al ruido. Anteriormente, los presentes inventores midieron la dependencia de la temporización de la estimulación de la plasticidad bimodal para revelar la contribución de la plasticidad sináptica dependiente de la temporización de los potenciales de acción a la plasticidad bimodal. En estos ejemplos, los presentes inventores registraron las respuestas de las cobayas de control ($n = 100$ unidades), ENT ($n = 63$ unidades) y ET ($n = 225$ unidades) antes, 3 y 15 minutos después de la estimulación bimodal con órdenes e intervalos variables (Figura 13A).

Las reglas de temporización de población promedio de todas las unidades de control y expuestas al ruido 3 y 15 minutos después de la estimulación bimodal revelaron que la exposición al ruido cambia la regla de temporización de la población desde tipo Hebbiano a tipo anti-Hebbiano en los animales expuestos al ruido (Figura 13B). En animales de control, a los 3 y a los 15 minutos después de la estimulación bimodal, la regla de temporización de población promedio era de tipo Hebbiano, con potenciación de las tasas de disparos evocados por sonido cuando Sp5 precedió a la estimulación sonora y con supresión cuando la estimulación Sp5 siguió a la estimulación sonora (Figura 13B, etiquetada 302). En los animales expuestos al ruido, ocurrió lo contrario, con supresión de las tasas de disparos evocados por sonido cuando Sp5 precede a la estimulación sonora y con supresión cuando Sp5 sigue a la estimulación sonora (Figura 13B, etiquetada 306).

Los presentes inventores demostraron también que las reglas de temporización eran más amplias en los animales expuestos al ruido con acúfenos en comparación con aquellos sin acúfenos. Las reglas de temporización de población promedio para las unidades ET, ENT y de control revelaron que la plasticidad bimodal de larga duración 15 minutos

después de la estimulación bimodal se convirtió desde reglas de temporización de tipo Hebbiano a tipo anti-Hebbiano en los grupos ET y ENT, pero eran más amplias en solo el grupo ET (Figura 13C). Además, en los animales ENT, se encontraron una potenciación y una supresión máximas a los intervalos bimodales de -20 ms y +20 ms, respectivamente, similar a lo observado en las cobayas de control con una potenciación y una supresión máximas observadas a 10 ms y -20 ms, respectivamente. Sin embargo, en los animales ET, se observaron una potenciación y una supresión máximas en los intervalos bimodales más amplios ensayados (+40 y -40 ms), lo que sugiere que las reglas de temporización de plasticidad bimodal se amplían en asociación con los acúfenos.

Los presentes inventores encontraron que la plasticidad bimodal anti-Hebbiana era dominante en los animales que exhibían acúfenos, mientras que la plasticidad bimodal supresora era dominante en los animales sin acúfenos. Las reglas de temporización se construyeron para las unidades individuales a partir de las respuestas 15 minutos después de la estimulación bimodal y se clasificaron siguiendo el esquema descrito anteriormente como reglas de temporización de tipo Hebbiano (n = 132), de tipo anti-Hebbiano (n = 69), supresoras (n = 143), o potenciadoras (n = 44). Las unidades a partir de animales de control se distribuyeron entre las clases de reglas de temporización de manera similar a unidades a partir de animales normales, pero después de la exposición al ruido, las unidades de tipo anti-Hebbiano eran más comunes en los animales ET mientras que las unidades supresoras eran predominantes en los animales ENT (Figura 14A). Esto se corresponde con el cambio en la regla de temporización de población desde el tipo Hebbiano al tipo anti-Hebbiano (Figura 13C).

Las reglas de temporización promedio se muestran para las unidades Hebbianas, anti-Hebbianas y supresoras a partir de animales de control y ET en las Figuras 14B-G. Las reglas de temporización de tipo Hebbiano eran similares y altamente variables en los animales de control y ET (Figura 14B-C). Además, la supresión bimodal era más débil en los animales ET que en los animales de control (Figura 14F-G).

Los presentes inventores encontraron también que la plasticidad bimodal anti-Hebbiana de las tasas espontáneas era dominante en las cobayas expuestas al ruido que exhibían acúfenos, mientras que la plasticidad bimodal supresora de las tasas espontáneas era dominante en los animales sin acúfenos. Los acúfenos se asocian con la hiperactividad espontánea en el DCN y otras estructuras auditivas. Las tasas de disparos espontáneos medidas antes de cualquier estimulación bimodal revelaron elevadas tasas de disparos espontáneos en el grupo ET en regiones de frecuencia con cambios de umbral y evidencia de acúfenos (por debajo de 12 kHz; Figuras 15A y 15B) pero no por encima de 12 kHz (Figuras 15A y 15C). Por lo tanto, es importante evaluar la influencia de la estimulación bimodal sobre la actividad espontánea posterior en los animales de control, ENT y ET. La Figura 15D muestra un gráfico del cambio en la actividad espontánea observada en las neuronas del DCN 15 minutos después de varios órdenes e intervalos de emparejamiento bimodal en los tres grupos. Estas reglas de temporización construidas a partir de cambios en las tasas espontáneas en las unidades a partir de animales ENT generalmente fueron supresoras. Por el contrario, las unidades a partir de animales ET exhibieron reglas de temporización de tipo anti-Hebbiano con potenciación en los intervalos de -20 ms y menos supresión en todos los intervalos positivos que en los animales ENT. Un ANOVA bidireccional con grupo con acúfenos (TG) e intervalo bimodal (BI) reveló efectos principales significativos del grupo con acúfenos y una interacción significativa entre el intervalo bimodal y el grupo de exposición (TG - $F(2) = 14,06$, $p < 0,0001$; BI - $F(5) = 1,12$, $p = 0,35$; TGxBI - $F(10) = 2,41$, $p = 0,008$).

Además, los presentes inventores demostraron que los animales expuestos con acúfenos tenían más respuestas excitadoras a la estimulación de Sp5, en comparación con los animales no expuestos con acúfenos. Las respuestas a la estimulación de Sp5 por sí sola se registraron para identificar si la distribución de las respuestas de Sp5 unimodal excitadora, inhibitoria y compleja difería con la exposición a ruido inductor de TTS y con acúfenos (Figura 16). El gráfico de datos 1 es el caso de respuesta unimodal excitadora. El gráfico de datos 2 es el caso de respuesta mixta. El gráfico de datos 3 es el caso de respuesta unimodal inhibitoria. Las respuestas unimodales de Sp5 tenían más probabilidades de ser excitadoras y menos probabilidades de ser inhibitorias en los animales ET que en los animales de control. Por el contrario, las respuestas unimodales tenían más probabilidades de ser complejas (E/In) en los animales ENT.

De esta manera, tal como se muestra, para identificar los cambios en la dependencia de la temporización de la estimulación asociada con la exposición al ruido, se compararon las reglas de temporización de la plasticidad bimodal entre los animales de control y todos los animales expuestos al ruido. Los presentes inventores observaron tres cambios significativos asociados con la exposición al ruido: 1) las reglas de temporización tenían más probabilidades de ser anti-Hebbianas que Hebbianas, 2) las reglas de temporización eran más amplias, y 3) las reglas de temporización tenían más probabilidades de ser supresoras que potenciadoras. Para identificar los cambios asociados específicamente con los acúfenos inducidos por la exposición al ruido, se compararon las reglas de temporización de los animales expuestos al ruido con acúfenos con las reglas de temporización de los animales expuestos al ruido sin acúfenos y de control. Había dos diferencias notables en la plasticidad bimodal en los animales con acúfenos: 1) Las reglas de temporización tenían más probabilidades de estar gobernadas por reglas de temporización Hebbianas o anti-Hebbianas que por reglas de temporización supresoras o potenciadoras, y 2) Las reglas de temporización anti-Hebbianas eran más amplias. Estos resultados probablemente representan cambios subyacentes en la STDP, lo que

sugiere un posible papel para la STDP en la generación de acúfenos.

El papel de la STDP bimodal en el DCN es el de identificar patrones espaciotemporales en la actividad del nervio auditivo que se correlacionan con las entradas somatosensoriales. En un sistema normal, las reglas de temporización de STDP estrechas potencian o suprimen la capacidad de respuesta de las neuronas del DCN a las entradas del nervio auditivo que están estrechamente correlacionadas con los eventos somatosensoriales. Las reglas de temporización más amplias en los animales con acúfenos aumentarían las probabilidades de que un evento somatosensorial desencadene una plasticidad anti-Hebbiana o Hebbiana, conduciendo a una mayor capacidad de respuesta a los patrones de potenciales de acción del nervio auditivo, tanto espontáneos como impulsados. La hiperactividad resultante podría ser una representación neuronal de los acúfenos. Este mecanismo podría actuar de manera cooperativa con las disminuciones en la resistencia de las células granulares observadas después de la exposición al ruido que aumentan adicionalmente la intensidad de las entradas somatosensoriales. Además, la disminución correspondiente en la supresión bimodal en los animales con acúfenos potenciaría adicionalmente la hiperactividad. Los cambios asociados con los acúfenos en la plasticidad dependiente de la temporización de la estimulación bimodal sugieren que las entradas somatosensoriales tienen una mayor influencia sobre la actividad neuronal del DCN en los animales que desarrollaron acúfenos que en los que no lo hicieron.

Los presentes inventores creen que la exposición al ruido y los acúfenos están asociados con la metaplasticidad de la STDP que probablemente es impulsada por una combinación de redistribución de la inervación somatosensitiva y una menor influencia de las células "cartwheel" glicinérgicas, neuromodulación colinérgica y potencialmente cambios en las cascadas de señalización mediadas por NMDAR y PKC.

De esta manera, estos resultados confirman que la metaplasticidad de la STDP en el DCN es una nueva correlación neuronal de los acúfenos. La combinación específica de cambios STDP en el DCN después de la exposición al ruido puede impulsar una actividad neuronal espontánea hacia patrones de potenciales de acción que representan los acúfenos en el DCN y estructuras auditivas superiores en el sistema auditivo. La influencia de la metaplasticidad en los centros superiores podría impulsar adicionalmente una actividad espontánea hacia la conciencia perceptual. Al final, estos experimentos demuestran adicionalmente las ventajas particulares e inesperadas de esta técnica en el tratamiento de los acúfenos.

Los procedimientos experimentales usados para un segundo conjunto de procedimientos de ensayo ejemplares, correspondientes a las Figuras 9-16, fueron los siguientes. Animales: En este estudio, se usaron cobayas pigmentadas hembra (n = 16) de la colonia Elm Hill (300-400 g, Ann Arbor, MI). Diseño experimental: Este estudio se diseñó para evaluar el efecto de los acúfenos inducidos por exposición al ruido sobre la plasticidad bimodal dependiente de la temporización de la estimulación de las respuestas evocadas por el sonido y la actividad espontánea. El comportamiento de dieciséis cobayas hembra (Elm Hill, 10 expuestas al ruido y 6 de control) se analizó dos veces por semana, antes y después de una exposición al ruido de dos horas (Figura 9, gráfico "A": 97 dB de ruido con banda de % de octava centrada en 7 kHz) usando un ensayo de detección de pausas basado en el sobresalto acústico para los acúfenos (Figura 9, gráfico "B"). Diez cobayas se expusieron primero al ruido de banda estrecha de 3 a 6 semanas después del ensayo de detección de pausas inicial. De seis a 8 semanas después, cada cobaya se expuso una segunda vez al mismo ruido de banda estrecha. Las 6 cobayas restantes se sometieron a una exposición de control al mismo tiempo. Los umbrales de respuesta auditiva del tronco encefálico (ABR) se midieron antes del inicio de la detección de pausas (B), inmediatamente después de la primera y de la segunda exposición al ruido para evaluar el cambio del umbral (E1 y E2) una semana después de cada exposición al ruido para evaluar la recuperación de los umbrales (R1 y R2), e inmediatamente antes de las grabaciones de la unidad (F, Figura 9, gráfico "C"). De cuatro a seis semanas después de la segunda exposición al ruido, la actividad espontánea de las unidades individuales y múltiples, las funciones de niveles de tasas y la plasticidad dependiente de la temporización de la estimulación bimodal se evaluaron en una preparación de registro DCN aguda y se compararon entre los grupos de control y expuestos y entre los grupos con acúfenos y sin acúfenos (Figura 9, gráfico "D").

Ensayos de detección de pausas para acúfenos: El comportamiento de las cobayas se sometió a estudio con un ensayo de detección de pausas basado en sobresaltos para los acúfenos dos veces por semana siguiendo el protocolo descrito anteriormente (Dehmel et al., 2012b). En resumen, las cobayas se colocaron sobre una placa de medición de fuerza piezoeléctrica para medir el movimiento causado por un ruido fuerte de banda ancha (el estímulo de sobresalto, 115 dB, 200-20 kHz). Cada ensayo consistió en un ruido de fondo con (ensayos con pausas) o sin (ensayos sin pausas) una pausa silenciosa de 50 ms incrustada 50 ms antes del inicio del estímulo de sobresalto. El ruido de fondo de 60 dB era ruido de banda ancha o ruido sometido a filtrado de paso de banda con una banda de 2 kHz y frecuencias de corte inferiores de 4, 8, 12, 16 o 20 kHz. Los intervalos entre los ensayos variaron aleatoriamente entre 18 y 24 segundos. Para cada día de ensayo, una observación de la respuesta de sobresalto normalizada se calculó como la relación $[A_G/A_{NG}]$, donde A_G es la amplitud media de las respuestas a los sobresaltos de 10 ensayos con pausas en un día y A_{NG} es la amplitud media de la respuesta a los sobresaltos de 10 ensayos sin pausas en el mismo día (Figura 10A). Para evaluar las respuestas a los sobresaltos normalizadas dentro de cada banda de frecuencia para

determinar la evidencia de acúfenos para cada banda de frecuencia (se muestra la banda de 12 KHz), la distribución de ensayos de sobresalto normalizados de todas las observaciones a partir de todos los animales se analizó usando modelado de mezcla Gaussiano (Statistics Toolbox, Matlab release 2012b) suponiendo que las observaciones de sobresaltos normalizadas se tomaron de una de entre dos distribuciones, la distribución normal (Figura 10B, 402) y la distribución de acúfenos (Figura 10B, 404). Las observaciones de sobresaltos normalizadas se colocaron en el grupo de acúfenos cuando la probabilidad posterior era mayor de 0,55 (Figura 10C, 406). Para cada banda de frecuencia, usando el umbral establecido por el modelo de mezcla Gaussiano, las distribuciones de respuestas a los sobresaltos normalizadas a partir de los animales de control después de exposición al ruido (Sham, Figura 10D), todos los animales antes de la exposición al ruido (Inicial, Figura 10E) y los animales expuestos después de la exposición al ruido (Expuestos, Figura 10F) se dividieron en observaciones de acúfenos y de no acúfenos. Los animales del grupo expuesto que demostraron más observaciones de acúfenos que las encontradas durante el ensayo inicial se consideraron que tenían acúfenos dentro de la banda de frecuencia ensayada. Para las Figuras 10D-10F solo está etiquetada la distribución 402, que corresponde a no-acúfenos; los otros valores de distribución corresponden a la distribución 404, que corresponde a acúfenos. Para una evaluación estadística, los animales sin exposición se asignaron al grupo de control, los animales expuestos al ruido sin evidencia de acúfenos se asignaron al grupo Expuesto-Sin-Acúfenos (Exposed-No-Tinnitus, ENT) y los animales expuestos al ruido con evidencia de acúfenos se asignaron al grupo Expuestos-Con-Acúfenos (Exposed-Tinnitus, ET). La inhibición previa al impulso se evaluó de la misma manera que la detección de pausas. Ninguno de los grupos de animales mostró diferencias en la inhibición previa al impulso antes y después de la lesión por ruido. Se consideró que este resultado significaba que el procesamiento temporal inicial no era modificado por el ruido y, por lo tanto, cualquier cambio en la detección de pausas era un resultado de que los acúfenos "llenaban las pausas" y no era debido a una disfunción de procesamiento temporal o a una pérdida de audición.

Enfoque quirúrgico para los registros neuronales: Las cobayas se anestesiaron (inyección subcutánea de ketamina y xilazina, 40 mg/kg, 10 mg/kg; en el sitio de la incisión una inyección subcutánea de lidocaína, 4 mg/kg) y se aplicó ungüento oftálmico a los ojos. Sus cabezas se fijaron en un marco estereotáxico usando una barra de mordida y se colocaron barras huecas para los oídos en los canales auditivos. La temperatura central se mantuvo a 38°C. Se realizó una craneotomía izquierda y se aspiró una pequeña cantidad de cerebelo (dejando el paraflocculo intacto) para permitir la colocación visual del electrodo de registro. Se administraron dosis suplementarias de ketamina y xilazina (I.M.) al menos cada hora cuando lo indicaba una respuesta a un pinchazo en un dedo del pie. El estado fisiológico de la cobaya se supervisó mediante una evaluación de la temperatura corporal, la respiración y las frecuencias cardíacas, y los umbrales unitarios. Después de la finalización de la grabación neuronal, la cobaya fue sacrificada mediante inyección I.P. de pentobarbital sódico, seguido de decapitación.

Colocación del electrodo: Un electrodo estimulador bipolar concéntrico (FHC, Bowdoin, Me) se colocó estereotáxicamente en Sp5 después de ser sumergido en Fluorogold; -10 grados debajo de la horizontal, 0,28 +/- 0,03 cm lateral desde la línea media; 0,25 +/- 0,02 cm caudal desde el seno transversal; 0,9 +/- 0,1 cm debajo de la superficie del cerebelo. La reconstrucción post-mortem confirmó las ubicaciones de los electrodos. Se colocó un electrodo de sustrato de silicio de cuatro vástagos y treinta y dos canales (separación de sitios = 100 um, paso del vástago = 250 um, área del sitio = 177 um², impedancia = 1-3 mOhms, Neuro Nexus, Ann Arbor, MI) con las puntas 0,8-1,0 um por debajo de la superficie del DCN con los vástagos rostral-a-caudal aproximadamente dentro de una capa de iso-frecuencia. Si el sitio superior en cada vástago no respondía al sonido, el electrodo se bajó hasta que respondía al ruido.

Estimulación auditiva y somatosensorial: Las señales de tono (50 ms de duración, 2 ms de subida/bajada) pasadas por una ventana de coseno se generaron usando Open Ex y un RX8 DSP (TDT, Alachula, FL) con precisión de 12 bits y frecuencia de muestreo ajustada a 100 kHz. Un altavoz blindado (DT770, Beyer) accionado por un amplificador HB7 (TDT, Alachula, FL) suministró sonido a través de una barra hueca para los oídos al oído izquierdo. La respuesta del sistema se midió usando un micrófono de condensador conectado a la barra hueca para los oídos mediante un tubo de 0,63 cm (1/4") de largo que se aproxima al canal auditivo. Los niveles de sonido se ajustaron para tener en cuenta la respuesta del sistema usando un atenuador programable (PA5, TDT, Alachula, FL) para suministrar niveles calibrados (dB SPL) a frecuencias de 200 Hz a 24 kHz. Las neuronas en los núcleos del tronco cerebral somatosensorial que se conoce que se proyectan al DCN se activaron mediante tres impulsos de corriente bifásicos (100 us/fase) a 1.000 Hz suministrados a Sp5 a través de un electrodo bipolar concéntrico. La amplitud de la corriente se estableció al nivel más alto (intervalo: 50-70 µA) que no causó artefactos de movimiento.

Evaluación de la plasticidad bimodal dependiente de la temporización de la estimulación: La plasticidad dependiente de la temporización de la estimulación se evaluó en todas las cobayas usando un protocolo de inducción de plasticidad bimodal *in vivo* establecido. En resumen, la actividad espontánea y las respuestas a estímulos de tono unimodal se registraron en tres puntos de tiempo: antes, y 3 y 15 minutos después del protocolo de estimulación bimodal. El protocolo de estimulación bimodal en este ejemplo consistió en 300 ensayos de los tonos de 50 ms combinados con la activación de Sp5. El intervalo bimodal se definió como el tiempo de inicio del estímulo Sp5 menos el tiempo de inicio

del estímulo del tono. De esta manera, los intervalos bimodales positivos indican que la estimulación de Sp5 precede a la estimulación de tono y los intervalos bimodales negativos indican que la estimulación de tono precede a la estimulación de Sp5. La dependencia de la temporización de la estimulación se evaluó variando el intervalo bimodal y midiendo el cambio en las tasas de disparos evocados por el tono unimodal antes y después de la estimulación bimodal. El bloque de registro se repitió con el intervalo bimodal entre el tono y los estímulos somatosensoriales seleccionados aleatoriamente de la siguiente lista: -40, -20, -10, 0, 10, 20 o 40 ms. Se incluyeron también bloques de registro de control en los que los estímulos de tono unimodal o de Sp5 reemplazaron los estímulos bimodales. Para evaluar la recuperación después de la estimulación bimodal, las respuestas a los tonos unimodales se midieron cada 15-30 minutos durante el mayor tiempo posible para evaluar la recuperación después de la estimulación bimodal.

Para evaluar la recuperación después de la estimulación bimodal, las respuestas a los tonos unimodales se midieron cada 15-30 minutos después del bloque de estimulación bimodal final durante hasta 2 horas. Las reglas de temporización para las unidades de células principales (excluyendo las unidades con campos receptivos de tipo II) se clasificaron como Hebbianas, anti-Hebbianas, supresoras o potenciadoras comparando el cambio promedio en la tasa de disparos (es decir, la tasa de disparos antes de la estimulación bimodal restada de la tasa de disparos después del emparejamiento bimodal) cuando el estímulo Sp5 precedió al sonido y cuando el estímulo Sp5 siguió al sonido. La clasificación de las reglas de temporización corresponde a la usada anteriormente. Para la comparación entre los animales de control, ET y ENT, las tasas de disparos espontáneos se midieron desde el primer bloque de grabación antes de cualquier estimulación bimodal.

Detección y clasificación de potenciales de acción: Los voltajes de cada sitio se digitalizaron con un preamplificador PZ2 (Fs = 12 kHz, TDT, Alachua, FL, EE. UU.) y se sometieron a un filtrado de paso de banda (300 Hz-3 kHz). La detección de potenciales de acción en línea usó un umbral de voltaje establecido en 2,5 desviaciones estándar por encima del ruido de fondo (RZ2, TDT, Alachua, FL, EE. UU.). Las marcas de tiempo y los fragmentos de forma de onda se salvaron en un PC y se clasificaron usando los componentes principales de la forma de onda y un análisis de conglomerados de K-medias con varianza fija (95%) y 5 conglomerados (Plexon Offline Sorter). La distinción de conglomerados se confirmó con las estadísticas de conglomerados por pares ($p > 0,05$; Plexon Offline Sorter) y visualmente por un observador capacitado. Cuando un potencial de acción estaba presente en una ventana de 1 ms en el 80% de los canales, cualquier potencial de acción dentro de esa ventana se consideró como artefacto y se eliminó de un análisis posterior. Las formas de las formas de onda, las amplitudes y las propiedades de respuesta de los conglomerados de unidades múltiples en este estudio fueron consistentes a lo largo de la duración de la grabación.

Tal como se ha descrito en la presente memoria, las técnicas pueden aplicar el componente auditivo de la estimulación bimodal a frecuencias identificadas como frecuencias de acúfenos o a otras frecuencias determinadas para reducir los acúfenos. En ejemplos adicionales, las técnicas pueden presentar intervalos de tiempo, por ejemplo, a +10 ms o +20 ms (es decir, estimulación somatosensorial antes de la estimulación auditiva) a la frecuencia de los acúfenos, mientras que los intervalos de tiempo, por ejemplo, a -10 ms y -20 ms (es decir, estimulación auditiva antes de la estimulación somatosensorial) para frecuencias "sin acúfenos". Esto tendrá el efecto de reducir la hiperactividad observada en las regiones de frecuencia de los acúfenos del núcleo coclear y aumentar la actividad en las regiones no asociadas con los acúfenos, "igualando" de esta manera las tasas de disparos en todas las frecuencias. Además, en algunos ejemplos, las técnicas de tratamiento en la presente memoria pueden presentar una distribución estadística de intervalos bimodales. Por ejemplo, la frecuencia de los acúfenos podría ser emparejada con estimulación somatosensorial a intervalos extraídos de una distribución Gaussiana centrada en -15 ms con una desviación estándar de 2 ms. Las frecuencias sin acúfenos podrían ser emparejadas a intervalos extraídos de una distribución Gaussiana amplia o uniforme centrada en 0 ms o podrían ser emparejadas a intervalos extraídos de una distribución Gaussiana centrada en +15 ms con una desviación estándar de 2 ms. Tras variar los intervalos bimodales, por ejemplo, sobre una distribución estadística, pueden obtenerse algunas características. Puede permitir un ajuste fino de cualquier intervalo bimodal inicial, lo que puede ser útil para los intervalos iniciales que son estimaciones. Además, las neuronas pueden tener tiempos preferidos diferentes para la supresión. Por lo tanto, variando el intervalo bimodal, en diferentes ensayos, las técnicas pueden conseguir más fácilmente la máxima supresión para algunas neuronas y una supresión parcial para otras. Además, aplicando una distribución de tratamientos bimodales, puede abordarse la posibilidad de que los intervalos preferidos cambien con el tiempo con el estado del sistema auditivo.

Las Figuras 17A y 17B ilustran un sistema de hardware y un diagrama de software ejemplares que pueden ser usados para implementar las técnicas de reducción de acúfenos descritas en la presente memoria. La Figura 17A ilustra una máquina 900 de estimulación bimodal que tiene una unidad 902 de procesamiento (y una memoria no mostrada) que ejecuta instrucciones que proporcionan una interfaz 904 de usuario a un usuario, por ejemplo, en una pantalla de visualización y que se interconecta con un ordenador 906 que puede proporcionar instrucciones a la máquina 900 para realizar la estimulación bimodal de un paciente. Tal como se ha descrito en los ejemplos en la presente memoria, el ordenador 906 puede realizar un análisis de señal y de datos para determinar los controles de temporización, por ejemplo, determinar el orden, la separación, la frecuencia, las amplitudes, etc. para dos señales de estimulación, una señal de estimulación auditiva y una señal de estimulación somatosensorial, transmitidas mediante un generador 908

de señal de audio y un generador 910 de señal eléctrica en el ejemplo ilustrado de la Figura 17A. Aunque varias características se describen como realizadas por uno o ambos de entre la máquina 900 y el ordenador 906, se entenderá que cualquiera de las características descritas en la presente memoria puede ser realizada en uno o ambos de los mismos, y que, bien individualmente o bien conjuntamente, puede hacerse referencia a los mismos en la presente memoria descriptiva como un sistema de estimulación bimodal ejemplar, del cual se proporcionan también otros ejemplos en la presente memoria, incluyendo en la Figura 18.

La Figura 17B ilustra una plataforma 950 de software que puede ser ejecutada mediante instrucción en la máquina 900, el ordenador 906, o alguna combinación de los mismos, en diversas implementaciones ejemplares de las presentes técnicas. Un modo 952 de arranque inicia la operación a través de un procedimiento 954 de arranque, desde el cual la máquina 900 entra en un modo 956 de entrada. A partir del modo 956 de entrada, la máquina 900 determina, en un bloque 958 de decisión, si la máquina debe estar en el modo 956 de entrada o en un modo 960 de protocolo (denominado también modo de tratamiento), por ejemplo, según puede ser seleccionado por un usuario. Se muestra un bloque 957 opcional que representa una instrucción de llamada de espera de entrada de usuario con un límite de cinco minutos antes de iniciar el apagado 959 del sistema. En el modo 956 de entrada, la plataforma 950 determina, en el bloque 962, si la interfaz de usuario está activada o no, donde si todavía no está activada, entonces es activada en el bloque 964. De cualquier manera, el control es proporcionado a un bloque 966 de espera de entrada, que espera una entrada desde el usuario a través del bloque 968 y, más específicamente, puede preguntar al usuario si el usuario desea ejecutar un procedimiento de estimulación bimodal de prueba. Si es así, un usuario introduce una solicitud en el bloque 969 antes de pasar el control de nuevo al bloque 966 y a un iniciador 970 de modo de conmutación de protocolo. De lo contrario, el bloque 968 pasa el control al procedimiento 959 de apagado.

Una vez que en el bloque 958 existe un modo de protocolo, el control es pasado al modo 960 de protocolo y, más específicamente, a un bloque 972 de parámetros de actualización que determina los parámetros para la estimulación bimodal, incluyendo el orden, la separación, la frecuencia, las amplitudes de las señales de estimulación del sistema auditivo y del sistema somatosensorial. En algunos ejemplos, estos parámetros pueden ser recuperados a partir de datos históricos de parámetros de tratamiento anteriores. En algunos ejemplos, estos parámetros pueden ser determinados de manera pronóstica a partir de datos de pacientes actuales y/o históricos, tales como datos fisiológicos medidos para un paciente. En algunos ejemplos, estos parámetros pueden ser determinados a partir de una entrada del paciente. Por ejemplo, con la máquina 900 implementada como un ordenador de un centro de atención, tal como un ordenador portátil, una tableta, un teléfono inteligente móvil, un netbook, un ordenador portátil, un asistente de datos personal, un dispositivo de mano o un dispositivo de escritorio, un usuario puede encontrar una interfaz de usuario que le permite seleccionar los parámetros para las señales de estimulación tanto del sistema auditivo como del sistema somatosensorial, hasta que los acúfenos o la hiperacusia, etc. hayan sido tratados suficientemente. Como dicho dispositivo inteligente, la máquina 900 puede registrar los parámetros a medida que el usuario identifica los ajustes de parámetros óptimos para el tratamiento, incluyendo el registro de la hora y el día del tratamiento. En algunos ejemplos, el dispositivo inteligente determina también automáticamente una escala de ajuste óptimo, determinando de manera selectiva sobre qué intervalos de parámetros se aplicará una escala de ajuste de capacidad de ajuste intermedio del valor del parámetro frente a qué intervalos de parámetros aplicar una escala de ajuste de capacidad de ajuste fino. De esta manera, el dispositivo inteligente puede permitir a un paciente realizar ajustes intermedios en los parámetros, hasta que dichos valores se acerquen a un intervalo predicho, desde el cual el dispositivo inteligente puede cambiar a una escala de ajuste fino para permitir a un paciente un mejor control en la determinación de los parámetros exactos.

En cualquier caso, en el ejemplo ilustrado, el bloque 972 actualiza los parámetros para la estimulación bimodal a partir de datos almacenados; y estos parámetros son enviados al hardware, tal como a los transductores 908 y 910, a través de un bloque 974 y el tratamiento de estimulación bimodal es proporcionado al paciente. El tratamiento puede ser durante un período determinado o predeterminado. Por lo tanto, en algunos ejemplos, se usa un bucle de control para aplicar sucesivamente el tratamiento de estimulación bimodal durante el período de tiempo deseado hasta que se determina en el bloque 976 que el protocolo de tratamiento ha finalizado. La duración del tratamiento puede ser determinada automáticamente por el sistema, puede ser establecida por el paciente o el proveedor de atención médica, puede ser determinada a partir de datos históricos del paciente o puede ser determinada a partir de datos históricos de una población de pacientes identificados. Estos se proporcionan a modo de ejemplo. Cuando se completa el establecimiento del modo de protocolo (tal como se determina en el bloque 976), el modo es conmutado a un modo de entrada, a través de un bloque 978. Un usuario puede modular varios parámetros para afectar al tiempo entre un estímulo del sistema auditivo y un estímulo del sistema somatosensorial, tal como el conteo de repeticiones, y a los parámetros de estímulo tales como la intensidad, la frecuencia, la separación de tiempo, el retardo de tiempo y la duración, donde dicho control puede conseguirse sobre un control de tiempo de un milisegundo o más pequeño, en algunos ejemplos.

La Figura 18 ilustra un sistema de estimulación bimodal ejemplar para implementar los bloques del procedimiento y el aparato incluye un dispositivo informático de propósito general en forma de un ordenador 12. Los componentes del ordenador 12 pueden incluir, pero no están limitados a, una unidad 14 de procesamiento y una memoria 16 de sistema.

5 El ordenador 12 puede operar en un entorno en red usando conexiones lógicas a uno o más ordenadores remotos, tales como los ordenadores 70-1, 70-2, ... 70-n remotos, a través de una red 72 de área local (Local Area Network, LAN) y/o una red 73 de área extensa (Wide Area Network, WAN) a través de un módem u otra interfaz 75 de red. Estos ordenadores 70 remotos pueden incluir otros ordenadores tal como el ordenador 12 pero, en algunos ejemplos, estos ordenadores 70 remotos incluyen uno o más de entre (i) una máquina de estimulación auditiva, (ii) una máquina de estimulación somatosensorial, (iii) sistemas de bases de datos de registros de señales, (iv) un escáner, y/o (v) un sistema de filtrado de señal.

10 En el ejemplo ilustrado, el ordenador 12 está conectado a una máquina de estimulación bimodal, etiquetada como máquina 70-1. La máquina 70-1 de estimulación bimodal puede ser un sistema autónomo, que tiene múltiples cables de estimulación para transmitir las señales de estimulación bimodal según las técnicas descritas en la presente memoria. En otros ejemplos, una serie de sondas de estimulación pueden estar conectadas directamente al ordenador 12.

15 El ordenador 12 incluye típicamente una diversidad de medios legibles por ordenador que pueden ser cualquier medio disponible que pueda ser accedido por el ordenador 12 e incluye tanto medios volátiles como no volátiles, medios extraíbles y no extraíbles. La memoria 16 del sistema incluye medios de almacenamiento informático en forma de memoria volátil y/o no volátil, tal como memoria de solo lectura (Read Only Memory, ROM) y memoria de acceso aleatorio (Random Access Memory, RAM). La ROM puede incluir un sistema básico de entradas/salidas (Basic Input/Output System, BIOS). La RAM contiene típicamente módulos de datos y/o de programa que incluyen el sistema 20 operativo, los programas 22 de aplicación, otros módulos 24 de programa y datos 26 de programa. Por ejemplo, la detección de acúfenos, el análisis de estimulación bimodal y las técnicas de tratamiento de estimulación bimodal descritas en la presente memoria pueden ser implementadas como instrucciones almacenadas en el bloque 22 de programas de aplicación y ejecutables por el ordenador 12. El ordenador 12 puede incluir también otros medios de almacenamiento informáticos volátiles/no volátiles, extraíbles/no extraíbles, tales como una unidad de disco duro, una unidad de disco magnético que lee desde o escribe en un disco magnético y una unidad de disco óptico que lee desde o escribe en un disco óptico.

30 Un usuario puede introducir comandos e información al ordenador 12 a través de dispositivos de entrada, tales como un teclado 30 y un dispositivo 32 señalador, denominado comúnmente ratón, rueda de desplazamiento o panel táctil. Otros dispositivos de entrada (no ilustrados) pueden incluir un micrófono, un joystick, un teclado para juegos, una antena parabólica, un escáner, etc. Estos y otros dispositivos de entrada están conectados frecuentemente a la unidad 14 de procesamiento a través de una interfaz 35 de entrada de usuario que está acoplada a un bus de sistema, pero puede estar conectada mediante otra interfaz y estructuras de bus, tales como un puerto paralelo, un puerto de juegos o un bus serie universal (Universal Serial Bus, USB). Una pantalla 40 u otro tipo de dispositivo de visualización puede estar conectada también al procesador 14 a través de una interfaz, tal como una interfaz 42 de vídeo. Además de la pantalla, los ordenadores pueden incluir también otros dispositivos de salida periféricos, tales como altavoces 50 y una impresora 52, que pueden estar conectados a través de una interfaz 55 periférica de salida.

40 Generalmente, las técnicas en la presente memoria pueden ser codificadas en cualquier lenguaje informático para su ejecución en el ordenador 12. Los datos de instrucciones de estimulación pueden ser determinados en los ordenadores 70-1, 70-2, ... 70-n remotos o en cualquiera de los dispositivos de almacenamiento informático del ordenador 12. Las instrucciones pueden ser almacenadas también en cualquiera de estos ordenadores y dispositivos. Además, los ordenadores 70-1, 70-2, ... 70-n remotos pueden recibir instrucciones desde un paciente que indiquen la efectividad percibida de la estimulación bimodal, para que el ordenador 12 o los ordenadores remotos ajusten las señales de control de estimulación en respuesta a las mismas.

50 Un usuario puede introducir o seleccionar los parámetros de condición a través de un mecanismo de entrada para establecer la estimulación bimodal aplicada. Aunque, en otros ejemplos, los parámetros para la estimulación bimodal pueden ser pre-seleccionados o pueden ser determinados de manera automática, por ejemplo, en base a un tipo particular de análisis a realizar. La salida del programa ejecutable puede ser mostrada en una pantalla (por ejemplo, una pantalla 40), puede ser enviada a una impresora 52, almacenada para su uso posterior por el ordenador 12 o descargada a otro sistema, tal como uno de los ordenadores 70 remotos. A modo de ejemplo, la salida puede tener forma de una imagen (tal como las figuras en la presente memoria), un gráfico, una tabla o cualquier combinación de los mismos. Las operaciones del sistema pueden ser registradas en una base de datos de registro para futuras referencias, tal como se muestra. Esta base de datos de registro puede ser accedida en momentos posteriores.

60 Con los sistemas descritos, a modo de ejemplo en la presente memoria (por ejemplo, las Figuras 17A, 17B y 18), pueden conseguirse técnicas para tratar los acúfenos. Además, se apreciará que los ejemplos descritos en la presente memoria como conseguidos mediante cualquiera de las máquinas y/o el software de estas figuras, pueden conseguirse mediante cualquier otra de estas máquinas y/o software, así como mediante otros sistemas. Estas técnicas incluyen la generación de una señal de estimulación audible (por ejemplo, un tono puro, un ruido de banda estrecha, un ruido de

5 banda ancha, un complejo armónico, etc., o alguna combinación de los mismos) que tiene un primer punto de disparo y un primer período de disparo, inicio y/o duración de estímulo. Pueden incluir también la generación de una señal de estimulación somatosensorial para estimular un sistema somatosensorial de un sujeto, en el que la señal de estimulación somatosensorial tiene un segundo punto de disparo y un segundo período de disparo, inicio y/o duración del estímulo. A continuación, se establecen un orden de temporización y una diferencia de temporización entre el primer punto de disparo y el segundo punto de disparo para reducir los acúfenos. El primer período de disparo y el segundo período de disparo pueden mantenerse asincrónicamente para reducir los acúfenos de manera que el inicio del primer período de disparo no se superponga al inicio del segundo período de disparo. En algunos ejemplos, ninguna parte de los períodos de disparo primero y segundo están solapadas. En algunos ejemplos, el primer punto de disparo será antes del segundo punto de disparo, mientras que, en otros ejemplos, el orden de los puntos de disparo se invertirá. El orden de temporización puede ser cambiado para determinar una reducción o iluminación deseada en los acúfenos, por ejemplo, en base a las respuestas del sujeto.

15 La máquina 70-1 de estimulación bimodal, por ejemplo, puede ser controlada para establecer las condiciones de disparo primera y segunda (por ejemplo, puntos de disparo, períodos de disparo, duración, patrón de señal de estimulación para señales tanto eléctricas como auditivas, intensidades de señal de estimulación) para reducir o eliminar los acúfenos. En algunos ejemplos, la máquina 70-1 puede incluir sondas posicionadas para aplicar, a un sujeto, una señal de estimulación somatosensorial mediante la aplicación de estimulación al cerebro para estimular el sistema somatosensorial. En algunos ejemplos, la máquina 70-1 puede incluir sondas que aplican la señal de estimulación somatosensorial al sujeto mediante la aplicación de estimulación al nervio trigémino mediante una estimulación facial o del nervio espinal cervical del sujeto para estimular el sistema somatosensorial. En algunos ejemplos, las sondas son sondas para regiones cerebrales profundas que estimulan el sistema somatosensorial. De esta manera, en algunos ejemplos, la señal de estimulación somatosensorial para un sujeto resulta de la aplicación de una estimulación a una región superficial del cerebro del sujeto o a una estructura superficial sobre la cara o una estructura superficial sobre el cuello del sujeto para estimular el sistema somatosensorial. Estas estimulaciones, independientemente de si se trata de una estimulación auditiva o una estimulación somatosensorial, pueden ser proporcionadas a través de una estimulación mecánica o eléctrica.

30 Además de aplicar la estimulación bimodal, los sistemas descritos pueden ser usados para determinar un perfil de temporización para un sujeto. El perfil de temporización puede contener datos de temporización de diferentes órdenes de temporización y diferencias de temporización entre el primer punto de disparo y el segundo punto de disparo y que contienen datos de acúfenos percibidos para los diferentes órdenes de temporización y las diferencias de temporización. Estos datos pueden ser almacenados en la memoria 16, por ejemplo, como datos de perfil de temporización, que pueden ser usados posteriormente por la máquina 12 para determinar un régimen de tratamiento de acúfenos sugerido para la estimulación bimodal usando la señal de estimulación auditiva y la señal de estimulación somatosensorial.

40 Por ejemplo, pueden proporcionarse diferentes órdenes de temporización a un sujeto a través de la máquina 70-1 de estimulación, mientras el sujeto responde, usando la máquina 70-1 (u otro dispositivo de entrada o verbalmente a un profesional que usa la máquina 12) con una reducción percibida en los acúfenos. Los datos de percepción son registrados por la máquina 12 junto con las condiciones de estimulación bimodal para desarrollar un perfil de temporización de cómo reducir los acúfenos experimentados por ese sujeto particular. Ese perfil puede ser desarrollado en base a numerosos ensayos, es decir, en base a datos recopilados históricamente para el paciente.

45 Usando este perfil de temporización, en algunos ejemplos, la máquina 12 puede determinar un perfil de temporización inicial para un sujeto, en el que el perfil de temporización contiene un orden de temporización inicial y una diferencia de temporización para el primer punto de disparo y el segundo punto de disparo. El perfil de temporización se ha determinado para reducir los acúfenos después del inicio.

50 De esta manera, los sistemas descritos en la presente memoria pueden establecer automáticamente un orden de temporización y una diferencia de temporización entre el primer punto de disparo y el segundo punto de disparo para reducir los acúfenos.

55 En algunos ejemplos, el perfil de temporización puede ser desarrollado para incluir datos de tiempo globales, de manera que el perfil de temporización incluya las horas, los días de la semana, etc. cuando los acúfenos parecen ocurrir con más frecuencia para el paciente. La máquina 12 puede usar el perfil de temporización para intentar adelantarse a los inicios de los acúfenos en base a este perfil de temporización ejemplar.

60 De esta manera, la máquina 12 puede ajustar el orden de temporización y la diferencia de temporización entre los puntos de disparo para determinar un perfil de reducción de acúfenos durante un período de tiempo, donde este perfil puede ser accedido posteriormente para aplicar la estimulación bimodal. Por ejemplo, cuando se identifica un tiempo de tratamiento (por ejemplo, un punto en el futuro o a partir de un desencadenante, tal como la activación por parte del

sujeto del tratamiento de estimulación bimodal tras percibir los acúfenos), este perfil puede ser accedido para identificar un orden de temporización y una diferencia de temporización para el tiempo de tratamiento, que a continuación pueden ser aplicados usando la máquina 70-1 de estimulación. En algunos ejemplos, la máquina 12 puede ajustar periódicamente los períodos de disparo primero y/o segundo para afectar a la reducción de los acúfenos. En cualquier caso, tal como se apreciará por la descripción anterior, ajustado el orden de temporización y la diferencia de temporización entre el primer punto de disparo y el segundo punto de disparo para aumentar o disminuir selectivamente las tasas de disparos en una neurona identificada.

Aunque se describen implementaciones ejemplares para el tratamiento de acúfenos, las presentes técnicas no se limitan al tratamiento de los acúfenos. Las técnicas pueden ser usadas para tratar cualquier serie de afecciones auditivas, de las cuales la hiperacusia es un ejemplo. Además, los programas 22 de aplicación pueden incluir otras instrucciones para el tratamiento de una afección auditiva. Estas incluyen: instrucciones para aumentar las tasas de disparos de las neuronas en el núcleo coclear dorsal, el núcleo coclear ventral y/o la corteza auditiva; instrucciones para disminuir las tasas de disparos de las neuronas en el núcleo coclear dorsal, el núcleo coclear ventral, el colículo inferior, la corteza auditiva y/u otros núcleos asociados con los acúfenos.

En algunos ejemplos, el ordenador 12 determina valores óptimos de los parámetros para una señal de estimulación audible y una señal de estimulación somatosensorial para alterar las tasas de disparos para las neuronas en el núcleo coclear dorsal, el núcleo coclear ventral y/o la corteza auditiva.

En algunos ejemplos, el ordenador 12 identifica parámetros iniciales para la temporización y los intervalos de una estimulación bimodal para un sujeto mediante la identificación de parámetros de estimulación que, en el sujeto, producen una reducción en las medidas objetivas de correlaciones neuronales de acúfenos evaluadas mediante cualquiera de entre un ensayo de electroencefalografía, un ensayo de respuesta auditiva del tronco encefálico (ABR) o un ensayo de emparejamiento de acúfenos psicofísicos.

Se apreciará que las técnicas pueden ser usadas para tratar cualquier serie de enfermedades auditivas, usando supresión o potenciación neural dirigida mediante una estimulación auditiva-somatosensorial específicamente temporizada. Estas incluyen implantes cocleares y trastorno del procesamiento auditivo central. Para los implantes cocleares, se produce gradualmente una reasignación tonotópica después de la implantación y es probable que desempeñe un papel en el entrenamiento con los implantes. Durante el entrenamiento, la estimulación del implante coclear seguida de estimulación somatosensorial conduciría a respuestas mejoradas, acelerando potencialmente la reasignación tonotópica. Para los trastornos de procesamiento auditivo, podrían presentarse sonidos complejos que se distinguen poco seguidos por la estimulación somatosensorial, lo que conduce a respuestas mejoradas a esos sonidos complejos, y una mejor representación neuronal.

Se apreciará que las descripciones anteriores se proporcionan a modo de ejemplo y que pueden realizarse numerosas modificaciones dentro del contexto de las presentes técnicas.

De manera más general, los diversos bloques, operaciones y técnicas descritos anteriormente pueden ser implementados en hardware, firmware, software o cualquier combinación de hardware, firmware y/o software. Cuando se implementan en hardware, algunos o todos los bloques, las operaciones, las técnicas, etc. pueden ser implementadas, por ejemplo, en un circuito integrado (Integrated Circuit, IC) personalizado, un circuito integrado específico de aplicación (Application Specific Integrated Circuit, ASIC), una matriz de puertas lógicas programable por campo (Field Programmable Logic Array, FPGA), una matriz lógica programable (Programmable Logic Array, PLA), etc.

Cuando se implementan en software, el software puede ser almacenado en cualquier memoria legible por ordenador, tal como en un disco magnético, un disco óptico u otro medio de almacenamiento, en una RAM o ROM o memoria flash de un ordenador, procesador, unidad de disco duro, óptica unidad de disco, unidad de cinta, etc. De manera similar, el software puede ser suministrado a un usuario o a un sistema a través de cualquier procedimiento de suministro conocido o deseado, por ejemplo, un disco legible por ordenador u otro mecanismo de almacenamiento portátil o medios de comunicación. Los medios de comunicación incorporan típicamente instrucciones legibles por ordenador, estructuras de datos, módulos de programa u otros datos en una señal de datos modulada, tal como una onda portadora u otro mecanismo de transporte. La expresión "señal de datos modulada" significa una señal que tiene una o más de sus características establecidas o modificadas de manera que ser codifique información en la señal. A modo de ejemplo, y no de limitación, los medios de comunicación incluyen medios cableados, tales como una red cableada o una conexión por cable directo, y medios inalámbricos, tales como medios acústicos, de radiofrecuencia, infrarrojos y otros medios inalámbricos. De esta manera, el software puede ser suministrado a un usuario o un sistema a través de un canal de comunicación, tal como una línea telefónica, una línea DSL, una línea de televisión por cable, un canal de comunicación inalámbrica, Internet, etc. (que se consideran iguales o intercambiables con la provisión de dicho software a través de un medio de almacenamiento transportable).

Además, aunque la presente invención se ha descrito con referencia a ejemplos específicos, que están destinados a ser solo ilustrativos y no limitativos de la invención, será evidente para las personas con conocimientos ordinarios en la materia que pueden realizarse cambios, adiciones y/o eliminaciones a las realizaciones descritas sin apartarse del alcance de la invención.

5

De esta manera, aunque en la presente memoria se han descrito ciertos aparatos contruidos según las enseñanzas de la invención, el alcance de la cobertura de la presente patente no está limitado a los mismos. Por el contrario, esta patente cubre todas las realizaciones de las enseñanzas de la invención incluidas justamente dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

10

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para tratar una afección auditiva en un sujeto, en el que el sistema comprende:

5 un procesador (14) y una memoria (16);
 y un sistema (70-1, 900) de estimulación bimodal configurado para generar una señal de estimulación
 audible que tiene un primer punto de disparo y un primer período de disparo, un inicio y/o una duración del
 estímulo,
 10 generar una señal de estimulación somatosensorial para estimular un sistema somatosensorial de un sujeto,
 en el que la señal de estimulación somatosensorial tiene un segundo punto de disparo y segundo período de
 disparo, un inicio y/o una duración del estímulo, **caracterizado por que** el sistema está configurado para
 establecer un orden de temporización y una diferencia de temporización entre el primer punto de disparo y el
 segundo punto de disparo para reducir los acúfenos, en el que el primer período de disparo y el segundo
 15 período de disparo deben mantenerse asincrónicamente para reducir los acúfenos de manera que el inicio del
 primer período de disparo no se superponga al inicio del segundo período de disparo.

2. Sistema según la reivindicación 1, en el que el sistema de estimulación bimodal está configurado además para (i)
 cambiar el orden de temporización entre el primer punto de disparo y el segundo punto de disparo para determinar
 una reducción deseada de los acúfenos o (ii) ajustar la diferencia de temporización entre el primer punto de disparo
 20 y el segundo punto de disparo para determinar la reducción deseada de los acúfenos.

3. Sistema según la reivindicación 1, en el que el sistema de estimulación bimodal está configurado además para
 aplicar la señal de estimulación somatosensorial al sujeto mediante la aplicación de estimulación (i) al cerebro del
 sujeto para estimular el sistema somatosensorial, (ii) al nervio trigémino del sujeto a través de una estimulación
 25 facial o del nervio espinal cervical del sujeto para estimular el sistema somatosensorial, (iii) a una región cerebral
 profunda del sujeto para estimular el sistema somatosensorial, o (iv) a una estructura superficial sobre la cara o una
 estructura superficial sobre el cuello del sujeto para estimular el sistema somatosensorial.

4. Sistema según la reivindicación 1, en el que el sistema de estimulación bimodal está configurado además para:
 30 determinar un perfil de temporización para el sujeto, en el que el perfil de temporización contiene datos de
 temporización de diferentes órdenes de temporización y diferencias de temporización entre el primer punto
 de disparo y el segundo punto de disparo y que contiene datos de acúfenos percibidos para órdenes de
 temporización y diferencias de temporización diferentes; y
 35 almacenar el perfil de temporización para su acceso en la determinación de un régimen de tratamiento de
 acúfenos sugerido para la señal de estimulación auditiva y la señal de estimulación somatosensorial.

5. Sistema según la reivindicación 1, en el que el sistema de estimulación bimodal está configurado además para:
 40 determinar un perfil de temporización inicial para el sujeto, en el que el perfil de temporización contiene un
 orden de temporización y una diferencia de temporización iniciales para el primer punto de disparo y el
 segundo punto de disparo, y determinado para reducir los acúfenos después del inicio.

6. Sistema según la reivindicación 1, en el que el sistema de estimulación bimodal está configurado además para:
 45 recibir una indicación del inicio de los acúfenos; y
 establecer automáticamente el orden de temporización y la diferencia de temporización entre el primer punto
 de disparo y el segundo punto de disparo para reducir los acúfenos.

7. Sistema según la reivindicación 1, en el que el sistema de estimulación bimodal está configurado además para:
 50 ajustar, durante un período de tiempo, el orden de temporización y la diferencia de temporización entre el
 primer punto de disparo y el segundo punto de disparo para determinar un perfil de reducción de acúfenos
 para el período de tiempo; y
 55 almacenar el perfil de reducción de acúfenos.

8. Sistema según la reivindicación 1, en el que el sistema de estimulación bimodal está configurado además para
 establecer el orden de temporización y la diferencia de temporización entre el primer punto de disparo y el segundo
 punto de disparo:
 60 accediendo al perfil de reducción de acúfenos; y
 determinando el orden de temporización y la diferencia de temporización a partir del perfil de reducción de

acúfenos.

5 9. Sistema según la reivindicación 1, en el que el sistema de estimulación bimodal está configurado además para establecer el orden de temporización y la diferencia de temporización entre el primer punto de disparo y el segundo punto de disparo:

10 identificando un tiempo de tratamiento;
accediendo al perfil de reducción de acúfenos;
identificando el orden de temporización y la diferencia de temporización correspondientes al tiempo de
tratamiento a partir del perfil de reducción de acúfenos; y
aplicando la señal de estimulación auditiva y la señal de estimulación somatosensorial generadas en base al
orden de temporización y a la diferencia de temporización correspondientes identificados,
en el que el tiempo de tratamiento identificado es un tiempo presente o futuro.

15 10. Sistema según la reivindicación 1, en el que el sistema de estimulación bimodal está configurado además (i)
para ajustar el primer período de disparo y/o el segundo período de disparo para reducir los acúfenos, (ii) para
ajustar periódicamente el primer período de disparo y/o el segundo período de disparo para reducir los acúfenos, o
(iii) para ajustar el orden de temporización y la diferencia de temporización entre el primer punto de disparo y el
segundo punto de disparo para aumentar o disminuir selectivamente las tasas de disparos en las neuronas
20 identificadas.

11. Sistema según la reivindicación 1, en el que la afección auditiva son acúfenos o hiperacusia.

25 12. Un medio de almacenamiento legible por ordenador que tiene almacenado en el mismo un conjunto de
instrucciones, ejecutables por un procesador, para tratar una afección auditiva en un sujeto, en el que las
instrucciones comprenden:

30 instrucciones para generar una señal de estimulación audible que tiene un primer punto de disparo y un
primer período de disparo, un inicio y/o una duración del estímulo;
instrucciones para generar una señal de estimulación somatosensorial para estimular un sistema
somatosensorial de un sujeto, en el que la señal de estimulación somatosensorial tiene un segundo punto de
disparo y un segundo período de disparo, un inicio y/o una duración del estímulo; y
instrucciones para establecer un orden de temporización y una diferencia de temporización entre el primer
punto de disparo y el segundo punto de disparo para reducir los acúfenos, en el que el primer período de
35 disparo y el segundo período de disparo deben mantenerse asincrónicamente para reducir los acúfenos de
manera que el inicio del primer período de disparo no se superponga al inicio del segundo período de
disparo.

40 13. Medio de almacenamiento legible por ordenador según la reivindicación 12, en el que la afección auditiva son
acúfenos o hiperacusia.

14. Medio de almacenamiento legible por ordenador según la reivindicación 12, en el que las instrucciones
comprenden, además:

45 instrucciones para determinar los valores óptimos de los parámetros para una señal de estimulación audible
y una señal de estimulación somatosensorial para alterar las tasas de disparos de las neuronas en las vías
auditiva y no auditiva implicadas en la afección auditiva.

50 15. Medio de almacenamiento legible por ordenador según la reivindicación 12, en el que las instrucciones
comprenden, además:

55 instrucciones para aumentar las tasas de disparos de las neuronas en las vías auditiva y no auditiva
implicadas en la afección auditiva, o instrucciones para disminuir las tasas de disparos para las neuronas en
las vías auditiva y no auditiva implicadas en la afección auditiva.

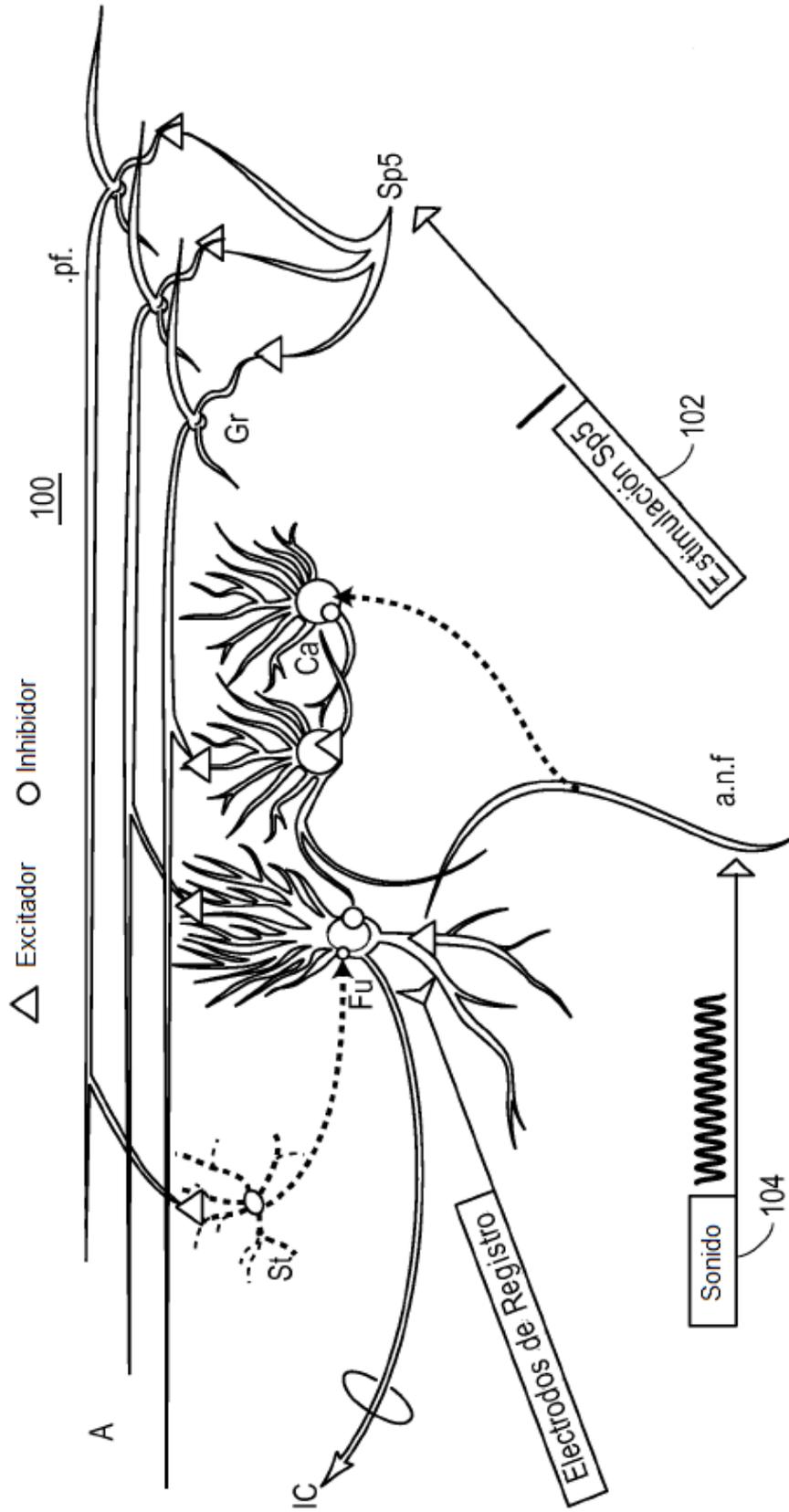


FIG. 1A

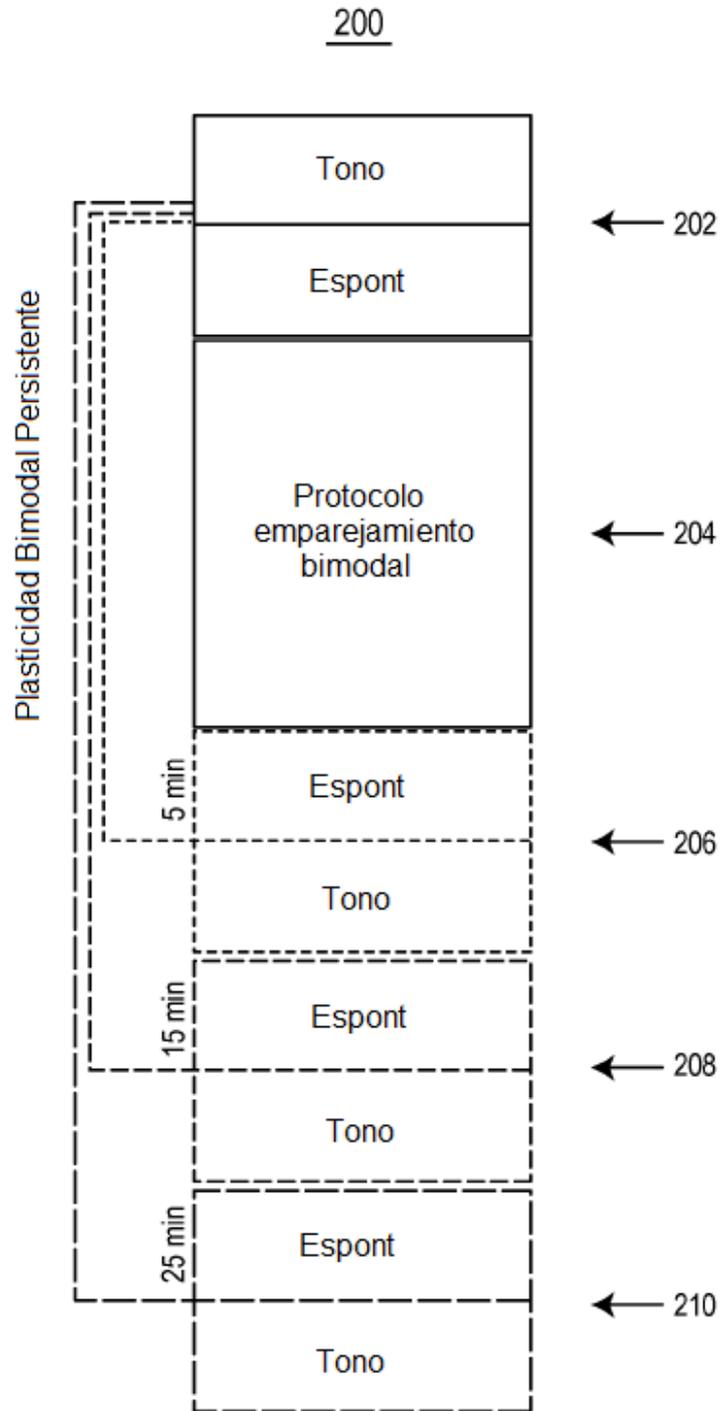


FIG. 1B

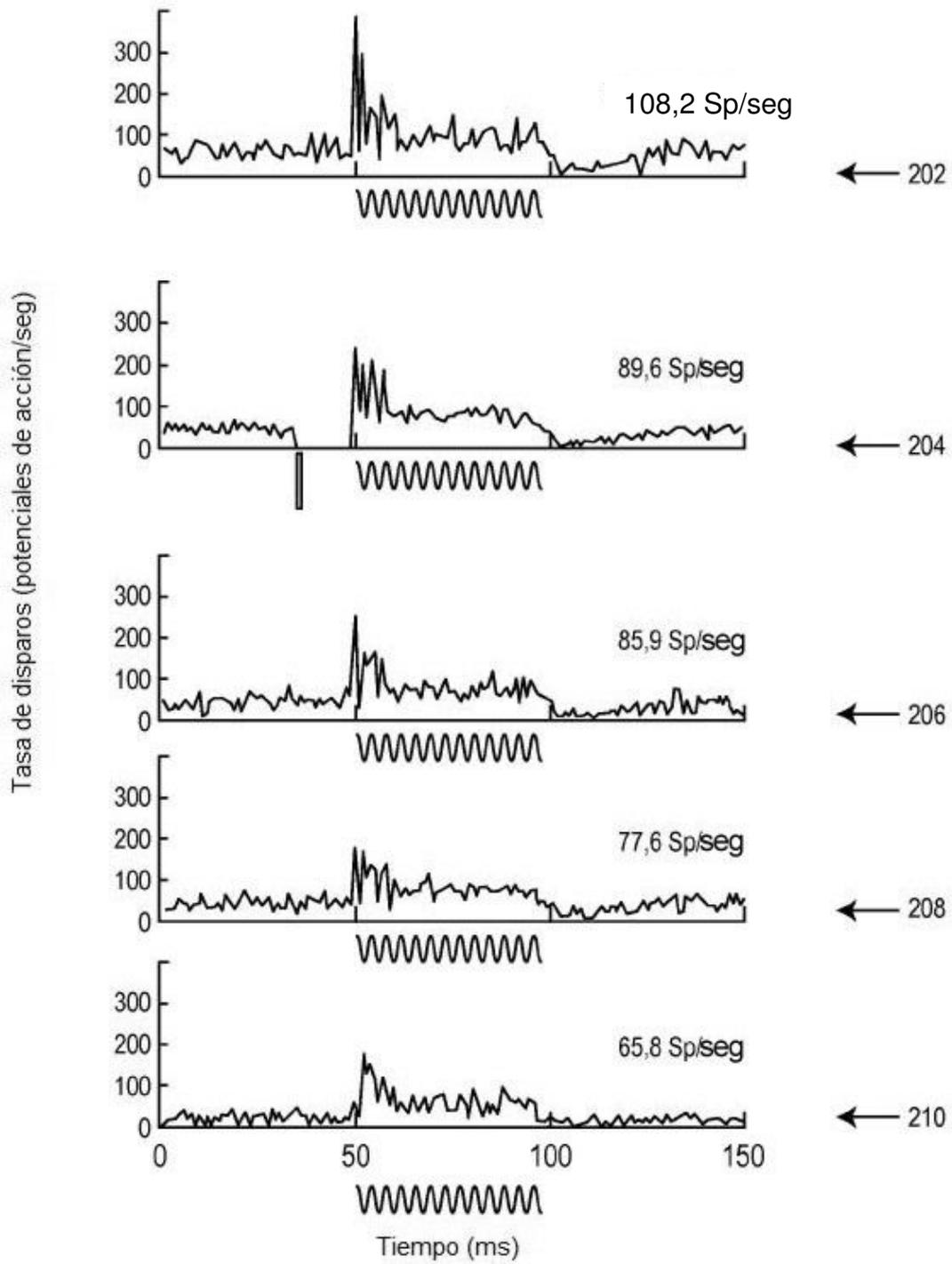


FIG. 1C

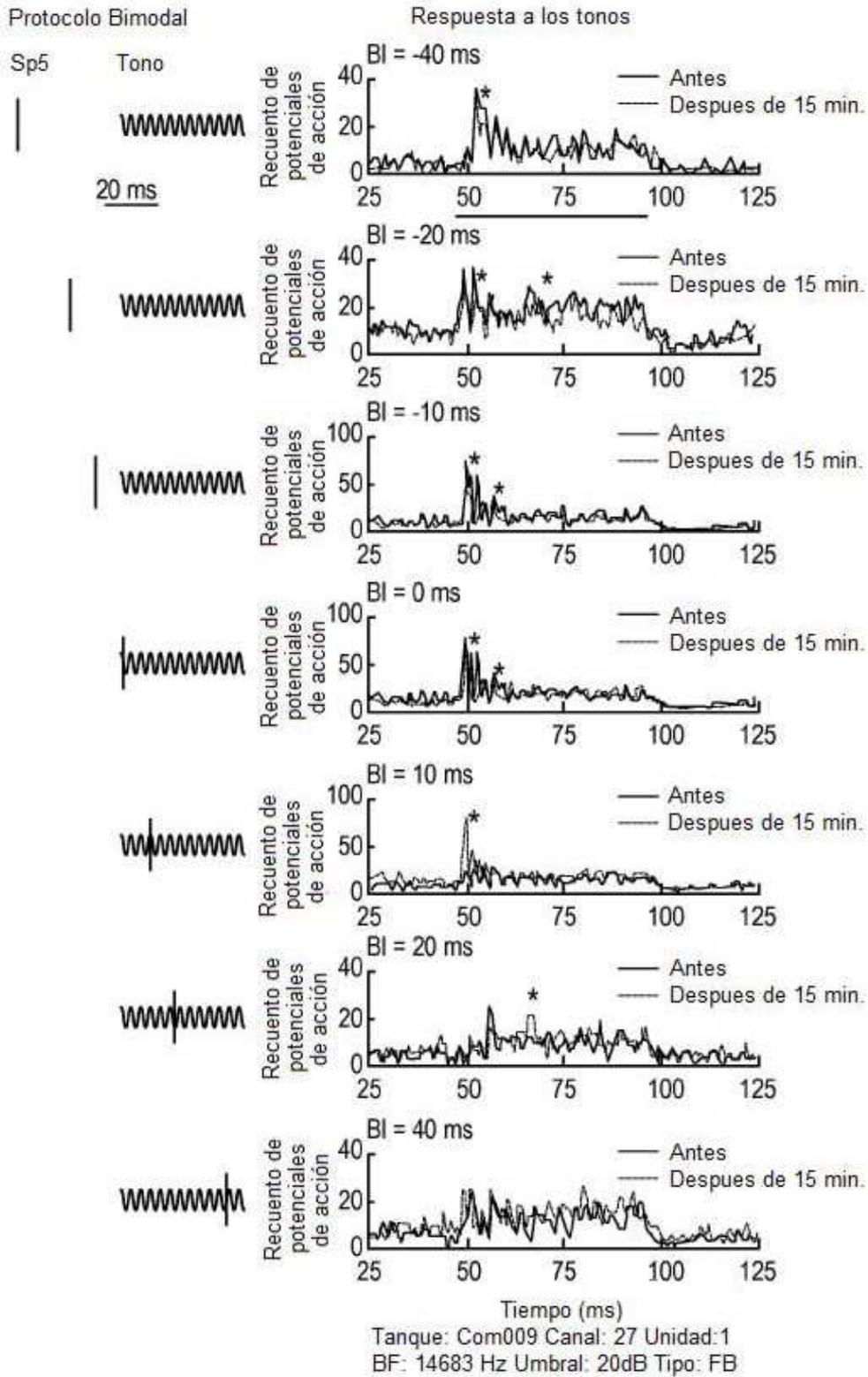


FIG. 2A

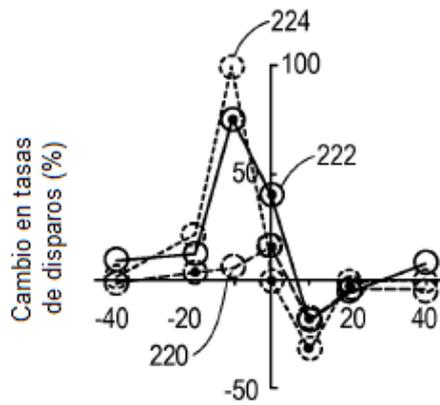


FIG. 2B

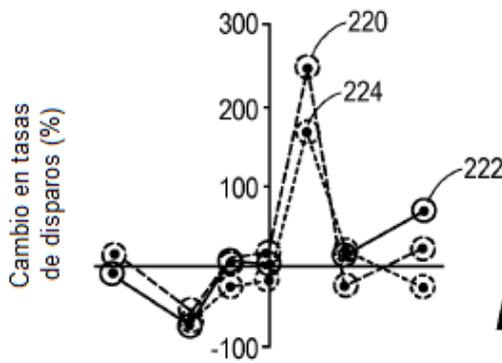


FIG. 2C

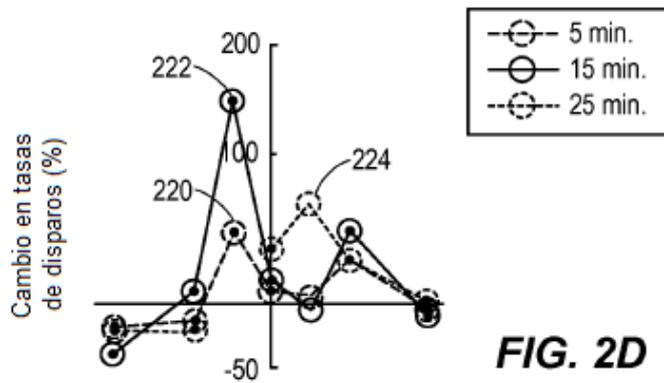


FIG. 2D

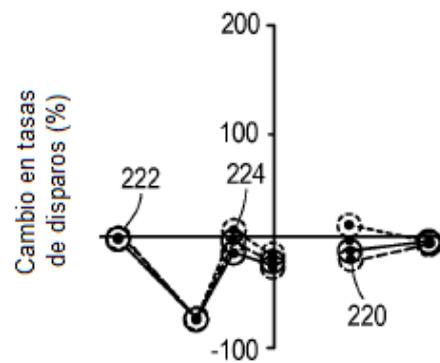


FIG. 2E

Intervalos Biomodales (ms)

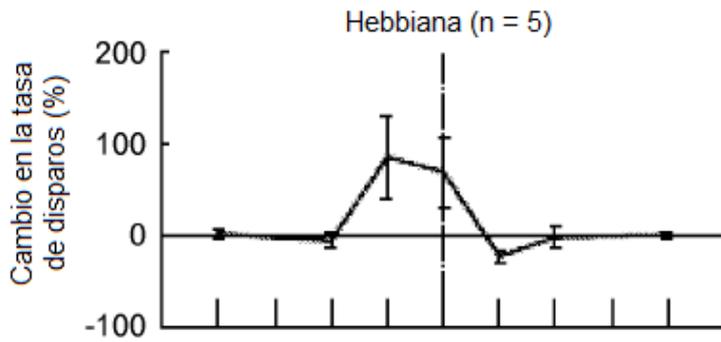


FIG. 2F

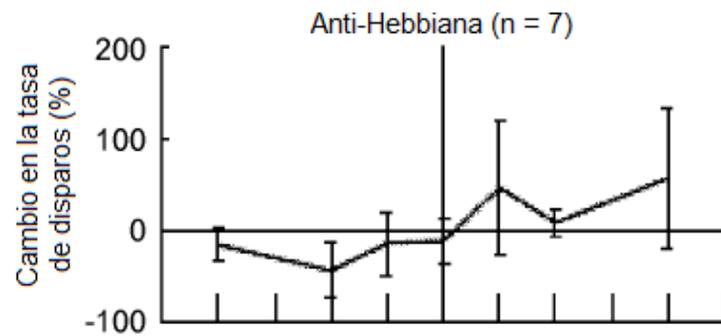


FIG. 2G

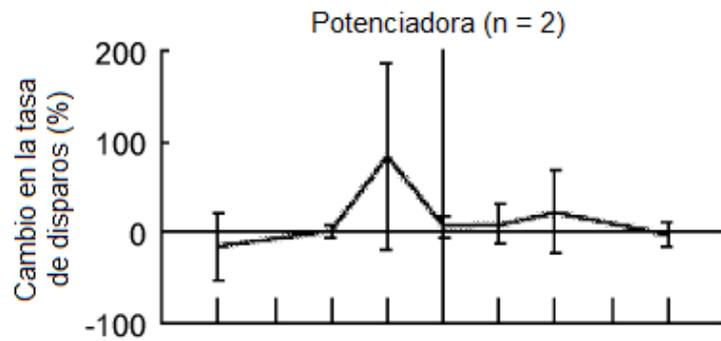


FIG. 2H

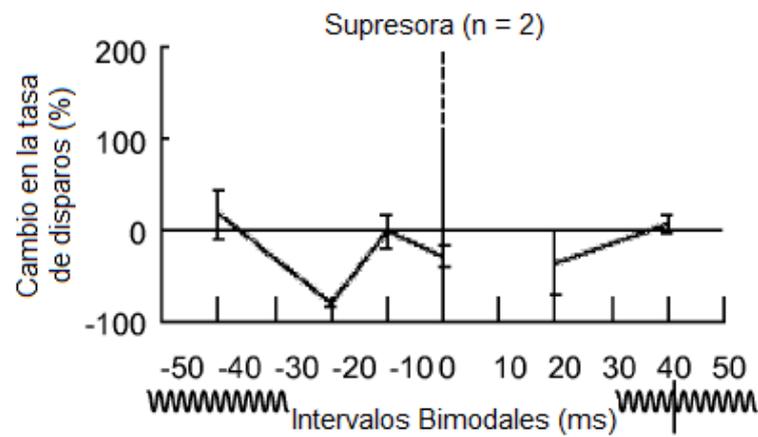


FIG. 2I

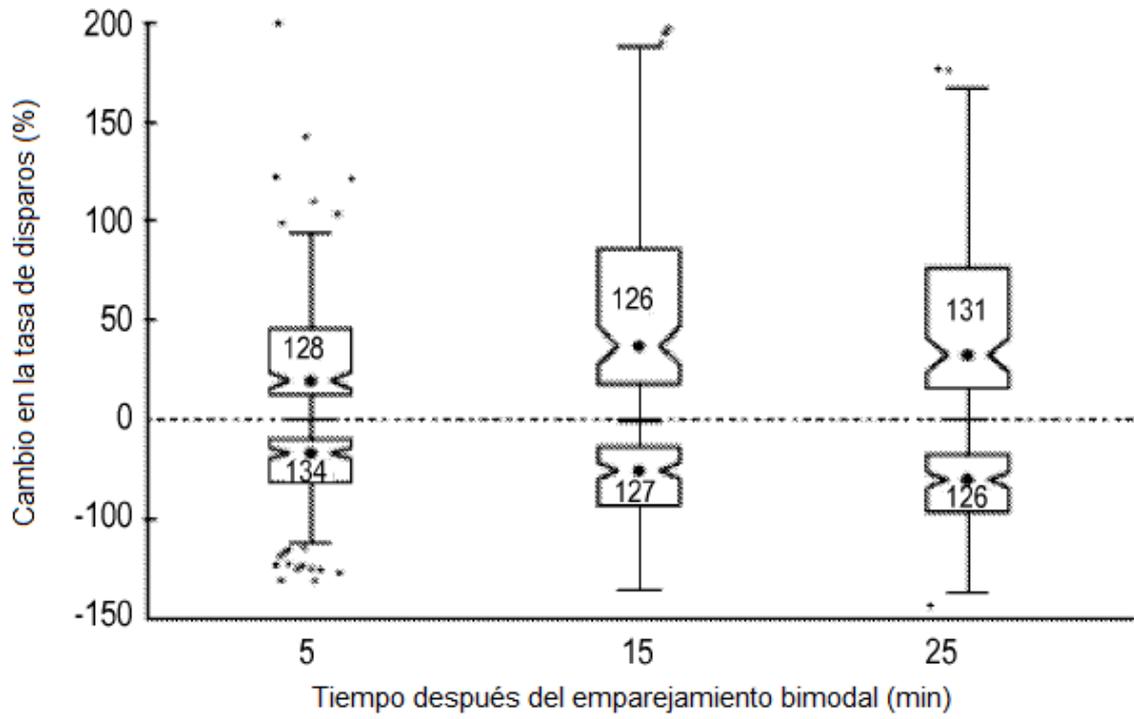


FIG. 3A

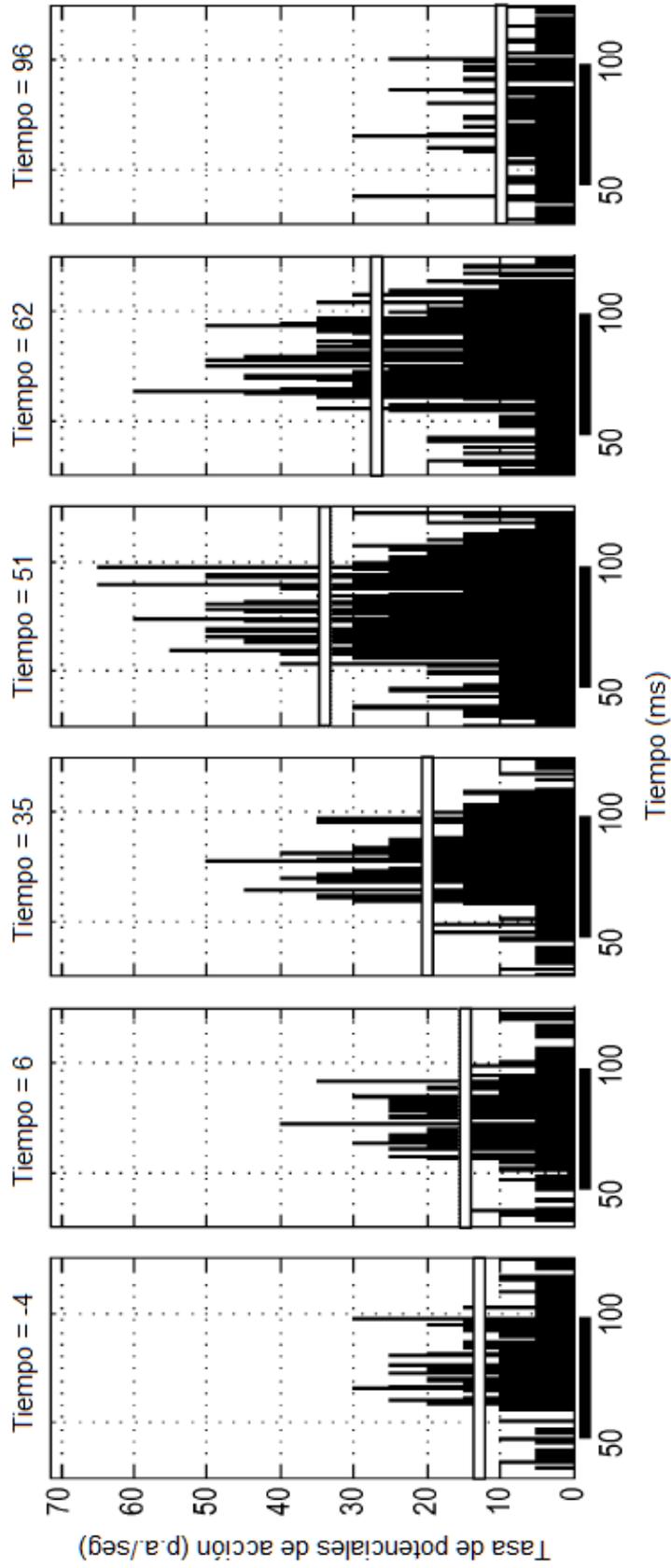
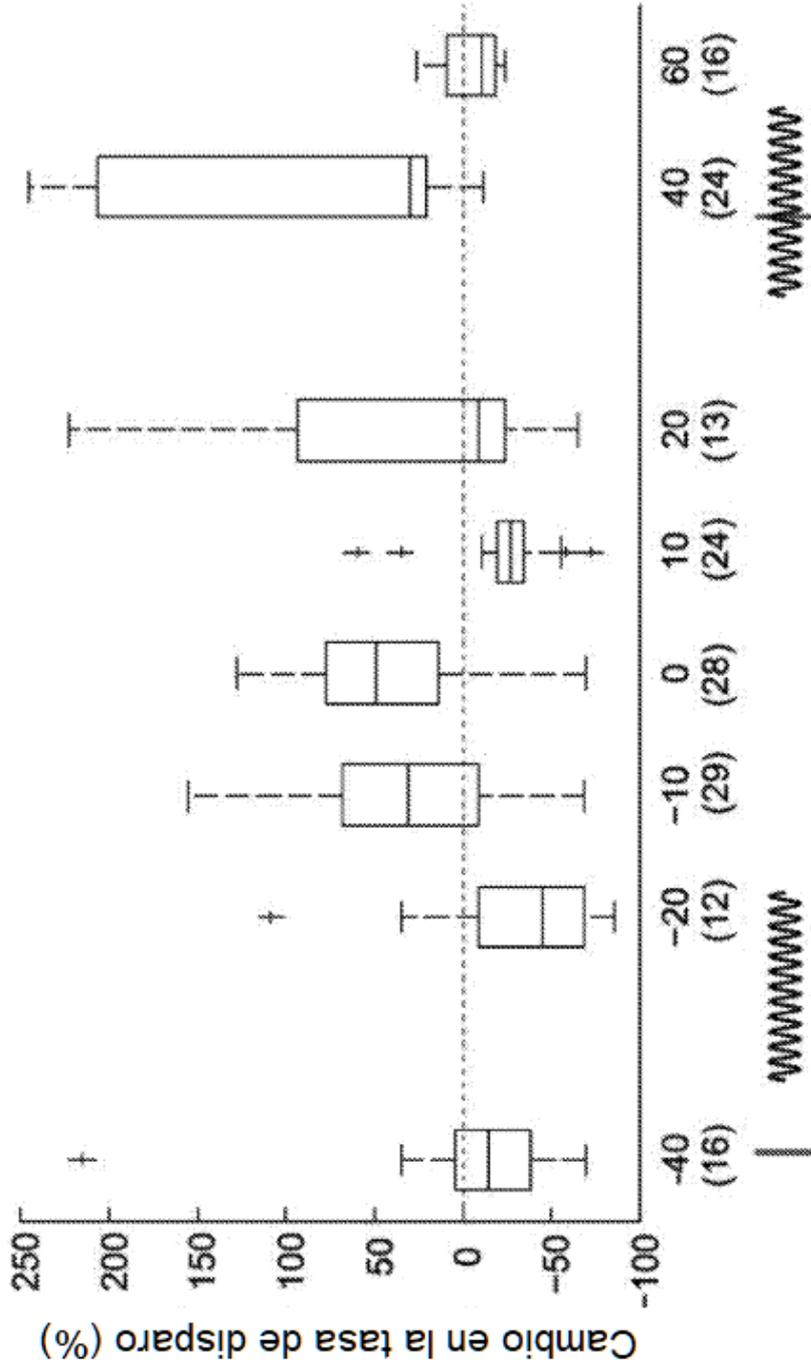


FIG. 3B



Intervalo bimodal (ms)

FIG. 4

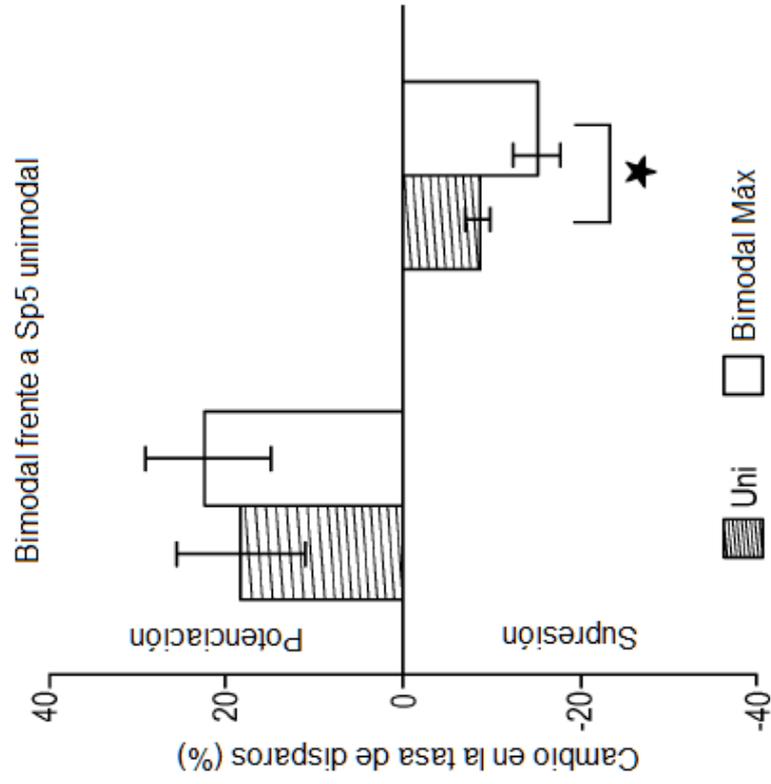


FIG. 5B

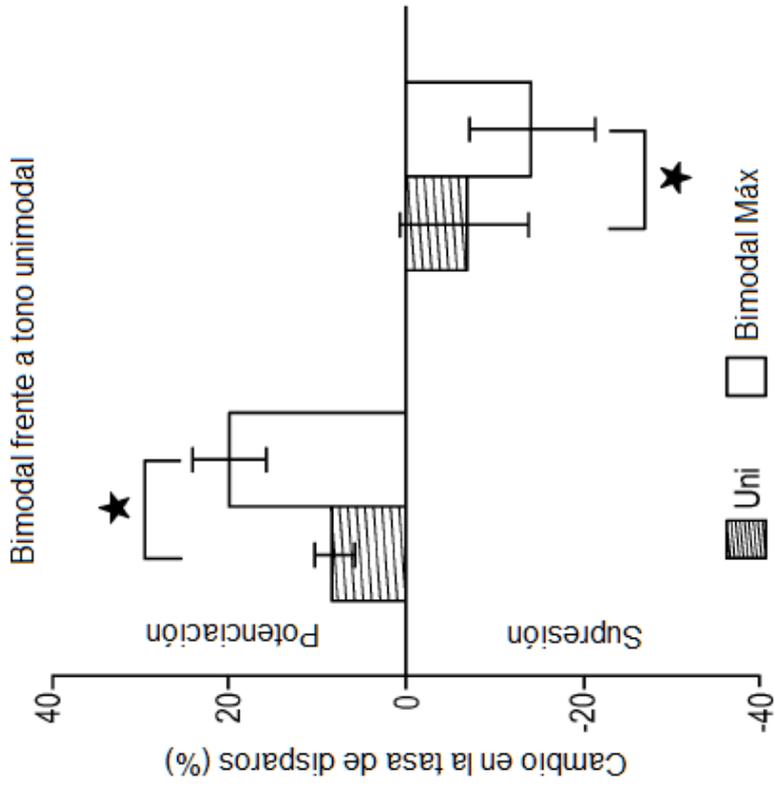


FIG. 5A

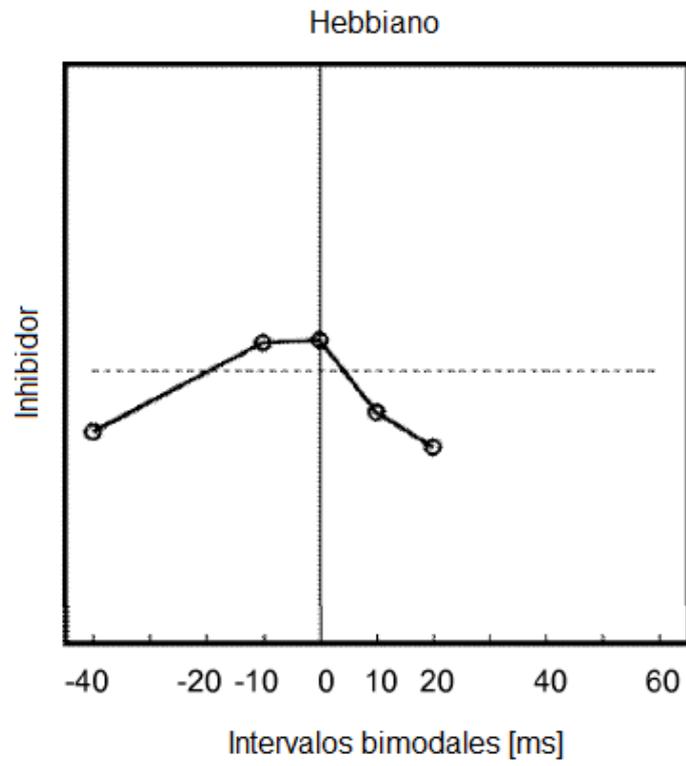


FIG. 6A

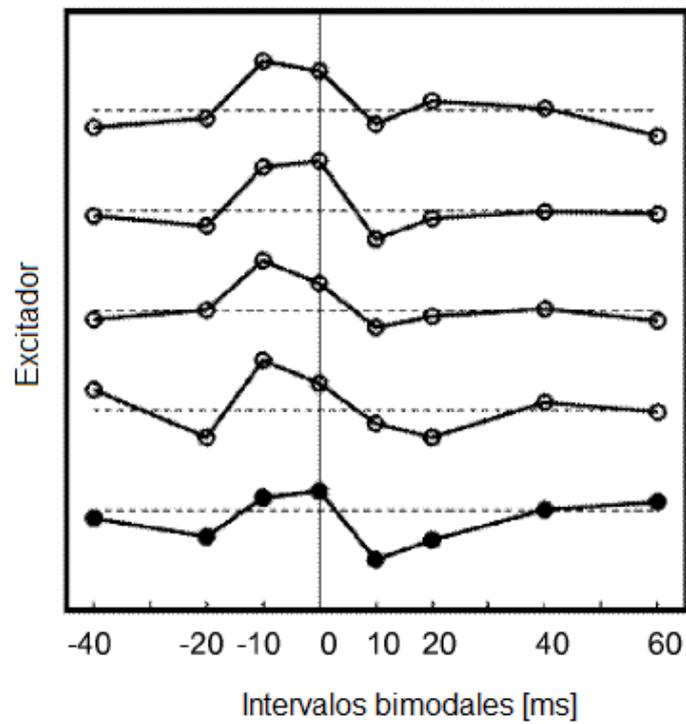


FIG. 6B

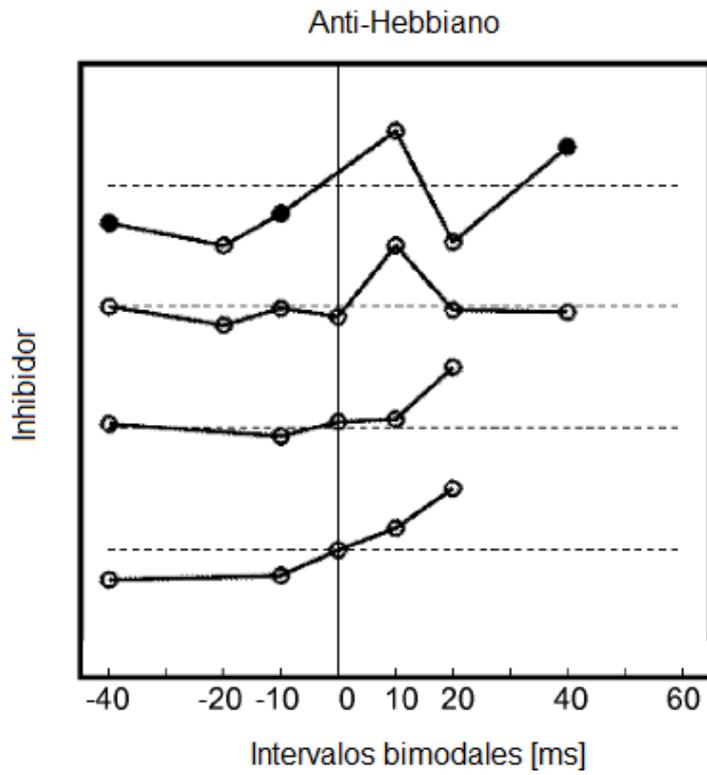


FIG. 6C

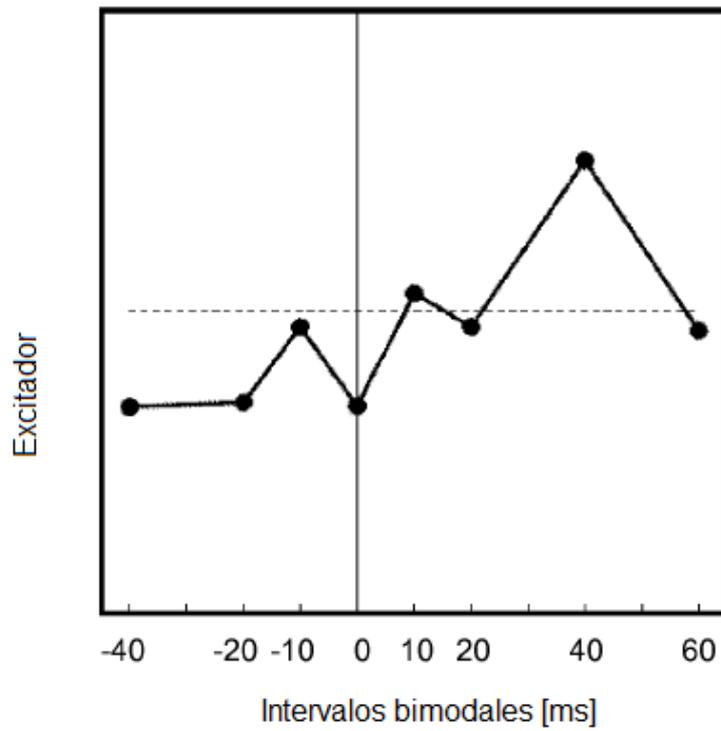


FIG. 6D

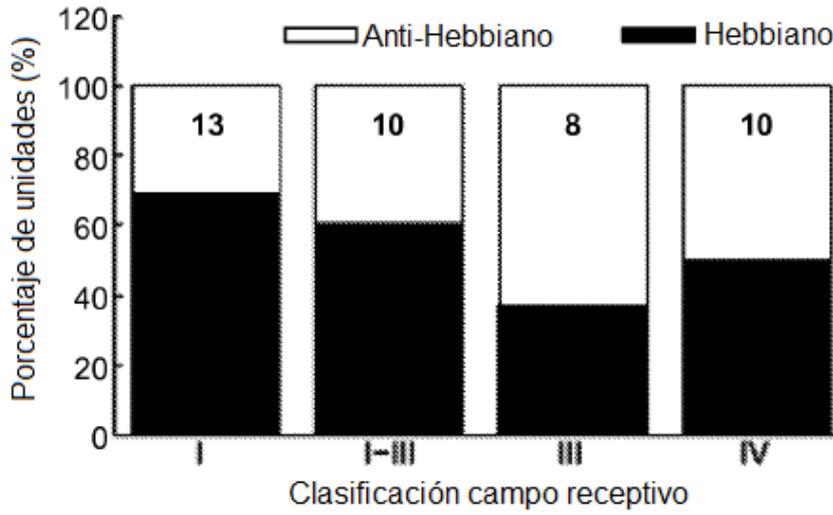


FIG. 7A

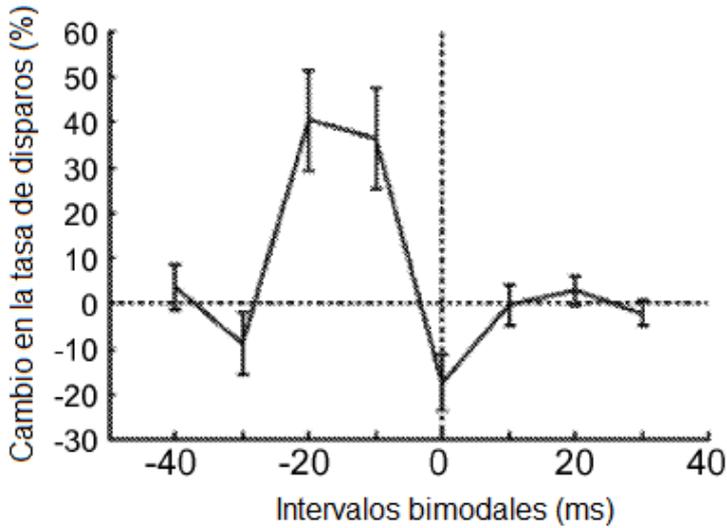


FIG. 7B

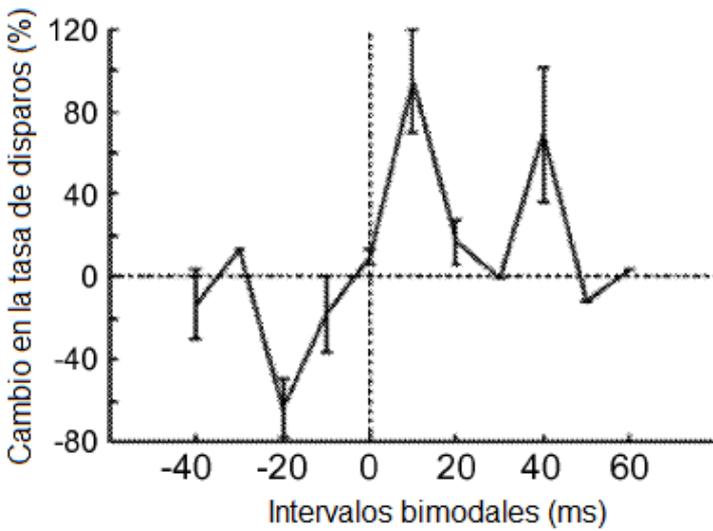


FIG. 7C

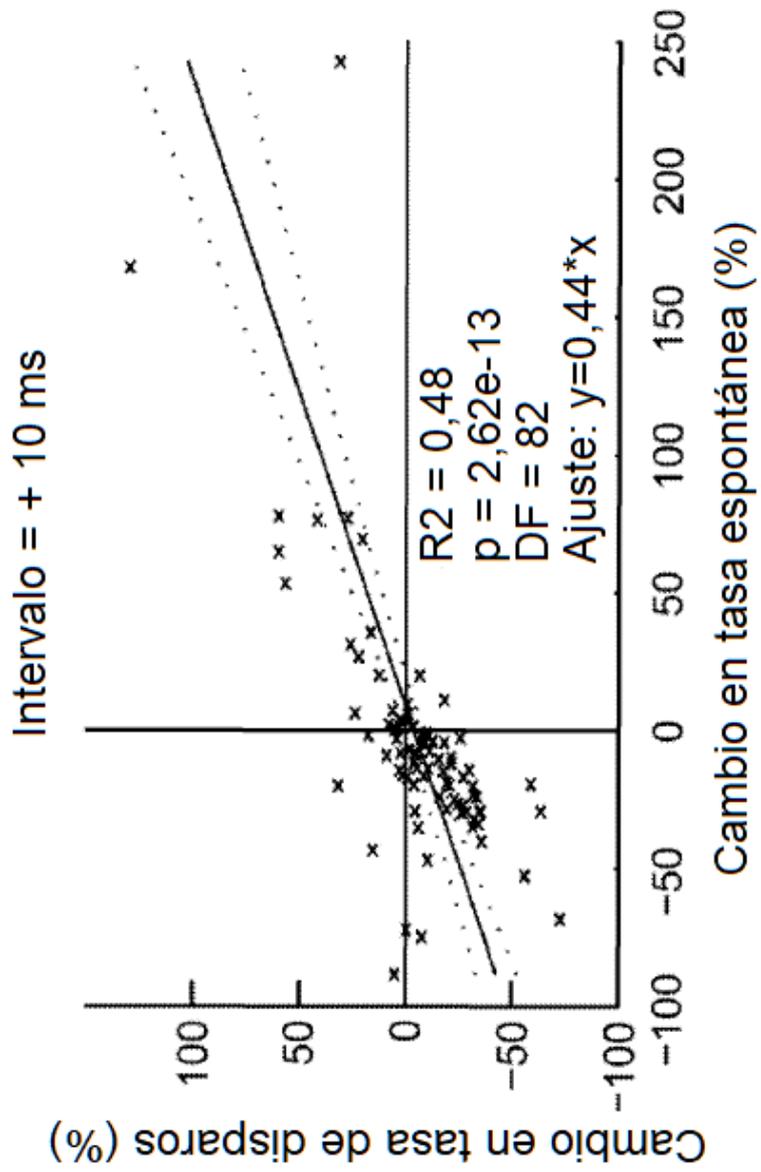


FIG. 8

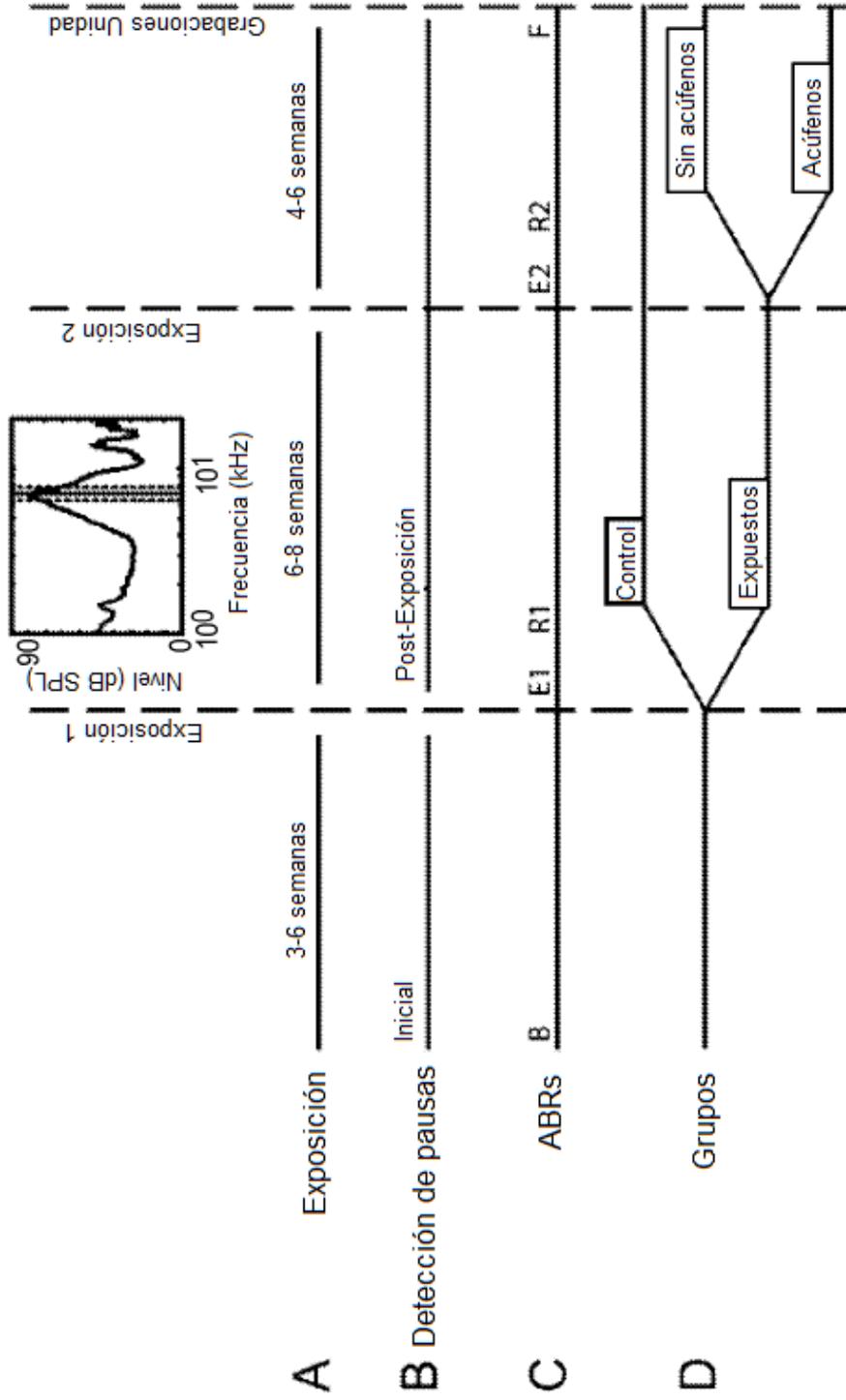


FIG. 9

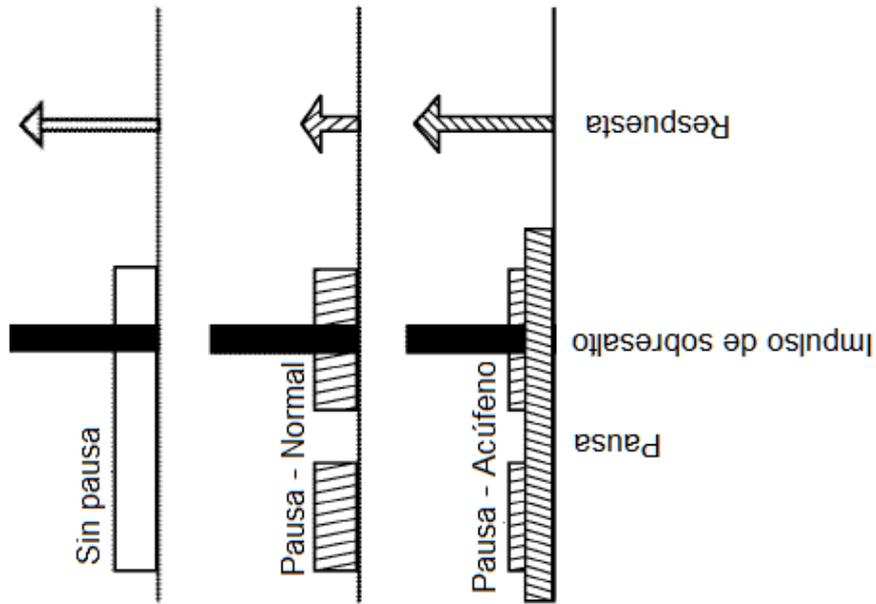


FIG. 10A

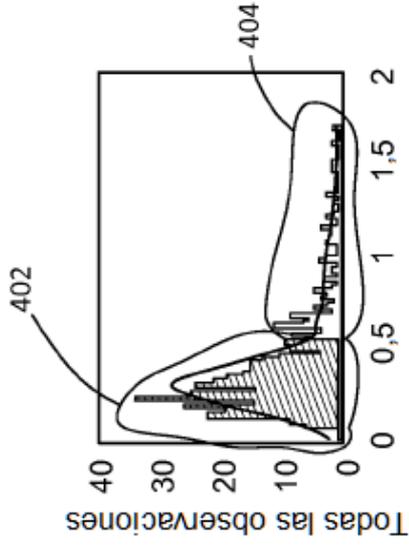


FIG. 10B

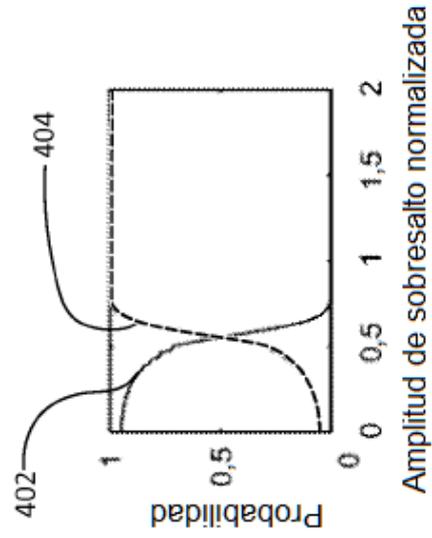


FIG. 10C

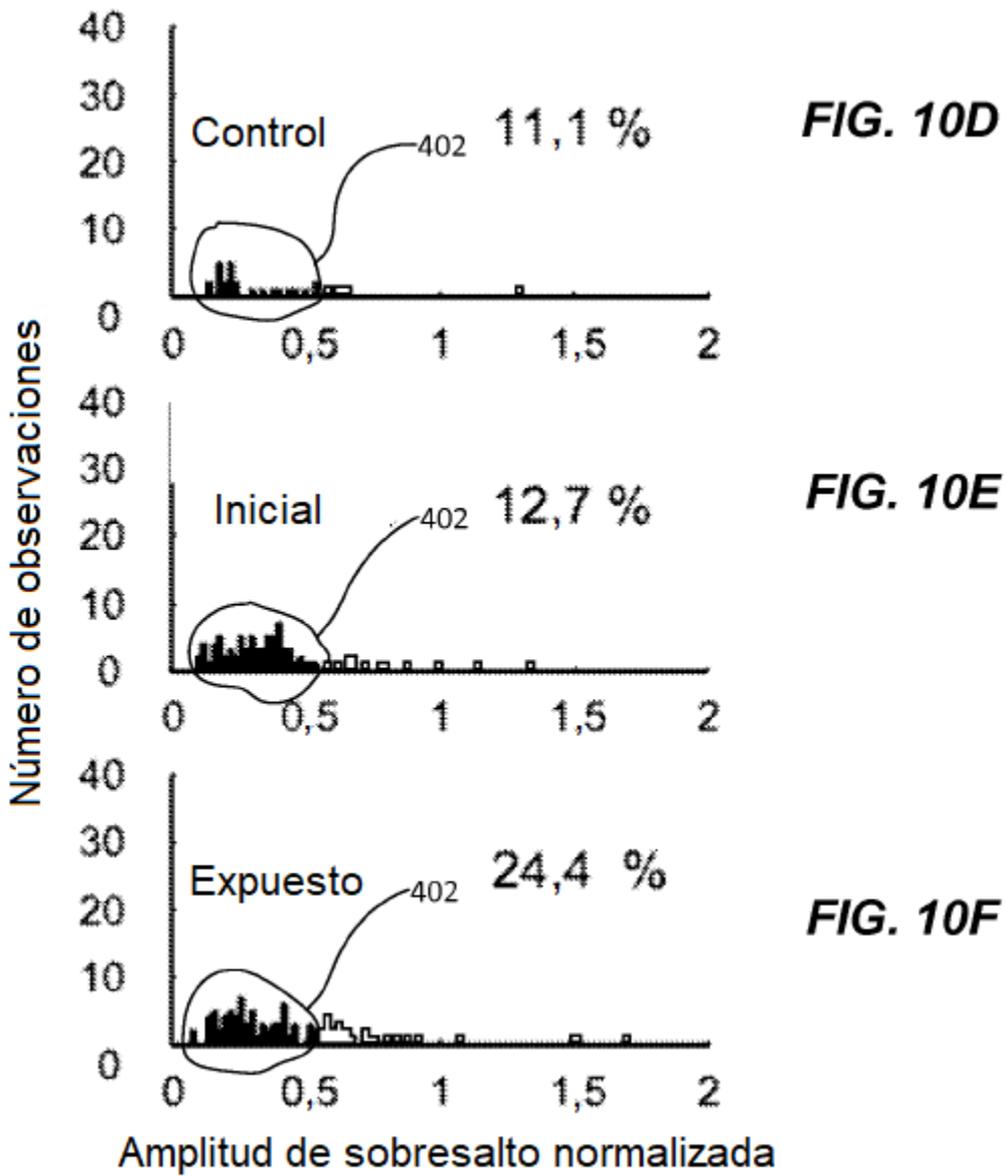


FIG. 11A

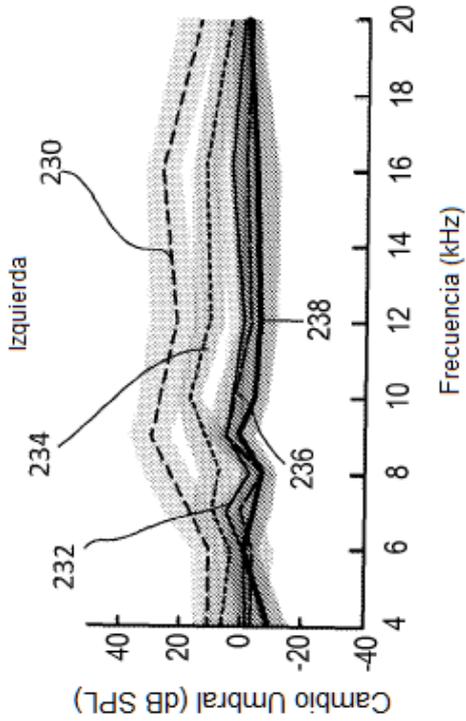


FIG. 11B

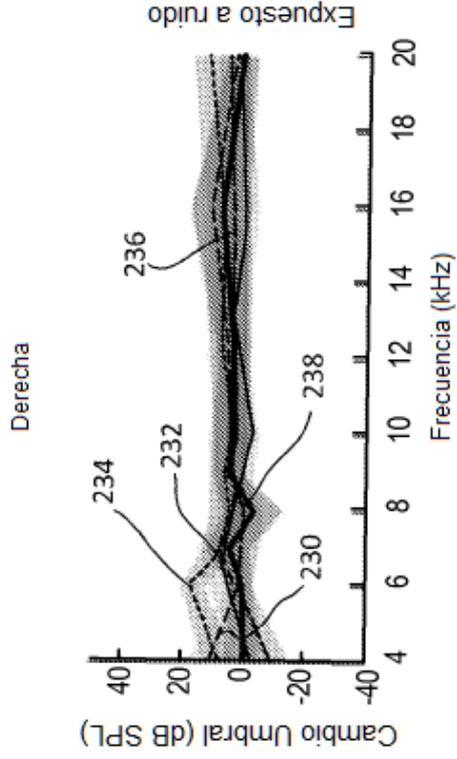


FIG. 11C

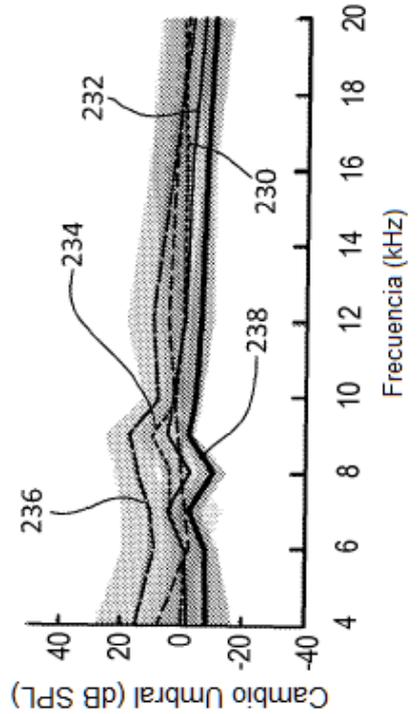
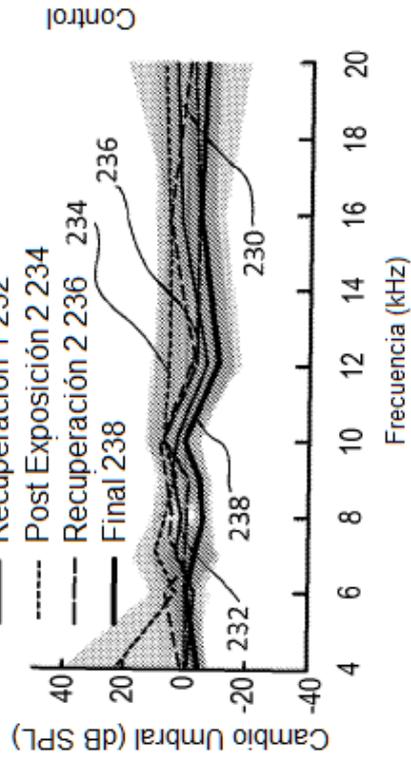


FIG. 11D



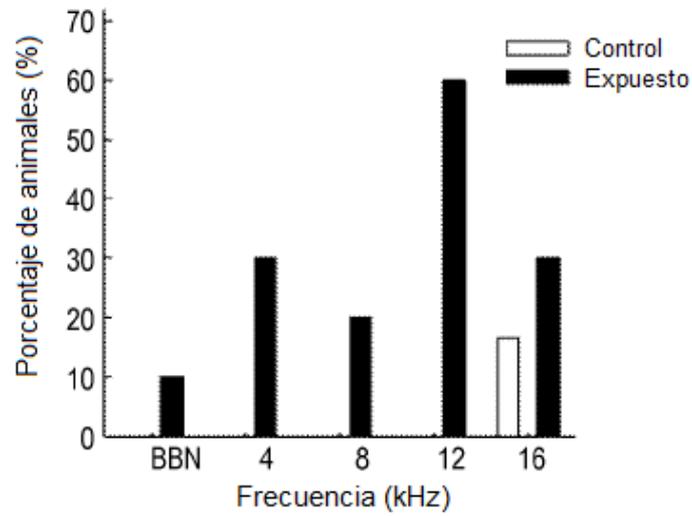


FIG. 12A

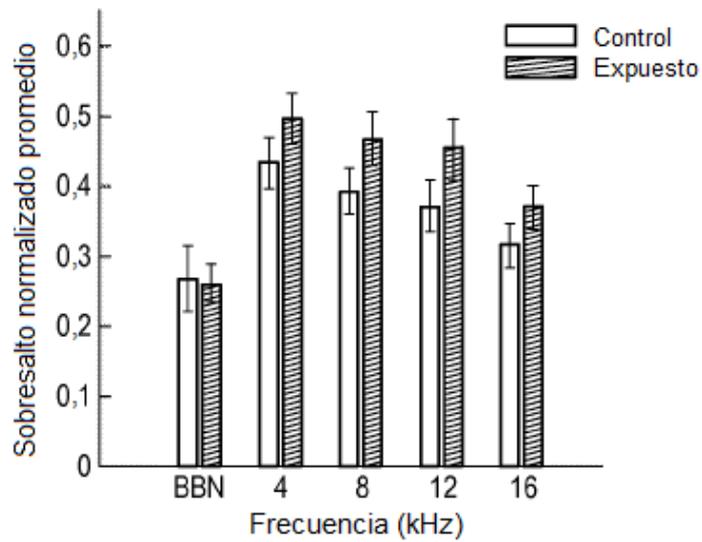


FIG. 12B

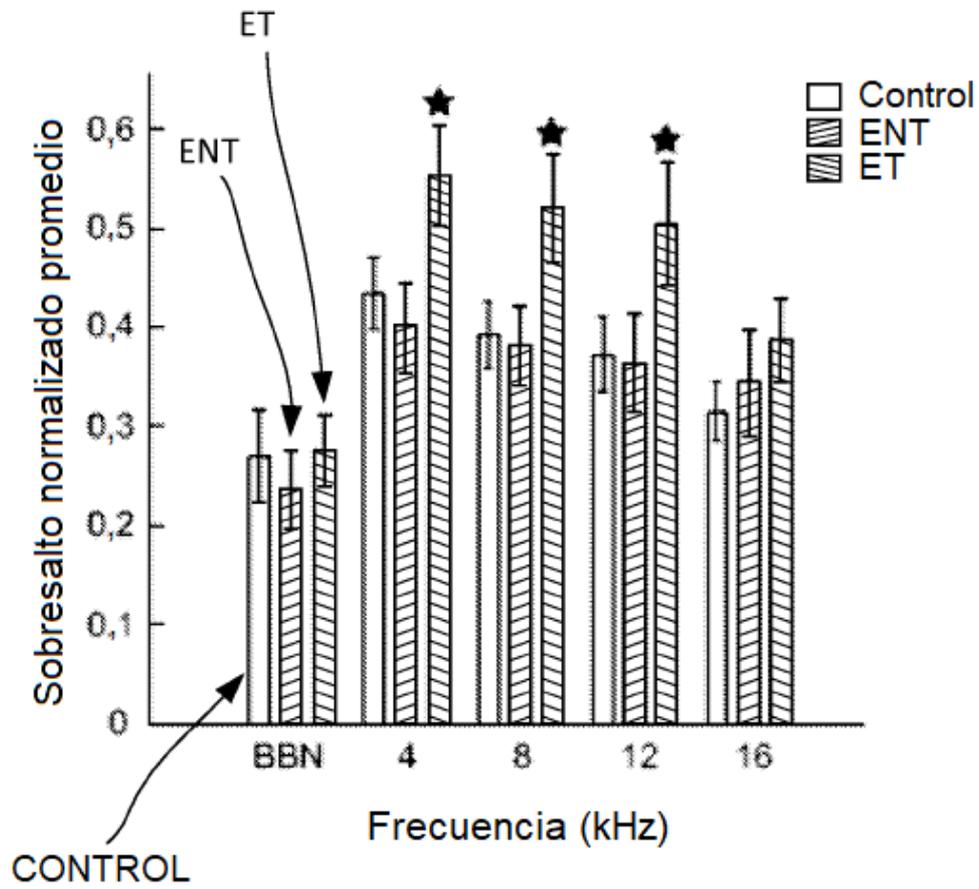


FIG. 12C

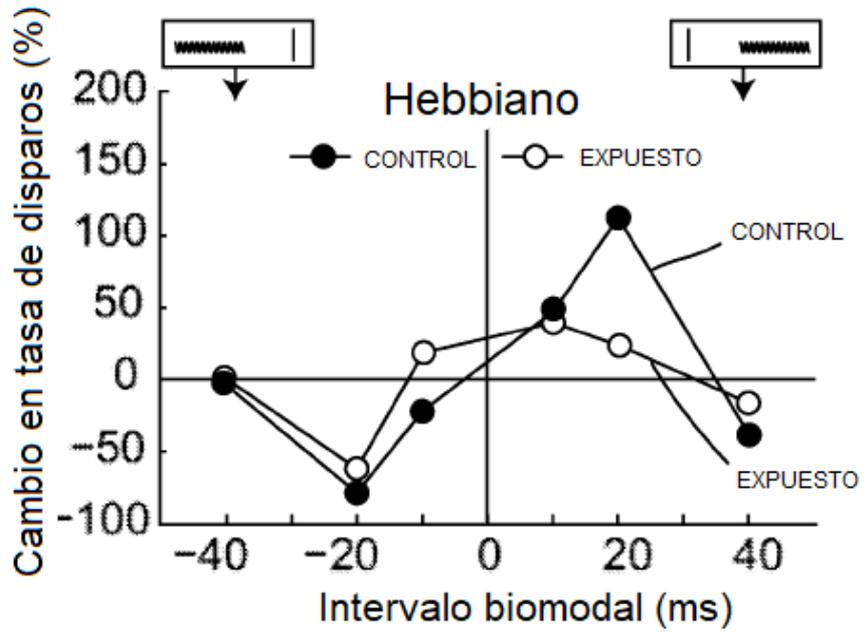


FIG. 13A

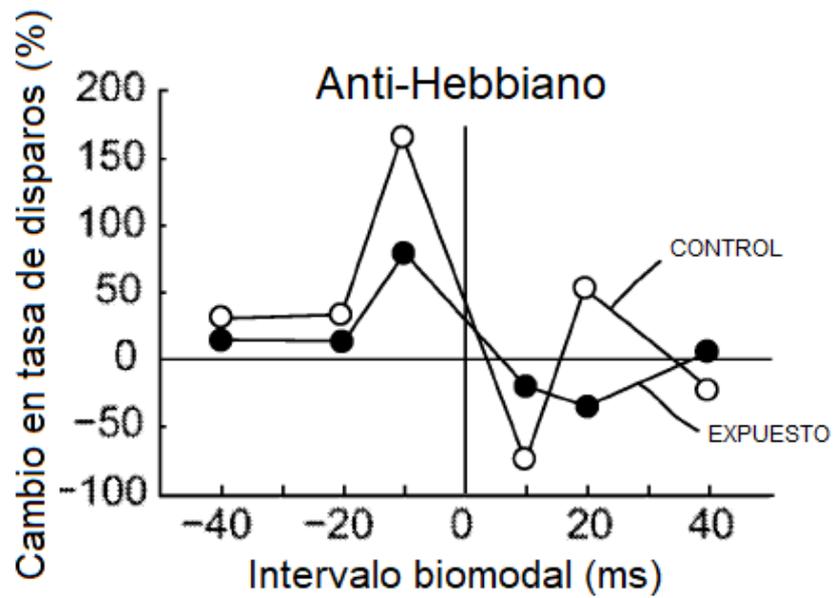


FIG. 13B

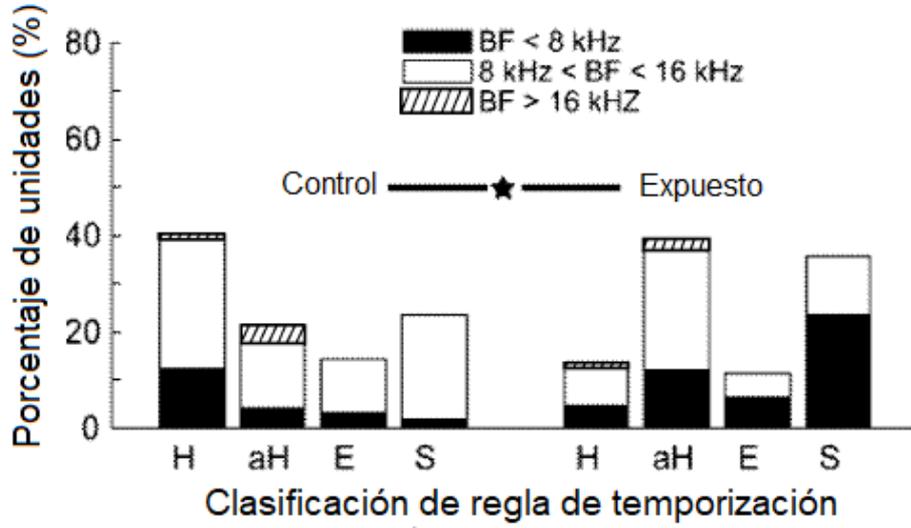


FIG. 13C

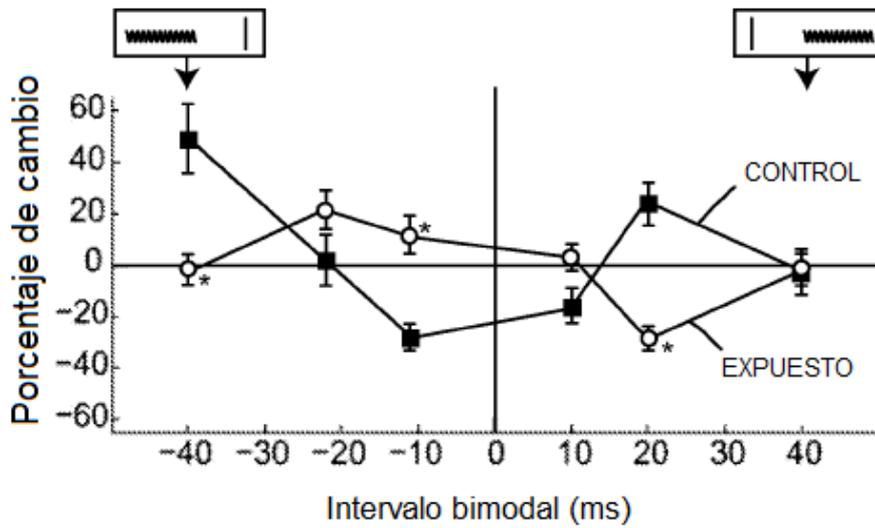


FIG. 13D

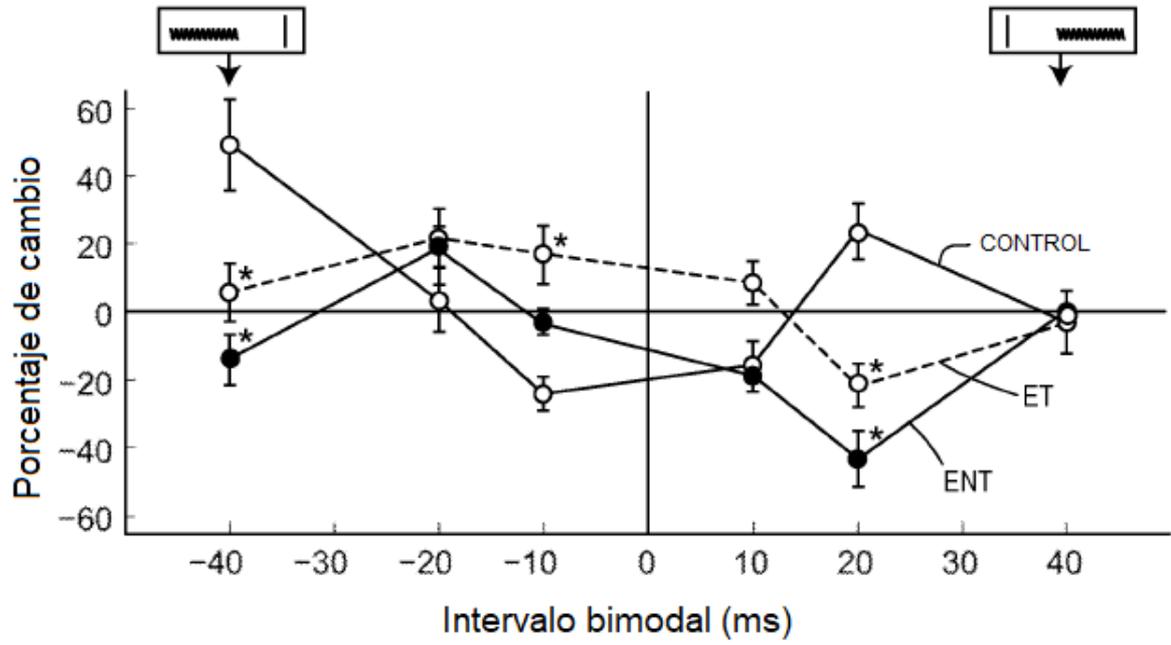


FIG. 14A

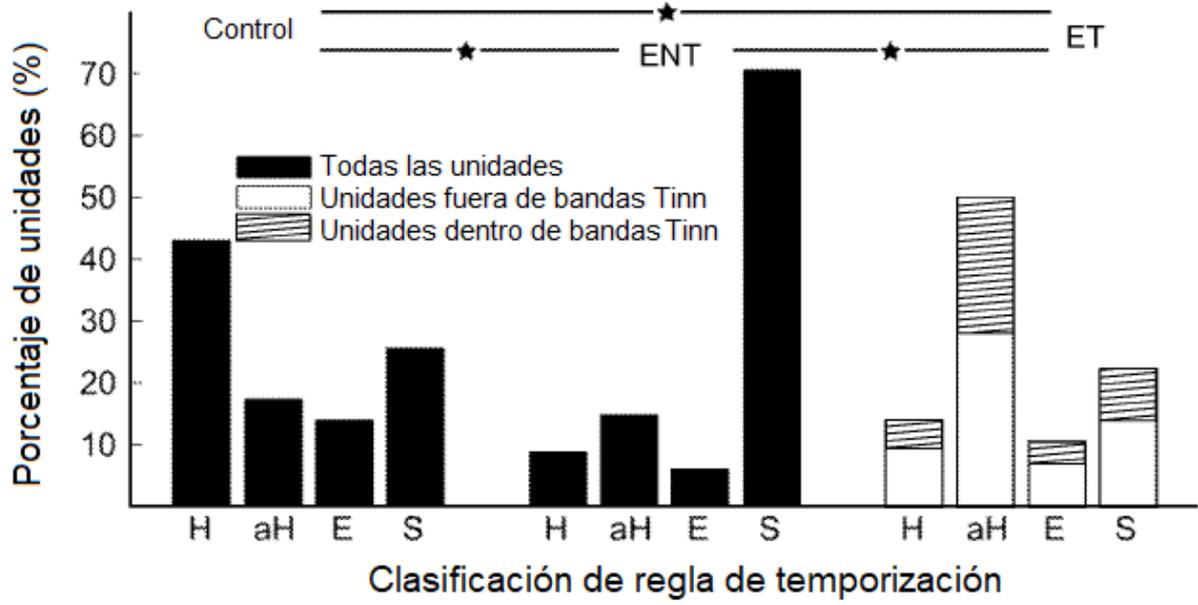


FIG. 14B

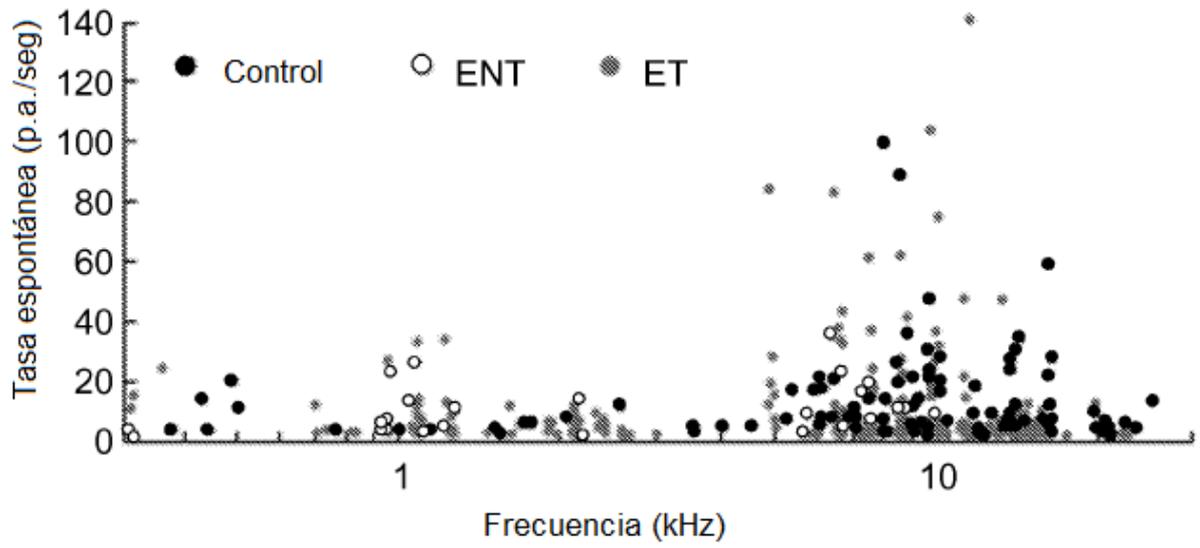


FIG. 15A

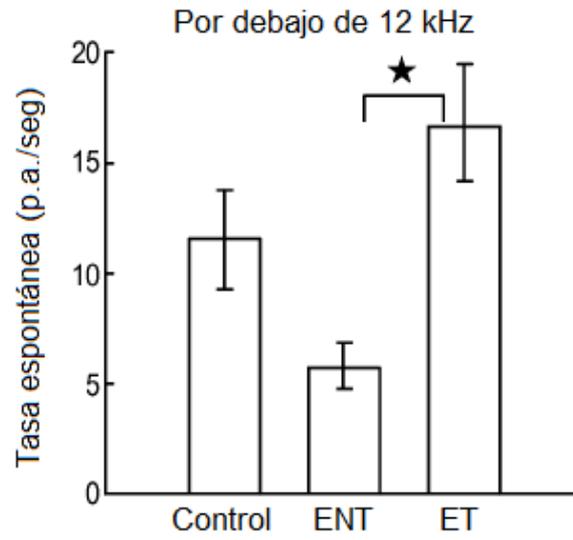


FIG. 15B

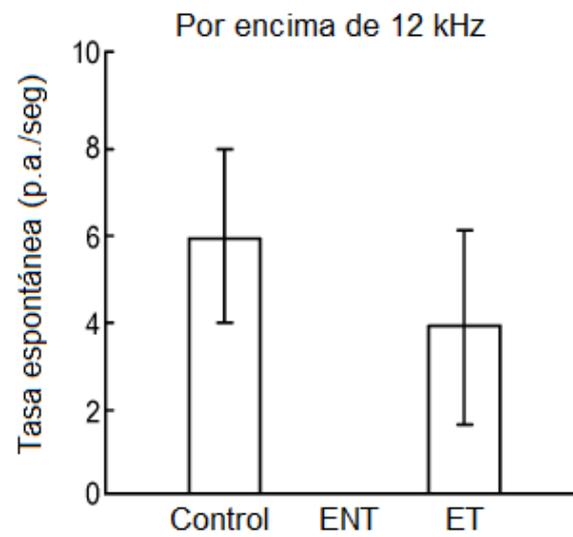


FIG. 15C

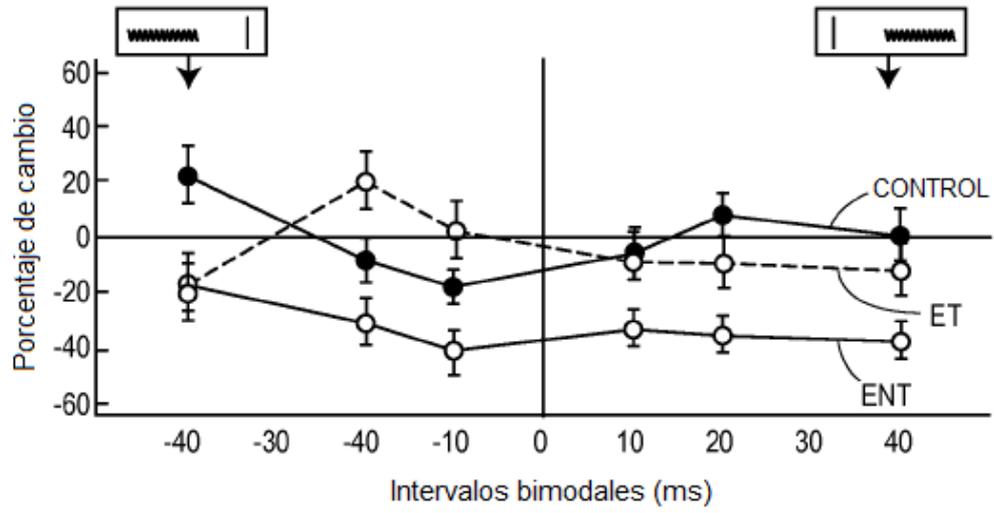


FIG. 15D

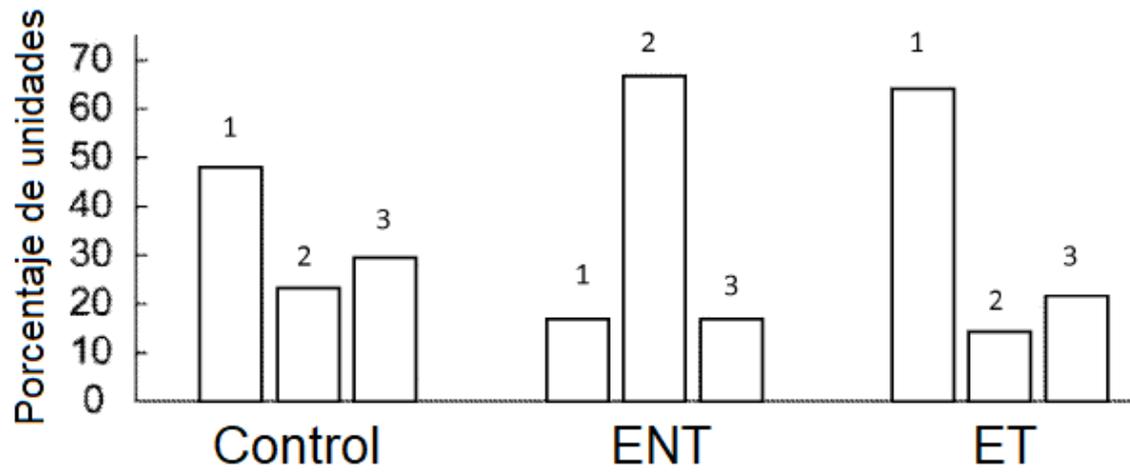


FIG. 16

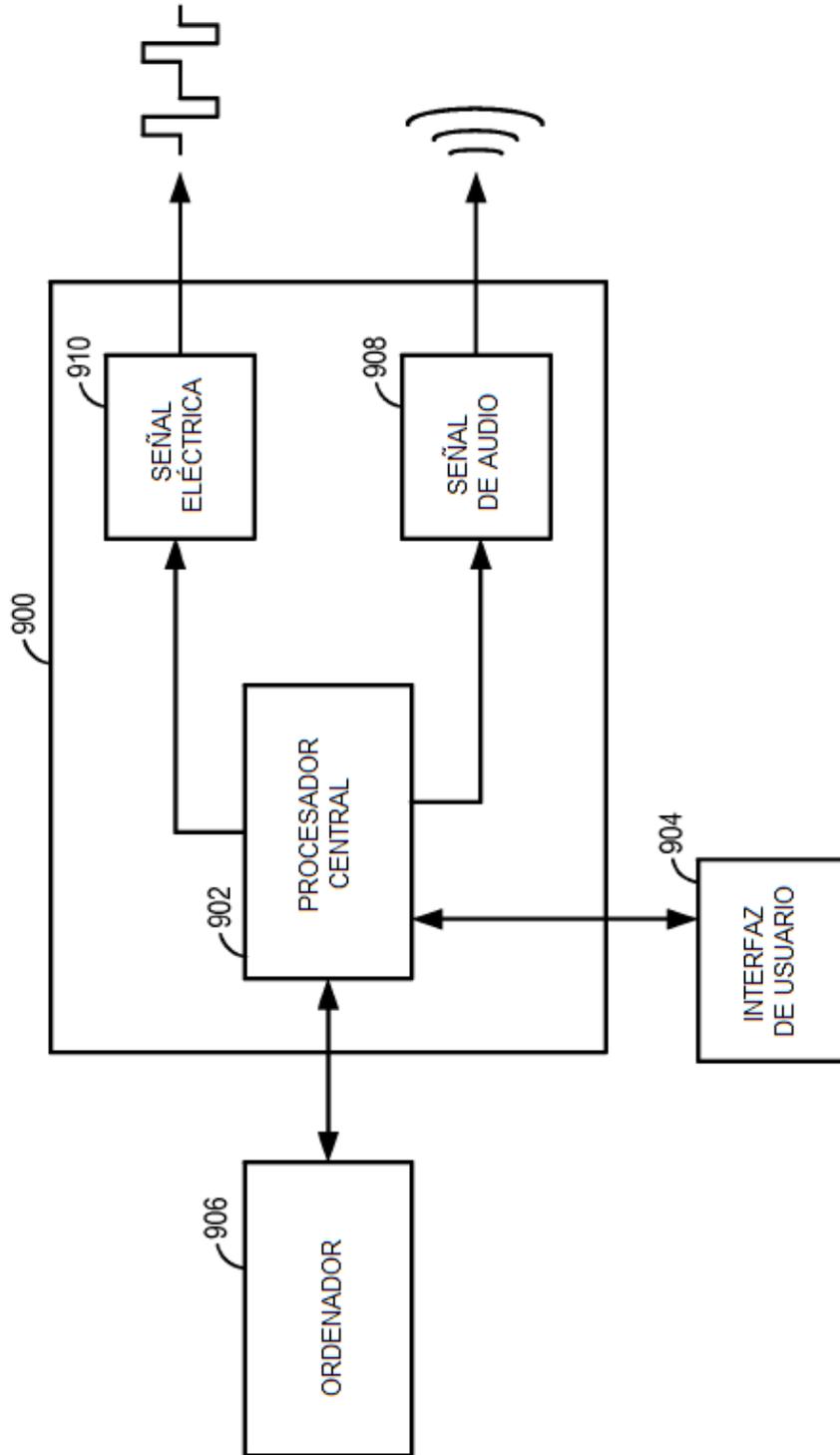


FIG. 17A

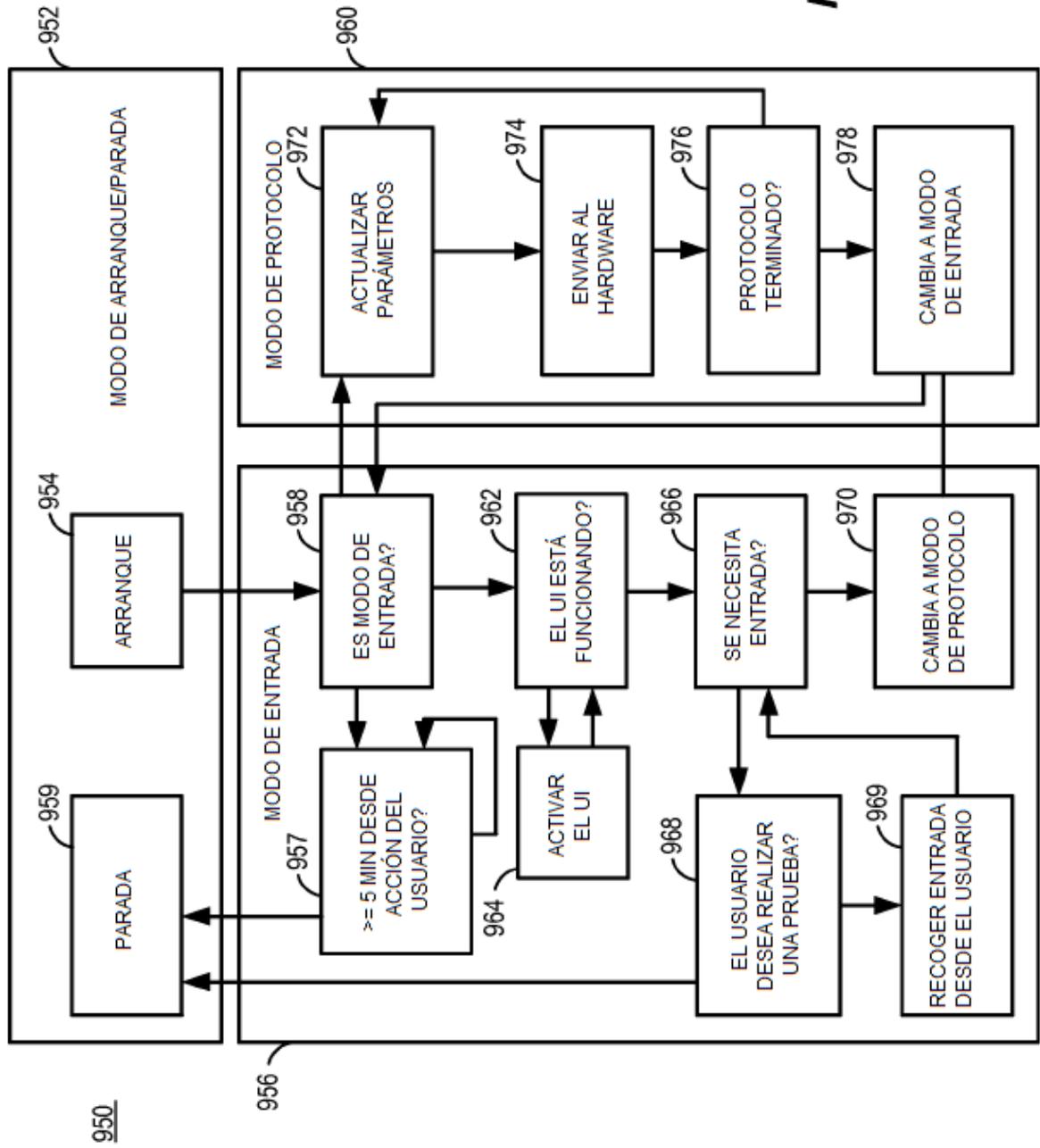


FIG. 17B

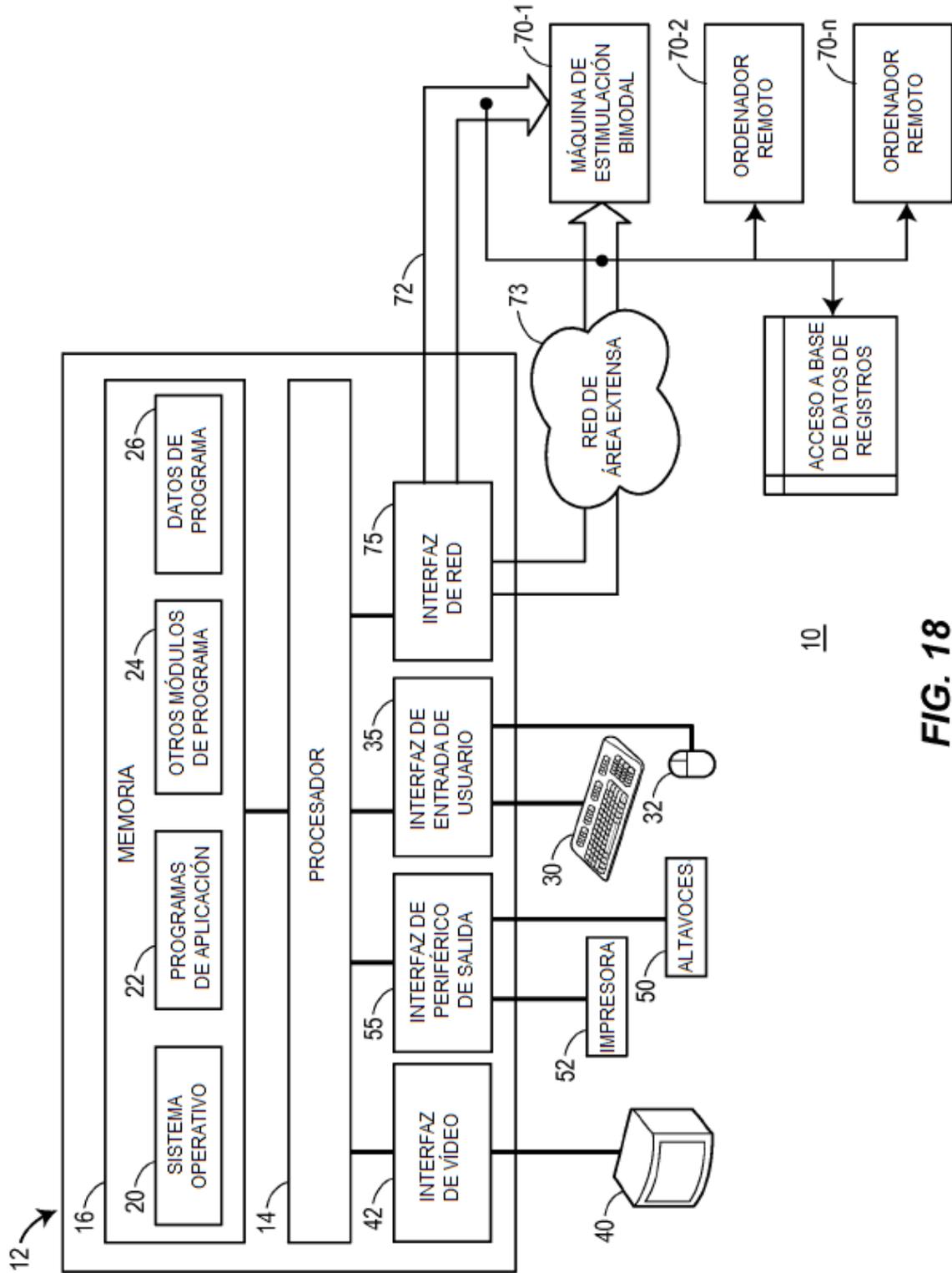


FIG. 18