

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 343**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2005 PCT/DE2005/000747**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2005 WO05113063**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2005 E 05747699 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 1755735**

54 Título: **Dispositivo para tratar pacientes mediante estimulación cerebral**

30 Prioridad:

24.05.2004 DE 102004025825

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

24.04.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

TASS, PETER

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 710 343 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivo para tratar pacientes mediante estimulación cerebral

5 La invención se refiere a un dispositivo para tratar pacientes mediante estimulación cerebral según el preámbulo de la reivindicación 1.

10 En pacientes con enfermedades neurológicas o psiquiátricas tales como, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, temblor esencial, distonía o enfermedades compulsivas, poblaciones de células nerviosas están patológicamente activas, por ejemplo, excesivamente sincrónicas, en áreas definidas del cerebro, p. ej. el tálamo y los ganglios basales. En este caso, un gran número de neuronas forman sincrónicamente potenciales de acción, es decir, las neuronas involucradas se activan de manera excesivamente sincrónica. En un paciente sano, las neuronas se activan de forma cualitativamente diferente en estas regiones cerebrales, por ejemplo, de manera no correlacionada.

15 En la enfermedad de Parkinson, la actividad patológicamente sincrónica cambia la actividad neuronal en áreas de la corteza cerebral tales como, por ejemplo, en la corteza motora primaria, por ejemplo imponiendo a estas su ritmo, de modo que finalmente los músculos controlados por estas áreas desarrollan una actividad patológica, p. ej. un temblor rítmico.

20 En pacientes que ya no pueden ser tratados con medicamentos, se implanta un electrodo de profundidad dependiendo de si la enfermedad se presenta unilateral o bilateralmente. En esta disposición, un cable se dirige por debajo de la piel desde la cabeza hasta el denominado generador, que comprende un dispositivo de control con una batería y está implantado, por ejemplo, en el área de la clavícula bajo la piel. A través de los electrodos de profundidad se lleva a cabo una estimulación continua con una secuencia periódica de alta frecuencia (a una frecuencia de >100 Hz) de estímulos individuales, por ejemplo, en pulsos rectangulares (tren de pulsos). El objetivo de este método es suprimir la activación de las neuronas en las áreas objetivo. Esta simulación estándar de profundidad actúa como una lesión reversible, es decir, como una eliminación reversible del tejido. Los mecanismos activos, esto es, cómo funciona exactamente la estimulación estándar, aún no se han explicado adecuadamente.

30 Sin embargo, el método utilizado hasta ahora tiene algunas desventajas. Así, el consumo de energía alcanzado con la estimulación continua es muy alto, de modo que el generador y su batería con frecuencia se tienen que cambiar operativamente después de sólo uno a tres años aproximadamente.

35 Es particularmente desventajoso, sin embargo, que la estimulación continua de alta frecuencia, como entrada no fisiológica, es decir, no natural, en el área del cerebro, por ejemplo el tálamo o los ganglios basales, pueda conducir a una adaptación de las poblaciones afectadas de células nerviosas en el transcurso de unos pocos años. Para conseguir el mismo éxito de estimulación, se debe utilizar entonces una mayor amplitud de estímulo para simular debido a esta adaptación. Cuanto mayor es la amplitud del estímulo, mayor es la probabilidad, debido a la estimulación de áreas vecinas, de efectos secundarios como disartria (trastornos del habla), disestesia (en algunos casos sensaciones anormales muy dolorosas), ataxia cerebelar (incapacidad de estar de pie sin ayuda), depresión o síntomas esquizofrénicos, etc. Estos efectos secundarios no pueden ser tolerados por el paciente. En estos casos, el tratamiento, por tanto, pierde su efectividad después de unos pocos años.

45 A partir del documento "Desynchronization by Means of a Coordinated Reset of Neuronal Sub-Populations" de P. A. Tass, Progress of Theoretical Physics Supplement No. 150, 2003, páginas 281 a 296 se conoce un método para la desincronización de una población neuronal, durante el cual se aplican trenes de pulsos de alta frecuencia de restablecimiento de fases retardados y superpuestos. A partir del documento "Desynchronizing double-pulse phase resetting and application to deep brain stimulation" de P. A. Tass, Biol. Cybern. 85, 2001, páginas 343 a 354, se conoce un método que utiliza un primer pulso de restablecimiento seguido de un segundo pulso más bajo. Los documentos EP 1 145 735 A2 y US 5.269.303 describen aplicaciones adicionales de estimuladores neuronales.

50 El documento DE 102 11 766 A1 describe un dispositivo para tratar pacientes por medio de estimulación cerebral en el cual, para desincronizar la actividad neuronal cuando un sistema de control detecta una característica patológica, se aplica a) un tren de pulsos de alta frecuencia seguido de un único pulso o b) un tren de pulsos de baja frecuencia seguido de un único pulso o c) un tren de pulsos de alta frecuencia.

60 La desventaja de este método descrito en la patente DE 102 11 766 A1 es que los pulsos únicos no siempre son óptimamente efectivos. En el caso de una efectividad inadecuada, la amplitud de los estímulos únicos debe seleccionarse para ser relativamente alta, de manera que pueden producirse efectos secundarios, p. ej. debidos a la propagación de la corriente de estimulación a regiones cerebrales adyacentes.

65 El experto en la técnica conoce bien el concepto de restablecer la actividad neuronal de una población neuronal, que se describe por ejemplo en los siguientes documentos: A. Jackson, R. L. Spinks, T. C. B. Freeman, D. M. Wolpert, R. N. Lemon: "Rhythm generation in monkey motor cortex explored using pyramidal tract stimulation", J. Physiol. 541.3, 685-699 (2002); A. T. Winfree: "Phase Control of Neural Pacemakers", Science 197, 761-763 (1977); J. Lewis, M. Bachoo, C. Polosa, L. Glass: "The effects of superior laryngeal nerve stimulation on the respiratory rhythm: phase-

resetting and aftereffects”, Brain Research 517, 44-50 (1989); S. Kitano, A. Komatsu: “Central respiratory oscillator: phase-response analysis”, Brain Research 439, 19-30 (1988), y F. L. Eldridge, D. Paydarfar, P. G. Wagner, R. T. Dowell: “Phase resetting of respiratory rhythm: effect of changing respiratory ‘drive’”, Am. J. Physiol. 257 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 26) R271-R277 (1989).

5 El objetivo de la invención es, por tanto, crear un dispositivo que proporcione un tratamiento más eficiente que con el dispositivo según la patente DE 102 11 766 A1, en el que los síntomas de la enfermedad respectiva se reduzcan o eliminen por completo. En este dispositivo, se pretende no solo simplemente suprimir la actividad de las poblaciones afectadas de células nerviosas, sino también acercarlas al estado sano de funcionamiento. Además, los efectos secundarios tales como, por ejemplo, disartria, disestesia, ataxia cerebelar, depresión o síntomas esquizofrénicos, etc., que se producen de acuerdo con los métodos según la técnica anterior, deben eliminarse o al menos reducirse. En comparación con el dispositivo y el método según la patente DE 102 11 766 A1, se deben crear un método y un dispositivo que puedan funcionar con amplitudes de estímulo más bajas, particularmente para reducir o eliminar los efectos secundarios para el paciente.

15 En base al preámbulo de la reivindicación 1, el objetivo se alcanza, según la invención, por medio de las características especificadas en la cláusula caracterizadora de la reivindicación 1.

20 El dispositivo según la invención ahora hace posible tratar pacientes sin ninguna adaptación al estímulo continuo no fisiológico que se produce, reduciéndose o eliminándose los efectos secundarios mencionados anteriormente. Utilizando el dispositivo según la invención, el consumo de batería o corriente adicionalmente se puede reducir drásticamente, por lo que las baterías necesitan cambiarse o cargarse con menos frecuencia. El dispositivo según la invención puede funcionar con menor amplitud de estímulo y conduce a un efecto terapéutico mejorado en comparación con el dispositivo de DE 102 11 766 A1.

25 En las subreivindicaciones se especifican perfeccionamientos ventajosos de la invención.

Los dibujos muestran una realización ejemplar del dispositivo según la invención y los patrones de estímulo según la invención.

30 La Figura 1 muestra un diagrama de bloques del dispositivo, la Figura 2 muestra secuencias ejemplares de pulsos según la invención.

35 El dispositivo según la invención, mostrado en la Figura 1, comprende un amplificador aislador (1), al que están conectados al menos un electrodo (2) y sensores (3) para detectar señales de medición fisiológicas. El amplificador aislador también está conectado a una unidad (4) para el procesamiento y control de señales que está conectado a un transmisor óptico (5) para la estimulación. El transmisor óptico (5) está conectado mediante guías de onda ópticas (6) a un receptor óptico (7) que está conectado a una unidad estimuladora (8) para la generación de señales. La unidad estimuladora (8) para la generación de señales está conectada al electrodo (2). En el área de entrada del electrodo (2) en el amplificador aislador (1), está situado un relé (9) o transistor. La unidad (4) está conectada a través de una línea (10) a un transmisor (11) de telemetría que está conectado a un receptor (12) de telemetría que está situado fuera del dispositivo a implantar y al cual está conectado un medio (13) para mostrar, procesar y almacenar los datos.

45 La Figura 2 muestra a modo de ejemplo los patrones de estímulo según la invención. En las Figuras 2a a 2d, la ordenada corresponde a la intensidad de corriente y la abscisa corresponde al tiempo, estando ambos representados en unidades arbitrarias. En todas las figuras, un pulso único se muestra esquemáticamente como un bloque rectangular.

La Figura 2a muestra un único tren de pulsos de alta frecuencia que consiste en seis pulsos individuales.

50 La Figura 2b muestra un tren de pulsos de alta frecuencia de restablecimiento que está seguido por un tren de pulsos de alta frecuencia de desincronización.

La Figura 2c muestra una secuencia de baja frecuencia de restablecimiento de trenes de pulsos de alta frecuencia, que está seguida por un tren de pulsos de alta frecuencia de desincronización.

La Figura 2d muestra un pulso único de restablecimiento seguido por un tren de pulsos de alta frecuencia de desincronización.

55 Los sensores (3) utilizados pueden ser, por ejemplo, electrodos epicorticales, electrodos de profundidad, electrodos cerebrales o electrodos periféricos.

60 El electrodo (2) consiste en al menos dos cables, en los extremos de los cuales se aplica una diferencia de potencial con fines de estimulación. El electrodo (2) es un medio para la aplicación de estímulos. En el sentido más amplio, también puede ser un medio para medir señales fisiológicas. Pueden ser macro o microelectrodos. Además, pero no obligatoriamente, se puede medir una diferencia de potencial a través del electrodo (2) para detectar una actividad patológica. En una realización adicional, el electrodo (2) también puede consistir en un cable individual. En este caso, se aplica una diferencia de potencial entre el extremo de este cable, por un lado, y una contrapieza metálica, por el otro lado, con fines de estimulación. La contrapieza metálica puede ser, por ejemplo, una carcasa del dispositivo o de una parte del mismo o cualquier otro electrodo u otro objeto metálico que esté conectado a la unidad

estimuladora (8) de forma análoga al cable del electrodo (2). En una realización adicional, el electrodo (2) también puede consistir en más de dos cables individuales que pueden usarse tanto para determinar una señal de medición en el cerebro como para la estimulación. Por ejemplo, se pueden alojar cuatro cables en un cable conductor y se puede aplicar o medir una diferencia de potencial entre diferentes extremos. Como resultado, puede variarse el tamaño del área objetivo obtenida o estimulada. El número de cables con los que está construido el electrodo está limitado hacia valores superiores sólo por el espesor asociado del cable a introducir en el cerebro para que se dañe tan poco material cerebral como sea posible. Los electrodos comercialmente disponibles comprenden cuatro cables, pero también pueden estar comprendidos cinco, seis o más cables, o solo tres cables. Los electrodos adecuados son conocidos por el experto y no están limitados a los electrodos enumerados a modo de ejemplo.

En el caso donde el electrodo (2) comprenda más de dos cables, al menos dos de estos cables también pueden actuar como sensores (3), de modo que, en este caso especial, esta es una realización en la que el electrodo (2) y el sensor (3) están combinados en un único componente. Los cables del electrodo (2) pueden tener diferentes longitudes para que puedan penetrar a diferentes profundidades del cerebro. Si el electrodo (2) consiste en n cables, se puede efectuar una estimulación a través de al menos un par de cables, siendo posible cualquier subcombinación de cables cuando se forma el par. Aparte de este componente, pueden estar presentes sensores (3) no combinados constructivamente con el electrodo (2).

La unidad 4 para el procesamiento y control de señales comprende medios para el procesamiento de datos univariantes y/o bivariantes, como se describe, por ejemplo, en "Detection of n:m Phase Locking from Noisy Data: Application to Magnetoencephalography", de P. Tass et al., en Physical Review Letters, 81,3291 (1998).

Según la invención, el dispositivo está equipado con medios que detectan las señales del electrodo (2) o de los sensores (3) como patológicas y, en el caso de la presencia de un patrón patológico, suministran a través del electrodo (2) estímulos que tienen el efecto de que la actividad neuronal patológica se suprime temporalmente o se modifica de tal manera que se vuelve más cercana a la actividad fisiológica natural. La actividad patológica difiere de la actividad sana por un cambio característico en su patrón y/o su amplitud que es conocido por el experto y que puede detectarse por métodos conocidos.

Los medios para detectar el patrón patológico son un ordenador, que procesa las señales medidas del electrodo (2) y/o el sensor (3) y las compara con datos almacenados en el ordenador. El ordenador tiene un medio de datos que almacena datos que se han determinado como parte de un procedimiento de calibración. Por ejemplo, estos datos se pueden determinar variando sistemáticamente los parámetros de estimulación en una serie de estímulos de prueba y determinando el éxito de la estimulación a través del electrodo (2) y/o el sensor (3) por medio de la unidad (4) de control. La determinación se puede realizar mediante análisis de datos uni- y/o bi- y/o multivariantes para caracterizar las características de frecuencia y la interacción (p. ej. coherencia, sincronización de fases, direccionalidad y relación estímulo/respuesta) como se ha descrito, por ejemplo, en P. A. Tass: "Phase resetting in Medicine and Biology, Stochastic Modelling and Data Analysis." Springer Verlag, Berlin 1999.

El dispositivo según la invención, por tanto, comprende un ordenador que contiene un medio de datos que lleva los datos del patrón de la enfermedad, los compara con los datos de medición y, en el caso de la existencia de actividad patológica, suministra una señal de estímulo al electrodo (2) para que el tejido cerebral sea estimulado. Los datos del patrón de la enfermedad almacenados en el medio de datos pueden ser tanto parámetros óptimos de estimulación asociados a la persona, determinados mediante calibración, como un patrón de datos que se ha determinado a partir de un grupo de pacientes y representa parámetros de estimulación óptimos que se producen típicamente. El ordenador reconoce el patrón patológico y/o la amplitud patológica.

La unidad (4) de control puede comprender, por ejemplo, un chip u otro dispositivo electrónico con una potencia de cálculo comparable.

La unidad (4) de control controla preferiblemente el electrodo (2) de la siguiente manera. Los datos de control son enviados por la unidad (4) de control a un transmisor óptico (5) para la estimulación, que acciona el receptor óptico (7) a través de la guía de ondas óptica (6). El acoplamiento óptico de las señales de control en el receptor óptico (7) da lugar a un desacoplamiento de CC del control de estimulación del electrodo (2), lo que significa que se evita cualquier inyección de señales interferentes de la unidad (4) para el procesamiento y control de señales en el electrodo (2). El receptor óptico (7) a considerar es, por ejemplo, una fotocélula. El receptor óptico (7) transmite la entrada de señales a través del transmisor óptico (5) para la estimulación a la unidad estimuladora (8). A través de la unidad estimuladora (8), se transmiten entonces estímulos selectivos a través de los electrodos (2) a la región objetivo del cerebro. En el caso donde las mediciones también se realicen a través del electrodo (2), también se activa un relé (9) desde el transmisor óptico (5) para la estimulación a través del receptor óptico (7), que evita la inyección de señales interferentes. El relé (9) o el transistor aseguran que la actividad neuronal se pueda medir de nuevo inmediatamente después de cada estímulo sin que el amplificador aislador se sobrecargue. El desacoplamiento de CC no necesariamente tiene que efectuarse acoplando las señales de control ópticamente, y otros sistemas de control alternativos pueden utilizarse también en su lugar. Estos pueden ser, por ejemplo, acoplamientos acústicos, por ejemplo, en el intervalo ultrasónico. También se puede implementar, por ejemplo, un control sin interferencias con la ayuda de filtros analógicos o digitales adecuados.

Además, el dispositivo según la invención está conectado preferiblemente a medios para mostrar y procesar las señales y para guardar los datos (13) a través del receptor (12) de telemetría. La unidad (13) puede tener los métodos mencionados anteriormente para el análisis de datos uni- y/o bi- y/o multivariantes.

5 Además, el dispositivo según la invención puede conectarse a través del receptor (13) de telemetría a una base de datos de referencia adicional, para, por ejemplo, acelerar el proceso de calibración.

10 En neurocirugía, se utilizan típicamente dos tipos de estimulación: 1. estimulación continua de alta frecuencia (para suprimir la actividad neuronal) y 2. estimulación de baja frecuencia (para reforzar o estimular la actividad neuronal). La frecuencia de la estimulación continua de alta frecuencia es típicamente mayor que 100 Hz, p. ej. 130 Hz. La frecuencia de la estimulación continua de baja frecuencia, por el contrario, tiene valores de aproximadamente 2 Hz a 30 Hz.

15 En el dispositivo según la invención, en cambio, se utilizan formas novedosas de estímulo que influyen en la dinámica de fases y el alcance de la sincronización de la actividad rítmica neuronal de una manera particularmente eficiente. Sorprendentemente, se ha encontrado que las secuencias de estímulo más complejas descritas a continuación y compuestas por trenes de pulsos de alta frecuencia cortos acercan la actividad patológicamente sincrónica a la actividad natural no patológica, o la replican completamente, de una manera particularmente efectiva.

20 El dispositivo según la invención se utiliza para medir la actividad neuronal patológica a través de un electrodo (2) tal como a) un electrodo cerebral, p. ej. un electrodo de profundidad, b) un electrodo epicortical o a través de c) un electrodo muscular, y se utiliza como señal de retroalimentación, es decir, señal de control, para una estimulación controlada a demanda. La señal de retroalimentación del sensor (3) se transmite por una línea al amplificador aislador (1). Como alternativa, la señal de retroalimentación también puede transmitirse teleméricamente sin utilizar un amplificador aislador. En el caso de la transmisión telemétrica, el sensor (3) está conectado a un amplificador a través de un cable. El amplificador está conectado a un transmisor de telemetría a través de un cable. En este caso, el sensor (3) y el amplificador y el transmisor de telemetría están implantados, por ejemplo, en el área de una extremidad afectada, mientras que el receptor de telemetría está conectado a la unidad (4) de control a través de un cable. Esto significa que la actividad se mide y la señal de medición se utiliza como detonante para una estimulación controlada a demanda.

Existen las siguientes posibilidades diversas para medir la actividad neuronal:

- 35 I. Medición a través del electrodo cerebral a) (electrodo (2)) que en este caso también maneja la función de sensor (3), que también se utiliza para estimular. Si el electrodo (2) consiste en más de tres cables, al menos dos de estos cables pueden actuar como sensor (3), no utilizándose en este caso estos cables para estimular.
- 40 II. Medir la actividad neuronal desde áreas más profundas del cerebro tales como el tálamo o los ganglios basales a través del electrodo a') de profundidad (sensor (3)) que no se utiliza para estimular. En este caso, un electrodo a') adicional de profundidad se utiliza como sensor (3) además del electrodo a) de profundidad que actúa como electrodo (2).
- 45 III. Medir la actividad neuronal que viene de la corteza cerebral, ya sea a través de un electrodo implantado b) o, preferiblemente, un electrodo epicortical atraumático b) (sensor (3)), esto es, un electrodo que descansa en el cerebro está fijado pero no penetra en el tejido y de esta manera obtiene un electroencefalograma local de un área afectada de la corteza cerebral, p. ej. la corteza motora primaria.
- IV. En pacientes que sufren principalmente temblores, la actividad muscular también puede medirse con electrodos c) (sensor (3)), preferiblemente conectados teleméricamente a la unidad (4) de control en el área de los músculos afectados.

50 En principio, la actividad neuronal patológica también puede producirse en diferentes poblaciones de neuronas. Por esta razón, también se pueden utilizar varias señales medidas a través de electrodo (2) y/o sensores (3) para controlar la estimulación. Cada vez que se detecta una característica patológica de la actividad en al menos una de las poblaciones de neuronas, se desencadena un estímulo.

55 El electrodo (2) también puede manejar la función de sensor (3). Esto hace posible obtener la actividad de la población de neuronas en el punto de tratamiento del electrodo (2).

60 La señal de medición o las señales de medición se utiliza o se utilizan como señales de retroalimentación. Esto significa que la estimulación se produce dependiendo de la actividad detectada por la señal de medición. Cada vez que se produce y/o aumenta una característica patológica de la actividad neuronal (es decir, amplitud aumentada patológicamente o patrón de actividad pronunciado aumentado patológicamente) se aplica estimulación.

65 Según la invención, se aplica así estimulación cuando está presente actividad patológicamente sincronizada de las células nerviosas en el área objetivo (obtenida a través del electrodo (2)) (p. ej. en áreas del tálamo en la enfermedad de Parkinson) o en otra área o músculo relevante para la enfermedad (obtenida a través de sensores (3)). Esto se determina, por ejemplo, pasando las señales medidas a través del electrodo (2) y/o los sensores (3) por

un filtro de paso de banda en el intervalo de frecuencias que es característico de la actividad patológica. Tan pronto como una señal de medición pasada por el filtro de paso de banda supera un valor umbral, determinado como parte del procedimiento de calibración, se envía el siguiente pulso de control a través de la unidad (4) de control al transmisor óptico (5) que produce los estímulos generados a través del electrodo (2) a través de la guía de onda óptica (6) y el receptor óptico (7). El objetivo no es simplemente suprimir la activación de las neuronas como en la estimulación continua estándar. En vez de eso, solo se pretende eliminar la sincronización patológicamente aumentada de las células nerviosas según se requiera. Es decir, las poblaciones de células nerviosas en el área objetivo se desincronizan, permaneciendo activas todavía, es decir, formando potenciales de acción. De este modo, las células nerviosas afectadas van a acercarse a su estado fisiológico, es decir, activarse de forma no correlacionada, en lugar de que la actividad simplemente se suprima por completo. Con este propósito, se pueden utilizar varios métodos diferentes de desincronización que se basan en el principio de "restablecimiento estocástico de fases". En este proceso, se utiliza el hecho de que una población de neuronas sincronizadas puede ser desincronizada aplicando un estímulo eléctrico de la intensidad y duración correctas, siempre que el estímulo se aplique en un ángulo de fase vulnerable de la actividad rítmica patológica. Estos parámetros óptimos de estimulación (intensidad, duración y fase vulnerable) se determinan como parte del procedimiento de calibración, por ejemplo variando sistemáticamente estos parámetros y comparándolos con el resultado de la estimulación (p. ej. atenuación de la amplitud de la señal de retroalimentación pasada por el filtro de paso de banda). Si se utiliza el dispositivo 11-13 de telemetría, se puede acelerar la calibración utilizando las denominadas curvas de restablecimiento de fases. La estimulación con un solo tren de pulsos de alta frecuencia sólo es eficiente si el estímulo se aplica en, o lo suficientemente cerca de, la fase vulnerable de la actividad a estimular. Como alternativa, también se pueden utilizar formas complejas de estimulación. Estas se componen de un estímulo de restablecimiento (que controla, por ejemplo, reinicia, la dinámica de la población de neuronas a estimular) y un tren de pulsos de alta frecuencia de desincronización. Un estímulo de restablecimiento es, por ejemplo, un tren de pulsos de alta frecuencia corto. La ventaja de este método más complejo es que las formas complejas de estimulación producen desincronización independientemente del estado dinámico de la población de neuronas a estimular.

Si se utiliza un solo tren de pulsos de alta frecuencia corto, la unidad (4) de control debe calcular por adelantado el tiempo en que se produce la fase vulnerable mediante algoritmos estándar de predicción implementados por la electrónica (unidad (4) de control) para alcanzarla con la suficiente precisión cuando se exceda el valor umbral determinado por la calibración. En la aplicación de los estímulos complejos según la invención, la unidad (4) de control sólo necesita producir un nuevo estímulo complejo del mismo tipo cuando se exceda el valor umbral determinado por la calibración.

En el texto que sigue, se explicarán el funcionamiento del dispositivo según la invención y el método de tratamiento.

Según la invención, se puede utilizar al menos un componente del grupo de patrones de estímulos a) a d) de estímulos simples y/o complejos:

- a) Estimulación con un tren de pulsos de alta frecuencia corto.
- b) Estimulación con un tren de pulsos de alta frecuencia corto de restablecimiento seguido de un tren de pulsos de alta frecuencia corto de desincronización,
- c) Estimulación con una secuencia de baja frecuencia de restablecimiento de trenes de pulsos de alta frecuencia cortos seguida de un tren de pulsos de alta frecuencia de desincronización.
- d) Estimulación con un único pulso de restablecimiento seguido de un tren de pulsos de alta frecuencia corto de desincronización. En este contexto, el patrón de estímulo a) es un estímulo simple y los patrones de estímulo c) - d) son estímulos complejos.

Un tren de pulsos de alta frecuencia corto en el sentido de la invención se entiende que es una secuencia corta de alta frecuencia de estímulos eléctricos individuales.

Corta significa que esta secuencia consiste en al menos 2, preferiblemente 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 50 o hasta 100 estímulos individuales.

Todos los trenes de pulsos de alta frecuencia tienen preferiblemente el mismo número de estímulos individuales. Sin embargo, al menos dos trenes de pulsos de alta frecuencia también pueden consistir en un número diferente de estímulos individuales.

El número de estímulos individuales en los que consiste un tren de pulsos de alta frecuencia de restablecimiento se encuentra dentro del intervalo de 2, preferiblemente 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 50 o hasta 100 estímulos individuales.

El número de estímulos individuales en los que consiste un tren de pulsos de alta frecuencia de restablecimiento se encuentra preferiblemente dentro del intervalo de 4 a 20 estímulos individuales.

El número de estímulos individuales en los que consiste un tren de pulsos de alta frecuencia de desincronización se encuentra en el intervalo de 2, preferiblemente 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 50 o hasta

ES 2 710 343 T3

100 estímulos individuales. El número de estímulos individuales en los que consiste un tren de pulsos de alta frecuencia de desincronización se encuentra preferiblemente dentro del intervalo de 3 a 15 estímulos individuales.

5 En el sentido de la invención, alta frecuencia significa que la frecuencia está preferiblemente entre 50 y 250 Hz, preferiblemente entre 80 y 150 Hz y particularmente preferiblemente entre 100 y 140.

Todos los trenes de pulsos de alta frecuencia tienen preferiblemente la misma frecuencia. Sin embargo, al menos dos trenes de pulsos de alta frecuencia pueden también consistir en estímulos individuales de diferente frecuencia.

10 La duración de un tren de pulsos de alta frecuencia corto en el tiempo tiene un límite natural debido al hecho de que el tren de pulsos de alta frecuencia corto preferiblemente no debe exceder la longitud del período de la oscilación neuronal patológica para ser efectivo. En este sentido, los valores especificados no son restrictivos.

15 Se entiende que un estímulo eléctrico individual es un estímulo eléctrico con carga esencialmente neutra, conocido por el experto.

La neutralidad de carga en el sentido de la invención significa que la integral de la entrada de carga con respecto al tiempo es esencialmente cero.

20 La variación de la entrada de carga en el tiempo puede ser simétrica o asimétrica. Es decir, en el caso de estos pulsos individuales bifásicos, la parte catódica y anódica del pulso individual pueden ser simétricas o asimétricas. En el caso simétrico, la parte catódica y la parte anódica del pulso individual son idénticas, aparte del signo del flujo de corriente.

25 La amplitud de los trenes de pulsos de alta frecuencia puede ser de un orden de magnitud de 0 a 16 V. La amplitud de los trenes de pulsos de alta frecuencia es preferiblemente de 2 a 7 V. La resistencia habitual del electrodo y el tejido cerebral se encuentra, por ejemplo, en el intervalo de 800 a 1200 [Omega].

30 La amplitud es preferiblemente igual para todos los trenes de pulsos de alta frecuencia, pero también puede ser diferente para al menos dos trenes de pulsos de alta frecuencia.

35 Los trenes de pulsos de alta frecuencia de restablecimiento son preferiblemente más fuertes en comparación con los trenes de pulsos de alta frecuencia de desincronización. Esto significa que en el caso de los trenes de pulsos de alta frecuencia de restablecimiento, la amplitud y/o el número de los pulsos individuales es mayor que en el caso de un tren de pulsos de alta frecuencia de desincronización.

La amplitud de los estímulos individuales en los que consiste un tren de pulsos de alta frecuencia de restablecimiento se encuentra en el intervalo de 0 a 16 V, preferiblemente entre 3 y 7 V.

40 La amplitud de los estímulos individuales en los que consiste un tren de pulsos de alta frecuencia de desincronización se encuentra en el intervalo de 0 a 15 V, preferiblemente entre 2 y 6 V.

45 Un tren de pulsos de alta frecuencia puede consistir en estímulos individuales que preferiblemente tienen la misma amplitud y/o la misma duración. Sin embargo, al menos dos estímulos individuales pueden tener también la misma amplitud y/o la misma duración.

50 Un tren de pulsos de alta frecuencia también puede consistir en estímulos individuales de los que al menos dos estímulos individuales tienen una amplitud diferente y/o diferente duración. La duración y/o la amplitud de los estímulos individuales puede venir dada por reglas deterministas y/o estocásticas y/o combinaciones de las dos. Una combinación de reglas estocásticas y deterministas es una relación de función en la que términos deterministas y estocásticos se unen funcionalmente entre sí, p. ej. por adición o multiplicación. Por ejemplo, la amplitud del pulso individual $n^{\circ} j$ puede venir dada por $f(j)$, donde f es una función determinista y/o un proceso estocástico y/o una combinación de los dos.

55 Análogamente, en el texto que sigue, se entiende que una combinación de reglas deterministas y estocásticas es una relación de función en la que términos deterministas y estocásticos se unen funcionalmente entre sí, p. ej. por adición y/o multiplicación.

60 Una secuencia de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia cortos comprende preferiblemente de 2 a 30, en particular preferiblemente de 2 a 20 ó de 2 a 10 trenes de pulsos de alta frecuencia.

65 La secuencia de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia cortos consiste preferiblemente en una secuencia periódica de trenes de pulsos de alta frecuencia cortos, la frecuencia de los cuales corresponde esencialmente a la frecuencia patológica, por ejemplo, aprox. 5 Hz en el caso de la enfermedad de Parkinson.

Una secuencia de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia cortos consiste preferiblemente en los mismos trenes de pulsos de alta frecuencia. Los trenes de pulsos de alta frecuencia de una secuencia de baja frecuencia tal también pueden diferir con respecto a su patrón.

5 El patrón de un tren de pulsos de alta frecuencia comprende las siguientes características:

- A) el número de pulsos únicos,
- B) las duraciones de los pulsos únicos individuales,
- C) los intervalos entre los pulsos únicos individuales,
- 10 D) Las amplitudes de los pulsos únicos individuales.

Dentro de una secuencia de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia cortos de restablecimiento, el patrón se puede variar de manera determinista y/o estocástica y/o determinista/estocástica combinadas de tren de pulsos de alta frecuencia a tren de pulsos de alta frecuencia. En particular, se puede variar la frecuencia en el tren de pulsos de alta frecuencia individual dentro de una secuencia de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia cortos.

En el caso de una aplicación múltiple de un estímulo simple y/o de un estímulo complejo, el patrón de los trenes de pulsos de alta frecuencia respectivos preferiblemente no varía.

Sin embargo, en el caso de una aplicación múltiple de un estímulo simple o de un estímulo complejo, el patrón de un tren de pulsos de alta frecuencia también se puede variar de aplicación a aplicación. Por ejemplo, en el caso de un tren de pulsos de alta frecuencia, el número de estímulos individuales y/o sus amplitudes y/o sus duraciones y/o sus intervalos pueden variarse de forma determinista y/o estocástica y/o determinista/estocástica combinadas de aplicación a aplicación en un estímulo simple y/o complejo.

En el caso de una aplicación múltiple de un tren de pulsos de alta frecuencia corto de desincronización, se puede variar así su patrón de manera determinista y/o estocástica y/o determinista/estocástica combinadas de aplicación a aplicación. En particular, la frecuencia del tren de pulsos de alta frecuencia de desincronización se puede variar aquí de una aplicación a otra.

De manera similar, en el caso de una aplicación múltiple de un tren de pulsos de alta frecuencia corto de restablecimiento, su patrón se puede variar de forma determinista y/o estocástica y/o determinista/estocástica combinadas de aplicación a aplicación. En particular, la frecuencia del tren de pulsos de alta frecuencia de desincronización se puede variar aquí de una aplicación a otra.

Si se utiliza un tren de pulsos de alta frecuencia corto para la desincronización como se describe en a) a d), su intensidad, p. ej. en el sentido de la entrada de carga que se produce por unidad de tiempo, es preferiblemente más baja o menor que la intensidad de un tren de pulsos de alta frecuencia corto que se utilice para el restablecimiento.

En el caso de una aplicación controlada por demandas múltiples, el dispositivo según la invención puede seleccionar entre las formas de estímulo descritas en a) a d) de acuerdo con reglas estocásticas y/o deterministas y/o estocásticas/deterministas combinadas.

En una realización preferida, el dispositivo está equipado con medios para la transmisión sin cables de datos tales como, por ejemplo, las señales de medición y las señales de control de estimulación, para que pueda tener lugar la transmisión de datos desde el paciente a un receptor externo, por ejemplo con el propósito de monitorizar y optimizar la terapia. De esta manera, es posible detectar pronto si los parámetros de estimulación utilizados ya no son óptimos. Además, una transmisión sin cables de los datos hace posible acceder a una base de datos de referencia y reaccionar pronto a los cambios típicos en la capacidad de estimulación del tejido objetivo.

Según la invención, se proporciona un componente electrónico que detecta la existencia y la desaparición de una característica patológica de la señal eléctrica que se mide a través del sensor (3, 2) y, cuando se produce la característica patológica, suministra al menos una secuencia de pulsos del grupo según el patrón a) a d) al electrodo (2) y apaga el patrón de estímulo cuando desaparece la característica patológica. En una realización preferida, comprende un procesamiento de datos univariantes y/o además un procesamiento de datos multivariantes y/o bivariantes.

El componente electrónico está construido preferiblemente de tal manera que al menos uno de los procesamientos de datos univariantes, bivariantes y multivariantes opera con métodos de física estadística, en donde el método de física estadística puede venir del área del restablecimiento estocástico de fases.

El dispositivo según la invención y el componente electrónico según la invención se pueden utilizar en medicina, preferiblemente en neurología y psiquiatría.

ES 2 710 343 T3

Por ejemplo, pueden tratarse las siguientes enfermedades: enfermedad de Parkinson, síndrome de Parkinson, epilepsia, distonía, enfermedades compulsivas, Alzheimer, depresión, temblor esencial, temblor en el caso de esclerosis múltiple, temblor como consecuencia de un derrame u otro daño tumoral en los tejidos.

5 Con este propósito, se pueden estimular las siguientes regiones cerebrales: En el caso de:

Enfermedad de Parkinson: núcleo subtalámico, tálamo, globo pálido, núcleo ventral intermedio del tálamo.

Síndrome de Parkinson: núcleo subtalámico, tálamo, globo pálido, núcleo ventral intermedio del tálamo.

10 Epilepsia: centros focales, hipocampo, núcleo subtalámico, cerebelo, regiones del núcleo talámico, núcleo caudado.

Distonía: globo pálido.

Enfermedades compulsivas: núcleo accumbens, cápsula interna.

Temblor esencial: tálamo, núcleo ventral intermedio del tálamo.

15 Alzheimer: hipocampo.

Depresión: hipocampo, globo pálido.

Temblor en el caso de esclerosis múltiple: núcleo ventral intermedio del tálamo.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para tratar pacientes, que comprende medios para estimular regiones cerebrales, comprendiendo el dispositivo los siguientes componentes:

- 5 - al menos un electrodo (2) para estimular una región cerebral que tiene una actividad neuronal sincrónica anormal,
- al menos un sensor (3, 2) para medir una señal eléctrica, y
- 10 - un medio (4) de control que detecta la existencia de una característica patológica de la señal eléctrica medida por el sensor (3, 2) y que emite una secuencia de estímulos al electrodo (2) al producirse la característica patológica,

caracterizado por que

- 15 - la secuencia de estímulos comprende una secuencia de baja frecuencia de trenes de pulsos de alta frecuencia cortos de restablecimiento seguida de un tren de pulsos de alta frecuencia corto de desincronización, en donde los trenes de pulsos de alta frecuencia de restablecimiento sucesivos no se superponen nunca entre sí y los trenes de pulsos de alta frecuencia de restablecimiento tienen cada uno una amplitud mayor que el tren de pulsos de alta frecuencia de desincronización.

20 2. El dispositivo según la reivindicación 1, en donde los trenes de pulsos de alta frecuencia de restablecimiento tienen cada uno una amplitud entre 3 y 7 V y el tren de pulsos de alta frecuencia de desincronización tiene una amplitud entre 2 y 6 V.

25 3. El dispositivo según la reivindicación 1, en donde los trenes de pulsos de alta frecuencia de restablecimiento tienen cada uno un número mayor de pulsos individuales que el tren de pulsos de alta frecuencia de desincronización.

30 4. El dispositivo según la reivindicación 3, en donde los trenes de pulsos de alta frecuencia de restablecimiento consisten cada uno en 4 a 20 pulsos individuales y el tren de pulsos de alta frecuencia de desincronización consiste en 3 a 15 pulsos individuales.

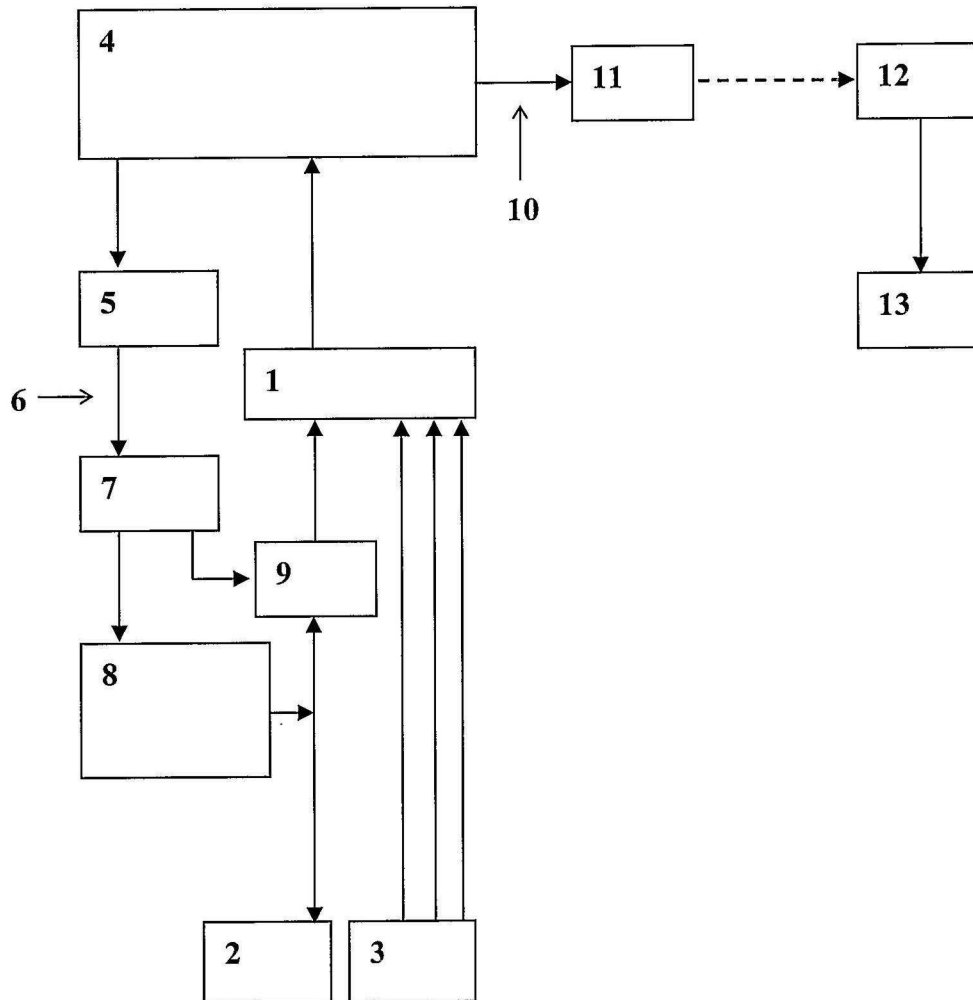


Figura 1

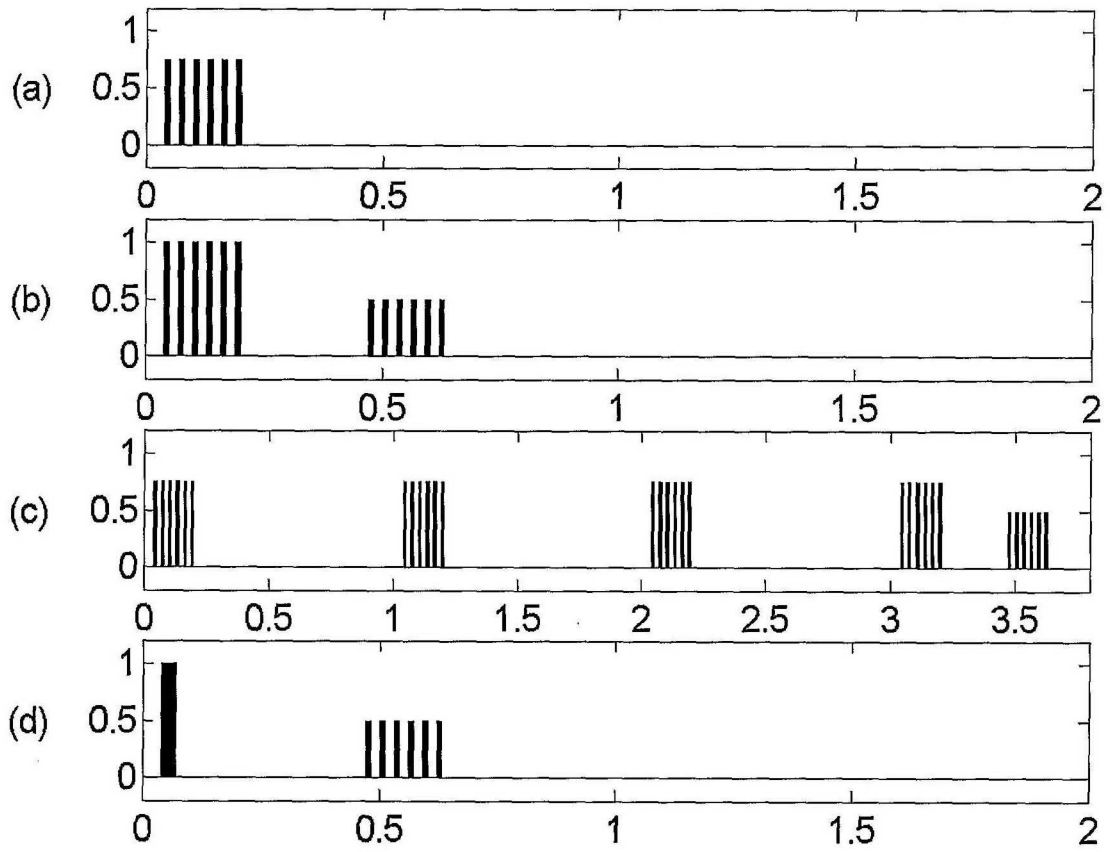


Figura 2