

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 722 448**

51 Int. Cl.:

**A61N 1/36** (2006.01)

**A61N 1/05** (2006.01)

**A61N 1/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.11.2015 PCT/EP2015/077797**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.06.2016 WO16083516**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2015 E 15800873 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 3183032**

54 Título: **Dispositivo para la neuroestimulación invasiva efectiva mediante secuencias de estímulos variables**

30 Prioridad:

**27.11.2014 DE 102014117429**

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

**12.08.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TASS, PETER ALEXANDER y  
ZEITLER, MAGTELD**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 722 448 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Dispositivo para la neuroestimulación invasiva efectiva mediante secuencias de estímulos variables

La invención se refiere a un dispositivo para la neuroestimulación invasiva efectiva mediante secuencias de estímulos variables.

5 En pacientes con enfermedades neurológicas o psiquiátricas, por ejemplo enfermedad de Parkinson, temblor idiopático, epilepsia, trastornos funcionales tras un ictus, distonía o trastornos obsesivos compulsivos, los tejidos neuronales en zonas circunscritas del cerebro, por ejemplo del tálamo y de los núcleos basales están enfermos, por ejemplo están activos con una sincronía exagerada. En este caso un gran número de neuronas configura potenciales de acción en sincronía, es decir, las neuronas afectadas se activan con sincronía excesiva. En cambio  
10 en personas sanas las neuronas en estas zonas del cerebro se activan de manera cualitativamente diferente, por ejemplo de una manera no correlativa.

En la enfermedad de Parkinson la actividad con sincronía patológica modifica la actividad neuronal en otras zonas del cerebro, por ejemplo en áreas corticales de la corteza cerebral como la corteza motora primaria. A este respecto la actividad patológicamente sincrónica en la zona del tálamo y de los núcleos basales por ejemplo impone su ritmo  
15 a las áreas corticales de la corteza cerebral, de modo que finalmente los músculos controlados por estas áreas corticales muestran una actividad patológica, por ejemplo una vibración rítmica (temblor).

Para un tratamiento de pacientes de Parkinson que no pueden ser tratados con medicamentos de modo suficiente se usa la estimulación cerebral profunda. En este sentido se implantan electrodos profundos en zonas especiales del cerebro, por ejemplo en el núcleo subtalámico. Para aliviar los síntomas a través de los electrodos profundos se lleva  
20 a cabo una estimulación eléctrica. En la estimulación de alta frecuencia estándar para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se lleva a cabo una denominada estipulación continua de alta frecuencia a frecuencias por encima de 100 Hz. Este tipo de tratamiento no tiene efectos terapéuticos duraderos (compárese P. Temperli, J. Ghika, J.-G. Villemure, P. Burkhard, J. Bogousslavsky, and F. Vingerhoets: How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? *Neurology* 60, 78 (2003)). La estimulación con reinicio coordinado (CR-  
25 Coordinated Reset) necesita poca corriente estimulante, que además, puede tener efectos terapéuticos duraderos (P. A. Tass, L. Qin, C. Hauptmann, S. Doveros, E. Bezdard, T. Boraud, W. G. Meissner: Coordinated reset neuromodulation has sustained after-effects in parkinsonian monkeys. *Annals of Neurology* 72, 816-820 (2012); I. Adamchic, C. Hauptmann, U. B. Barnikol, N. Pawelczyk, O.V. Popovych, T. Barnikol, A. Silchenko, J. Volkmann, G. Deuschl, W. Meissner, M. Maarouf, V. Sturm, H.-J. Freund, P. A. Tass: Coordinated Reset Has Lasting Aftereffects in  
30 Patients with Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 29, 1679 (2014)).

En otras enfermedades, por ejemplo en epilepsias que no pueden tratarse de manera suficiente con medicamentos, además, de electrodos profundos también se implantan otros electrodos, por ejemplo electrodos epicorticales o epidurales. En enfermedades adicionales, por ejemplo en síndromes de dolores crónicos, es habitual estimular la médula espinal no solo mediante electrodos profundos en el cerebro, sino también mediante por ejemplo electrodos  
35 epidurales. A diferencia de la estimulación CR la mayoría de los demás tipos de estimulación no tienen efectos terapéuticos duraderos.

Pueden conseguirse efectos terapéuticos también mediante estimulación directa del tejido cerebral o médula espinal con luz, por ejemplo a través de conductores de luz implantados. En este sentido pueden aplicarse también diferentes modelos de estimulación espaciotemporales, como por ejemplo la estimulación CR.

40 Aunque la estimulación cerebral profunda mediante estimulación CR invasiva permite efectos terapéuticos duraderos, este planteamiento tiene limitaciones relevantes:

(a) normalmente para la reducción de la entrada de corriente se estimula de manera intermitente, es decir, mediante múltiples periodos de estimulación. La estimulación intermitente puede reducir la tasa de efectos secundarios y limitar el consumo de corriente total. Dado que un consumo de corriente notablemente reducido  
45 permite el uso de una batería notablemente más pequeña o de un acumulador correspondiente, de esta manera puede permitirse el empleo de implantes especialmente pequeños, cuidadosos (con respecto a traumas quirúrgicos y riesgo de infecciones). El efecto de la estimulación CR anterior oscila de periodo de estimulación periodo de estimulación con demasiada intensidad, es decir, hay demasiados periodos de estimulación con efecto marcado de manera insuficiente. En otras palabras, el efecto de estimulación depende en una medida relevante de las condiciones iniciales del organismo o del sistema nervioso, en las que se inicia la estimulación. Si, por ejemplo, en un periodo de estimulación se consigue un efecto muy bueno, de este modo este en un periodo de estimulación posterior es más bien insuficiente. Para compensar los periodos de estimulación menos efectivos es necesario un número mayor de periodos de estimulación, con el fin de establecer un buen efecto terapéutico.

55 (b) En la forma anterior de la estimulación CR el éxito de estimulación depende en demasía de la intensidad de estímulo. Diferentes factores pueden modificar la intensidad de estímulo de manera relevante. por ejemplo, la intensidad de estímulo efectiva, que llega realmente a la población diana neuronal, puede bajar mediante una cicatrización alrededor de electrodos profundos implantados.

(c) La intensidad de estímulo puede verse de manera muy general en relación con los parámetros característicos del sistema que va a estimularse, es decir del cuerpo o del sistema nervioso. Dado que estos parámetros (por ejemplo determinadas concentraciones de iones, volúmenes de líquido, concentraciones de hormonas etc.) oscilan y por ejemplo están sometidos a oscilaciones marcadas de las horas del día, o debería reajustarse de manera correspondiente una intensidad de estímulo óptima, o debería aplicarse un procedimiento de estimulación, cuyos efectos de estimulación sean lo más independientes posible de estas oscilaciones.

A modo de resumen el efector de la estimulación CR aplicada hasta ahora no es lo suficientemente robusto frente a oscilaciones de la intensidad de estímulo así como frente a parámetros característicos del organismo o sistema nervioso que va a estimularse (al comienzo de la estimulación así como en el trascurso de la estimulación) y en particular el efecto de la estimulación CR oscila de periodo de estimulación a periodo de estimulación con demasiada intensidad, es decir, hay demasiados periodos de estimulación con efecto reducido.

En los documentos DE 10 2010 016 461 A1 y US 2006 / 0 069 415 A1 se describen dispositivos convencionales para la neuroestimulación invasiva.

La invención se basa en el objetivo de presentar un dispositivo, que permita conseguir a lo largo de un intervalo de intensidad amplio efectos terapéuticos mejorados y en particular duraderos.

La formulación de objetivos en la que se basa la invención se resuelve mediante las características de las reivindicaciones independientes. En las reivindicaciones dependientes se indican perfeccionamiento y diseños ventajosos de la invención.

La invención se explica con más detalle a continuación a modo de ejemplo con referencia a los dibujos. En estos muestran:

- la Figura 1 una representación esquemática de un dispositivo para reprimir una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica y en particular para la desincronización de neuronas con una actividad oscilatoria y patológicamente sincrónica y de acuerdo con un primer diseño;
- figura 2A una representación esquemática de una estimulación CR con secuencia de estímulos que varían rápidamente;
- figura 2B una representación esquemática de una estimulación CR con secuencia de estímulos que varían lentamente;
- la Figura 3 una representación esquemática de un dispositivo para reprimir una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica y en particular para la desincronización de neuronas con una actividad oscilatoria y patológicamente sincrónica y de acuerdo con un segundo diseño;
- la Figura 4 una representación esquemática de un dispositivo para la estimulación eléctrica de neuronas con una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica; y
- figuras 5 a 7 Diagramas con resultados de estimulación para estimulaciones CR que varían lentamente y rápidamente.

En la figura 1 se representa esquemáticamente un dispositivo 1 para la estimulación de neuronas con una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica. El dispositivo 1 se compone de una unidad de control 10 y una unidad de estimulación 11, que presenta una pluralidad de elementos de estimulación. En la figura 1 están representados cuatro elementos de estimulación 12, 13, 14 y 15. Sin embargo, la unidad de estimulación 11 puede presentar naturalmente también otro número de elementos de estimulación. En el caso de la estimulación eléctrica, en el caso de los elementos de estimulación 12 a 15 puede tratarse por ejemplo de superficies de contacto de estimulación de uno o varios electrodos para la aplicación de estímulos eléctricos. En el caso de que se estimule ópticamente, pueden usarse por ejemplo conductores de luz como elementos de estimulación 12 a 15, para estimular el tejido neuronal en los puntos deseados con estímulos de luz.

Durante el funcionamiento del dispositivo 1 la unidad de control 10 lleva a cabo un control de la unidad de estimulación 11. Para ello la unidad de control 10 genera señales de control 21, que se reciben mediante la unidad de estimulación 11.

La unidad de estimulación 11 se implanta mediante operación en el cuerpo del paciente y genera mediante las señales de control 21 estímulos 22, en particular estímulos eléctricos y/u ópticos 22, que se administran al cerebro y/o médula espinal 30 del paciente. Los estímulos 22 están diseñados para suprimir en una administración al paciente la actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica y en particular desincronizar las neuronas con la actividad oscilatoria y patológicamente sincrónica.

La unidad de control 10 puede ser una unidad no invasiva, es decir, durante el funcionamiento del dispositivo 1 se encuentra fuera del cuerpo del paciente y no se implanta mediante operación en el cuerpo del paciente.

El dispositivo 1 y el dispositivo 2 descrito más adelante, con relación a la figura 3 pueden usarse en particular para el tratamiento de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, por ejemplo enfermedad de Parkinson, temblor idiopático, temblor a consecuencia de esclerosis múltiple así como otros temblores patológicos, distonía, epilepsia, depresión, trastornos motores, cerebelopatías, trastornos obsesivos compulsivos, enfermedades de demencia, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Tourette, autismo, trastornos funcionales tras un ictus, espasticidad, acúfenos, trastornos del sueño, esquizofrenia, síndrome del colon irritable, enfermedades relacionadas con las adicciones, trastorno fronterizo de la personalidad, síndrome de déficit de atención, síndrome de hiperactividad y déficit de atención, adicción al juego, neurosis, bulimia nerviosa, anorexia, trastornos del apetito, síndrome de desgaste profesional, fibromialgia, migraña, cefalea en racimo, dolor de cabeza común, neuralgia, ataxia, trastornos relacionados con tics o hipertonia, así como otras enfermedades, que se caracterizan por una sincronización neuronal patológicamente elevada.

Las enfermedades mencionadas anteriormente pueden estar provocadas por una interferencia de la comunicación bioeléctrica de los tejidos neuronales, que están agrupados en circuitos de conmutación específicos. En este sentido una población de neuronas genera constantemente actividad neuronal patológica y posiblemente una conectividad patológica asociada a esto (estructura de red). A este respecto un gran número de neuronas configura potenciales de acción en sincronía, es decir, las neuronas afectadas se activan con sincronía excesiva. A esto se añade que la población de neuronas enferma presenta una actividad neuronal oscilatoria, es decir, las neuronas se activan rítmicamente. En el caso de enfermedades neurológicas o psiquiátricas la frecuencia media de la actividad rítmica patológica de los grupos de neuronas afectados se sitúa aproximadamente en el intervalo de 1 a 30 Hz, puede situarse sin embargo también fuera de este intervalo. En cambio, en el caso de personas sanas las neuronas se activan cualitativamente de otra forma, por ejemplo de una manera no correlativa.

En la figura 1 se representa el dispositivo 1 durante una estimulación CR. En el cerebro y/o médula espinal 30 del paciente al menos una población de neuronas 31 presenta una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica como ya se ha descrito anteriormente. La unidad de estimulación 11 estimula la población de neuronas 31 patológicamente activa en el cerebro y/o médula espinal 30 con los estímulos 22 eléctricos y/u ópticos o bien directamente o sin embargo los estímulos 22 se transfieren a través del sistema nervioso a la población de neuronas 31 patológicamente activa. Los estímulos 22 están diseñados de modo que la estimulación desfasada en el tiempo (o con desplazamiento de fase) con al menos dos elementos de estimulación provoca una desincronización de la actividad patológicamente sincrónica de la población de neuronas 31. Una bajada de la tasa de coincidencia de las neuronas provocada por la estimulación puede llevar a una bajada de los pesos sinápticos y por consiguiente a un olvido de la tendencia a la producción de actividad patológicamente sincrónica.

Los estímulos 22 administrados en la estimulación CR provocan en la población de neuronas 30 una reinicialización, un denominado *reset*, de la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas. Mediante la reinicialización, la fase de las neuronas estimuladas dependiendo del valor de fase actual se pone a un valor de fase determinado o casi, por ejemplo  $0^\circ$ , (en la práctica no es posible, ajustar un valor de fase exactamente, sin embargo esto tampoco es necesario para una estimulación CR). Por consiguiente la fase de la actividad neuronal de la población de neuronas 31 patológica se controla mediante una estimulación encauzada. Da do que la población de neuronas 31 patológica se estimula a través de los elementos de estimulación 12 a 15 en puntos diferentes, las fases respectivas de la actividad neuronal de las subpoblaciones 32 a 35 representadas en la figura 1 de la población de neuronas 31 patológica pueden reiniciarse en diferentes momentos, al aplicarse los estímulos 22 de los elementos de estimulación 12 a 15 desfasados en el tiempo (con desplazamiento de fase). Como resultado por ello la población de neuronas 31 patológica, cuyas neuronas se activaron previamente de manera sincrónica y con las misma frecuencia y fase, se divide en varias subpoblaciones con diferentes fases. Por ejemplo, el elemento de estimulación 12 la subpoblación 32, el elemento de estimulación 13 estimula la subpoblación 33, el elemento de estimulación 14 estimula la subpoblación 34 y el elemento de estimulación 15 estimula la subpoblación 35. Dentro de cada una de las subpoblaciones 32 a 35 las neuronas tras la reinicialización de la fase siguen siendo sincrónicas y siguen activándose con la misma frecuencia patológica, pero cada una de las subpoblaciones 32 a 35 presenta con respecto a su actividad neuronal la fase, que le fue impuesta mediante el estímulo 22 generado por el elemento de estimulación 12 a 15 respectivo. Esto significa que las actividades neuronales de las subpoblaciones 32 a 35 individuales tras la reinicialización de sus fases tienen un curso aproximadamente sinusoidal tras la reinicialización de sus fases con la misma frecuencia patológica, pero fases diferentes.

Tal como se ha descrito anteriormente los elementos de estimulación 12 a 15 estimulan con los estímulos 22 subpoblaciones diferentes. Sin embargo, no tiene que tratarse a este respecto necesariamente de subpoblaciones disyuntas, es decir, completamente separadas unas de otras. Las subpoblaciones estimuladas por los elementos de estimulación 12 a 15 pueden solaparse también unas con otras.

El estado generado mediante la estimulación condicionado por la interacción patológica entre las neuronas con al menos dos subpoblaciones es inestable, y toda la población de neuronas 31 se aproxima a un estado de desincronización completa, en el que las neuronas se activan sin correlación. El estado deseado, es decir, la desincronización completa, por consiguiente tras la aplicación desplazada en el tiempo (o con desplazamiento de fase) de los estímulos 22 de reinicialización de fase no se presenta inmediatamente, sino que se ajusta por regla general dentro de pocos periodos o incluso en menos de un periodo de la frecuencia patológica.

Una teoría para la explicación del éxito de estimulación se basa en que primero la desincronización deseada en

último lugar se hace posible mediante la interacción aumentada patológicamente entre las neuronas. En este sentido se aprovecha un procedimiento de organización propia, que es responsable de la sincronización patológica. El mismo provoca que a una división de una población global 31 en subpoblaciones 32 a 35 con diferentes fases le sigue una desincronización. A diferencia de esto sin interacción aumentada patológicamente no se realizaría ninguna desincronización.

Además, mediante la estimulación CR puede alcanzarse una nueva organización de la conectividad de las redes neuronales perturbada, de modo que pueden provocarse efectos terapéuticos duraderos. La reconstrucción sináptica es de gran importancia para el tratamiento eficaz de enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

La figura 2A muestra una estimulación CR, en la que los cuatro elementos de estimulación 12 a 15 generan repetitivamente secuencias de estímulos 22. En la figura 2A están trazados estímulos 22 generados por los elementos de estimulación 12 a 15 contra el tiempo  $t$ . Las secuencias se generan en un esquema temporal predeterminado, que se compone de ciclos consecutivos. Los ciclos individuales están delimitados en la figura 2A están delimitados unos de otros mediante líneas discontinuas. Cada ciclo presenta la longitud  $T_{estim}$ . En cada ciclo, en el que se realiza una estimulación, los elementos de estimulación 12 a 15 generan en conjunto exactamente una secuencia de estímulos 22 y cada elemento de estimulación 12 a 15 genera exactamente un estímulo 22, es decir, cada secuencia en el ejemplo presente se compone de una sucesión de cuatro estímulos 22 desplazados en el tiempo, que en particular se generan por elementos de estimulación 12 a 15 diferentes en cada caso, pudiendo referirse el desfase de tiempo en particular a los momentos iniciales de los estímulos 22. Al comienzo de cada ciclo en el presente ejemplo el orden, en el cual los elementos de estimulación 12 a 15 generan los estímulos 22, varía. Un relleno distinto de las barras mostradas en la figura 2A, que simbolizan los estímulos 22, indica una variación del orden. Por ejemplo los elementos de estimulación 12 a 15 en el primer ciclo mostrado en la figura 2A generan los estímulos 22 en el orden 15-12-14-13. En el segundo ciclo el orden es 15-13-14-12 y en el tercer ciclo el orden es 12-15-14-13.

Además, en la forma de estimulación a modo de ejemplo mostrada en la figura 2A se aplican estímulos 22 siempre en tres ciclos consecutivos y después se realiza una pausa durante dos ciclos, en la que no se generan estímulos 22. Este patrón se repite periódicamente.

La figura 2B muestra un perfeccionamiento de la estimulación CR de la figura 2A. La diferencia esencial para la estimulación según la figura 2A consiste en que en la estimulación CR representada en la figura 2B las secuencias varían solo lentamente. En particular está previsto que el orden, en el que los elementos de estimulación 12 a 15 dentro de una secuencia generan los estímulos 22, para al menos 20 secuencias generadas consecutivamente se mantiene constante y varía solo después. Una estimulación CR con secuencias que varían lentamente de tal modo es considerablemente superior con respecto a la estimulación CR mostrada en la figura 2A, Dado que su efecto de estimulación (i) deseado, es decir, terapéutico está marcado más intensamente, varía notablemente menos (ii) de periodo de estimulación a periodo de estimulación y (iii) es notablemente más robusto frente a oscilaciones de la intensidad de estímulo, frente a oscilaciones de parámetros característicos del cuerpo o del sistema nervioso, así como en particular frente a variaciones de los valores iniciales.

En general se sabe que en el aprendizaje la repetición del contenido que va a aprenderse juega un papel importante. La invención usa el contexto sorprendente de que también en el olvido la repetición es sumamente importante. Es decir, para olvidar conexiones de red sinápticas sincrónicas patológicas y con ello la actividad neuronal sincrónica patológica y con ello la actividad neuronal sincrónica patológica de una manera considerablemente mejorada, las secuencias de la estimulación CR deberían variar solo lentamente, de modo que cada secuencia individual se repite con una frecuencia suficiente.

Tal como se describió anteriormente puede estar previsto que las secuencias para al menos 20 secuencias generadas sucesivamente permanezcan invariables y solo después varíen. Además, es concebible aumentar la repetición de la misma secuencia y mantener constante el orden, en el cual los elementos de estimulación 12 a 15 por cada ciclo generan los estímulos 22, para al menos 25 o al menos 30 secuencias generadas sucesivamente. En este punto ha de indicarse que en la figura 2B por motivos de claridad las secuencias ya varían después de menos de 20 secuencias. Sin embargo, esto ha de entenderse únicamente como una representación simplificada de una variación de secuencia lenta en comparación con la figura 2A.

De acuerdo con un diseño en la estimulación CR mostrada en la figura 2B solo varía el orden, en el que los elementos de estimulación 12 a 15 generan los estímulos 22 por cada secuencia. Todos los demás parámetros de estimulación pueden mantenerse constante durante la estimulación CR.

La variación de las secuencias puede realizarse por ejemplo de modo estocástico o determinístico o una mezcla de modo estocástico-determinístico.

Al igual que en la figura 2A también en la estimulación CR según la figura 2B pueden estar previstos ciclos, en los que se realiza pausas de estimulación. De este modo durante  $n$  ciclos consecutivos pueden generarse estímulos 22 y durante los  $m$  ciclos siguientes no puede generarse estímulos 22, que están diseñados para suprimir la actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica, siendo  $n$  y  $m$  números enteros no negativos. Sin embargo es

concebible que otros estímulos, que no están diseñados para suprimir la actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica, se apliquen durante las pausas de estimulación en particular con la unidad de estimulación 11. Además,, puede estar previsto que la unidad de estimulación 11 durante las pausas de estimulación no genere ningún tipo de estímulos. El patrón de  $n$  ciclos con estimulación y  $m$  ciclos sin estimulación puede continuarse periódicamente.

Siempre y cuando esté previsto variar las secuencias según un número  $i$  predeterminado de secuencias ( $i \geq 20$ ), de acuerdo con un diseño los ciclos sin estimulación no se cuentan, es decir, en este diseño tiene lugar una variación del orden, en el que los elementos de estimulación 12 a 15 generan los estímulos 22, solo cuando realmente se aplicó en  $i$  ciclos en cada caso una secuencia de estímulos 22. El número  $i$ , según el cual varía en cada caso la secuencia, puede determinarse por ejemplo de acuerdo con una mezcla de reglas estocásticas y determinísticas.

Además, la variación de las secuencias puede realizarse con un ritmo constante, es decir, una variación por ejemplo siempre tiene lugar tras según  $i$  ciclos.

Cada uno de los cuatro elementos de estimulación 12 a 15 estimula una de las subpoblaciones 32 a 34 respectivas representadas en la figura 1 de la población de neuronas 31 patológicas. Durante los al menos 20 ciclos, en los que las secuencias son constantes, mediante cada uno de los elementos de estimulación 12 a 15 el estímulo 22 se aplica periódicamente con el periodo  $T_{estim}$ . Los estímulos 22 provocan una reinicialización de fase de la actividad neuronal de la subpoblación estimulada en cada caso. Además, el retardo en el tiempo entre estímulos 22 consecutivos directamente en el tiempo dentro de una secuencia, generados por diferentes elementos de estimulación asciende a  $T_{estim}/4$ , dado que en el ejemplo de realización presente se usan cuatro elementos de estimulación 12 a 15 para la estimulación CR. Para el caso general de  $P$  elementos de estimulación empleados para la estimulación el retardo temporal ente estímulos 22 consecutivos directamente en el tiempo dentro de una secuencia, generados por diferentes elementos de estimulación ascendería a  $T_{estim}/P$  (puede desviarse también de este valor en por ejemplo hasta  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$  o  $\pm 20\%$ ). El retardo temporal  $T_{estim}/P$  puede referirse a los momentos de inicio de los estímulos 22. Los estímulos 22 generados por diferentes elementos de estimulación pueden ser idénticos excepto en diferentes momentos de inicio.

El periodo  $T_{estim}$ , que indica por un lado la duración de un ciclo y por otro lado el periodo, con el que se repiten secuencias constantes así como los estímulos 22 generados por un elemento de estimulación 12 a 15 respectivo, puede situarse cerca en el caso de un periodo promedio de la oscilación patológica de la población de neuronas 31 con la actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica o desviarse hasta  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$  o  $\pm 20\%$  del periodo promedio. normalmente la frecuencia  $f_{estim} = 1/T_{estim}$  se sitúa en el intervalo de 1 a 30 Hz. El periodo de la oscilación patológica de la población de neuronas 31 que va a estimularse puede medirse, por ejemplo mediante EEG. Sin embargo también es posible emplear para el periodo de la oscilación patológica valores tomados de la bibliografía o de la experiencia, que se refieren a la enfermedad respectiva, que va a tratarse.

Los estímulos 22 de reinicialización de fase pueden ser por ejemplo estímulos individuales o también estímulos compuestos. Por ejemplo cada estímulo 22 puede componerse de un tren de impulsos con 1 a 100, en particular 2 a 10 impulsos individuales. Dentro de un tren de impulsos los impulsos individuales se repiten sin interrupción con una frecuencia en la zona de 50 a 500 Hz, en particular en la zona de 100 a 150 Hz.

La unidad de estimulación 11 puede incluir fundamentalmente un número discrecional  $L$  de elementos de estimulación ( $L \geq 2$ ), aunque en el caso de una estimulación no tienen que emplearse forzosamente todos los  $L$  elementos de estimulación, por ejemplo también solo una selección de  $P$  de los  $L$  elementos de estimulación puede generar los estímulos 22 ( $2 \leq P \leq L$ ). En los  $P$  elementos de estimulación se producen  $P!$  posibles secuencias diferentes, generando en el caso de cada una de estas secuencias cada uno de los  $P$  elementos de estimulación exactamente un estímulo 22. Es concebible, recurrir a todas las secuencias  $P!$  posibles para la estimulación o seleccionar también de la cantidad de las posibles  $P!$  secuencias una cantidad inferior para la estimulación. Esta cantidad inferior puede variar también en el tiempo de acuerdo con reglas estocásticas o determinísticas o una mezcla de reglas estocásticas u determinísticas. La sucesión de las secuencias puede ser aleatoria o establecerse antes del comienzo o también durante la estimulación.

El dispositivo 1 representado en la figura 1 para la estimulación de neuronas con una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica lleva a cabo una denominada estimulación de "bucle abierto", es decir, una estimulación sin sensores, que se emplean para la reacción y/o control de la estimulación.

La figura 3 muestra esquemáticamente un dispositivo 2 para la estimulación de neuronas con una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica, con el que puede llevarse a cabo una estimulación de bucle cerrado ("*closed loop*"). El dispositivo 2 es un perfeccionamiento del dispositivo 1 mostrado en la figura 1 e incluye al igual que el dispositivo 1 una unidad de control 10 y una unidad de estimulación 11 implantable, que presentan las mismas funciones que las unidades de control y de estimulación 10, 11 descritas anteriormente del dispositivo 1.

Además, el dispositivo 2 comprende una unidad de medición 16. El efecto de estimulación conseguido mediante los estímulos 22 se vigila con ayuda de la unidad de medición 16. La unidad de medición 16 registra una o varias señales de medición 23 medidas en el paciente, transforma estas dado el caso en señales eléctricas 24 y las

5 alimenta a la unidad de control 10. En particular mediante la unidad de medición 16 la actividad neuronal puede medirse en la zona diana estimulada o una zona conectada con la zona diana, estando correlacionada de manera suficientemente estrecha la actividad neuronal de esta zona con la actividad neuronal de la zona diana. Mediante la unidad de medición 16 puede medirse también una actividad no neuronal, por ejemplo actividad muscular o la activación del sistema nervioso autónomo, siempre y cuando estos estén correlacionados de manera suficientemente estrecha con la actividad neuronal de la zona diana.

La unidad de medición 16 incluye uno o varios sensores, que permiten en particular comprobar una disminución o aumento de la amplitud de la actividad oscilatoria patológica.

10 Como sensores pueden usarse sensores no invasivos, por ejemplo electrodos de electroencefalografía (EEG) o electromiografía (EM) usados de manera crónica o intermitente o sensores de magnetoencefalografía (MEG). La actividad neuronal puede determinarse también mediante detección de patrones de movimiento característicos como temblor, aquinesia o ataques epilépticos con ayuda de un acelerómetro o giroscopio o indirectamente mediante medición de la activación del sistema nervioso autónomo mediante medición del nivel de conductancia de la piel. Pueden aplicarse también valores de estado de salud, que se introducen por el paciente en aparatos portátiles, por ejemplo teléfonos inteligentes, para el control del éxito de estimulación.

15 Como alternativa los sensores pueden estar implantados en el cuerpo del paciente. Como sensores invasivos pueden servir por ejemplo electrodos epicorticales, electrodos profundos de cerebro para la medición de por ejemplo potenciales de campo locales, electrodos de cerebro subdurales o epidurales, electrodos EEG subcutáneos y electrodos de médula espinal subdurales o epidurales. Los electrodos profundos para la medición de los potenciales de campo locales pueden estar reunidos también constructivamente o incluso ser idénticos a los electrodos profundos empleados para la estimulación.

La unidad de control 10 procesa las señales 24, por ejemplo las señales 24 pueden amplificarse y/o filtrarse, y analiza las señales 24 procesadas. La unidad de control 10 comprueba mediante señales de medición 23 registradas en reacción a la aplicación de los estímulos 22 el éxito de estimulación.

25 De acuerdo con un diseño las secuencias generadas por la unidad de estimulación 11 varían con ritmo constante, es decir, el orden, en el cual los elementos de estimulación 12 a 15 generan por secuencia los estímulos, se mantiene constante para un número predeterminado de ciclos (al menos 20) y después se varía el orden. A continuación el orden para el número predeterminado de ciclos se mantiene de nuevo constante y después varía. Este patrón continúa de manera correspondiente. En este diseño el ritmo con el que varían las secuencias, se mantiene constante y en particular no se adapta a las señales de medición 23 procesadas por la unidad de control 10, aunque pueden ajustarse otros parámetros de estimulación, como por ejemplo la amplitud de los trenes de impulsos aplicados como estímulos 22, dependiendo de las señales de medición 23.

30 El diseño anterior puede perfeccionarse, al ajustarse los parámetros de simulación dependiendo de las señales de medición 23 procesadas. La unidad de control 10 comprueba mediante las señales de medición 23 registradas en reacción a la aplicación de los estímulos 22 el éxito de estimulación y ajusta los parámetros de simulación, en particular el ritmo, con el que varían las secuencias de estímulos, dependiendo del éxito de estimulación.

35 El éxito de estimulación puede comprobarse en particular mediante una comparación de valor umbral. En función de las señales a las que se recurre para determinar el éxito de estimulación, se producen diferentes comparaciones de valor umbral. Si por ejemplo la sincronización neuronal patológica se mide a través de los sensores de la unidad de medición 16, por ejemplo electrodos EEG o electrodos profundos (como señal LFP), según la experiencia es suficiente la bajada de la sincronización en por ejemplo al menos 20 % en comparación para la situación sin estimulación, para constatar un éxito de estimulación suficiente. De acuerdo con un diseño puede constatar un éxito de estimulación insuficiente, cuando la sincronización neuronal patológica no se reduce mediante la aplicación de los estímulos 22 en al menos un valor predeterminado. En el caso de que se recurra a síntomas del paciente para determinar el éxito de estimulación, dependerá del tipo de los parámetros clínicos aplicados, La disminución que ha de considerarse como mejora clínicamente relevante. Tales valores de disminución (por ejemplo en el sentido de la denominada mejora mínima clínicamente perceptible) son conocidos por el experto.

40 Cuando la estimulación CR de acuerdo con la comparación de valor umbral no es suficientemente efectiva, es decir, un marcador específico para cada enfermedad en comparación con el estado de equilibrio o con un valor inicial /de partida mediante la estimulación CR no disminuye en un valor umbral predeterminado, el número de las repeticiones de la misma secuencia se prolonga. En cambio si la estimulación de acuerdo con el criterio de valor umbral es exitosa, el número de las repeticiones de la misma secuencia se acorta. En el caso más sencillo esto puede ser una conmutación binaria entre dos valores del número de las repeticiones de la misma secuencia: por ejemplo 25 repeticiones en caso de una estimulación exitosa, en cambio por ejemplo 100 repeticiones en una estimulación no exitosa. Sin embargo, el número de las repeticiones controlado según la demanda de la misma secuencia puede variar/parametrizarse también en etapas más pequeñas.

Los componentes individuales de los dispositivos 1 y 2, en particular la unidad de control 10, la unidad de estimulación 11 y/o la unidad de medición 16, pueden ser independientes constructivamente unos de otros. Los

dispositivos 1 y 2 por tanto pueden considerarse también como sistemas. Para la ejecución de sus tareas la unidad de control 10 puede incluir un procesador, por ejemplo un microcontrolador. Los procedimientos de estimulación descritos en la presente memoria pueden estar depositados como código de software en una memoria asociada a la unidad de control 10.

5 La unidad de estimulación 11 puede ser por ejemplo un aparato de estimulación cerebral profunda y presenta en este caso uno o varios electrodos implantables, por ejemplo electrodos profundos, así como dado, el caso, cables de conexión intercalados. Los electrodos de la unidad de estimulación 11 se componen normalmente de un adaptador de electrodo aislado y de una pluralidad de superficies de contacto de estimulación, que están practicadas en el adaptador de electrodo.

10 La figura 4 muestra esquemáticamente un dispositivo 40 para la estimulación eléctrica invasiva de neuronas con una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica de acuerdo con una forma de realización de la invención. El dispositivo 40 comprende dos electrodos 41, 42,

15 que están implantados en el cerebro del paciente y están conectados a través de cables 43 con un conector 44. El conector 44 a su vez está conectado a través de un cable 45 con una unidad de control 46. El dispositivo 40 puede presentar las funciones de los dispositivos 1 y 2 anteriormente descritos.

20 Las unidades de estimulación implantables para la estimulación óptica de tejido neuronal son conocidas. Por ejemplo una fuente de luz, como por ejemplo un láser, un diodo de láser o un LED, puede generar un chorro de luz, que se distribuye con ayuda de un acoplamiento de luz sobre las entradas de un haz de fibras ópticas compuesto por varios conductores de luz. Una unidad de control específica a este respecto por ejemplo, en qué momento se acopla un impulso de luz individual o un tren de impulsos de luz se acopla en qué fibras del haz de fibras ópticas. Los puntos de acoplamiento de las fibras individuales del haz de fibras ópticas, es decir, los extremos de las fibras se sitúan en diferentes lugares en la zona diana en el cerebro o médula espinal del paciente. La luz estimula por consiguiente diferentes lugares de la zona diana en una sucesión temporal predeterminada mediante la unidad de control. No obstante también pueden emplearse otras unidades de estimulación implantables, que son adecuadas para la estimulación óptica directa de tejido neuronal.

25 Tal como se describió anteriormente los estímulos 22 durante la estimulación CR provocan una reinicialización, un denominado *reset*, de la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas. Con ayuda de las señales de medición 23 registradas por la unidad de medición 16 puede comprobarse la reinicialización de fases de los estímulos 22 individuales. Un examen de este tipo puede efectuarse antes de la neuroestimulación terapéutica propiamente dicha.

30 Para ello a través de un sensor de la unidad de medición 16 se mide una señal, que representa suficientemente la actividad de la subpoblación estimulada a través del canal de estimulación de orden  $j$ . Un canal de estimulación puede estar representado por un elemento de estimulación, por ejemplo uno de los elementos de estimulación 12 a 15, que estimula una subpoblación determinada. Se obtiene la señal anterior o directamente de la subpoblación a través de una medición no invasiva, por ejemplo a través de electrodos EEG- o MEG, o una medición invasiva, por ejemplo a través de electrodos implantados, como superficies EEG o como potencial de campo local a través de electrodos profundos. La señal puede determinarse también indirectamente a través de la medición de una magnitud correlacionada con la actividad de la subpoblación estimulada. Para ello son adecuadas por ejemplo señales EEG-/MEG-/IFP de la actividad neuronal de otra población de neuronas acoplada estrechamente con esta subpoblación o señales de electromiografía, de acelerómetro o giroscopio correspondientes.

Dado que las señales neuronales incluyen normalmente actividad rítmica en bandas de frecuencia diferentes, en tales casos es ventajoso, Determinar por ejemplo mediante filtro de paso banda o análisis de ondulica o descomposición empírica en modos  $n$  la señal  $x_j(t)$ , que representa la actividad oscilatoria patológica de la subpoblación estimulada por el canal de estimulación de orden  $j$ .

45 Un proceso solo algo complejo para comprobar una reinicialización de fase, consiste en determinar la respuesta de estímulos promediada. Para ello a los tiempos  $\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_3$  se aplica un estímulo con parámetros de estímulo idénticos. Las distancias entre los estímulos  $\tau_{k+1}$  individuales deberían ser lo suficientemente grandes y sometidos a aleación, es decir no ser constantes, para evitar fenómenos transitorios (compárese P. A. Tass: Transmission of stimulus-locked responses in two coupled phase oscillators. Phys. Rev. E 69, 051909-1-24 (2004)). Normalmente las distancias  $\tau_{k+1} - \tau_k$  se sitúan en el intervalo de al menos diez veces más, mejor cien veces más del periodo medio de la oscilación patológica. La respuesta de estímulo promediada a través de todos los estímulos de prueba 1 se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\bar{x}_j(t) = \frac{1}{l} \sum_{k=1}^l x_j(\tau_k + t) \quad (1)$$

Siempre y cuando las distancias  $\tau_{k+1} - \tau_k$  entre los estímulos individuales sean lo suficientemente grandes, en la zona

pre-estímulo., es decir, en la zona antes de la aplicación de un intervalo respectivo, No se obtiene ninguna respuesta de estímulos promediada (compárese P. A. Tass: Transmission of stimulus-locked responses in two coupled phase oscillators. Phys. Rev. E 69, 051909-1-24 (2004)). Una reinicialización de fase puede constatarse, cuando puede detectarse una respuesta de estímulo promediada, es decir, cuando en la zona post-estímulo, es decir, en el intervalo para  $t > 0$ , representando  $t = 0$  el momento inicial del estímulo respectivo, se encuentra una respuesta de estímulo diferente a cero. Esto puede determinarse mediante inspección visual. Esto puede realizarse también mediante el dispositivo 2, en particular por la unidad de control 10, al observarse la distribución pre-estímulo de  $\bar{x}_j(t)$  o  $|\bar{x}_j(t)|$  y determinarse un valor umbral característico, por ejemplo el percentil 99 de la distribución pre-estímulo de  $|\bar{x}_j(t)|$  o sencillamente su máximo. Si ahora por ejemplo la cantidad de la respuesta post-estímulo principalmente o durante una duración mínima predeterminada, por ejemplo 20 ms, sobrepasa este valor umbral característico, se presenta una respuesta promediada diferente a cero. En este caso puede presentarse una reinicialización de fase. Es decir, la intensidad de estímulo debería aumentarse hasta que la respuesta *post-estímulo* se diferencia de una línea de cero. Además, del procedimiento sencillo presentando en la presente memoria, pero acreditado en la práctica puede recurrirse también a otras, pruebas de estadística conocidas por el experto en la materia para el análisis de señales.

Una variante más exacta, pero más compleja para el examen, sobre si los estímulos provocan una reinicialización de fase, ofrece el análisis de fase. Para ello se determina la fase  $\psi_j(t)$  de  $X_j(t)$ . Esto se realiza mediante transformación de Hilbert a partir de la señal determinada mediante filtro de paso banda o descomposición empírica en modos, que representa la actividad oscilatoria patológica. La descomposición empírica en modos permite en comparación con el filtro de paso banda una determinación independiente de los parámetros de modos psicológicamente relevantes en diferentes gamas de frecuencia (compárese N. E. Huang et al.: The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis. Proc. R. Soc. A: Math. Phys. Eng. Sci. 454:903-995 (1998)). La combinación de descomposición empírica en modos con la transformación de Hilbert- siguiente se denomina transformación de Hilbert-Huang (compárese N. E. Huang et al.: A confidence limit for the empirical mode decomposition and Hilbert spectral analysis, Proceedings of the Royal Society of London Series A, 459, 2317-2345 (2003)). La fase  $\psi(t)$  puede determinarse también análisis de ondulica.

Se presenta una reinicialización de fase, cuando la fase  $\psi(t)$  mediante un estímulo (con comienzo de estímulo en  $t = 0$ ) después de un tiempo determinado se establece en un valor de preferencia. Es decir,  $\{\psi_j(\tau_k + t)\}_{k=1}$ , la distribución obtenida de las  $l$  respuestas de estímulo de los valores de la fase  $\psi_j(t)$  tiene en el tiempo  $t$  (con respecto al comienzo de ráfaga en  $t = 0$ ) un valor de acumulación. El experto en la materia conoce diferentes procedimientos, con los cuales puede comprobar que una distribución tiene un valor de acumulación (es decir un pico). Un procedimiento común es la determinación del índice de reinicialización de fase  $\rho(t)$  mediante promedio circular:

$$\rho(t) = \left| \frac{1}{l} \sum_{k=1}^l \exp[i\psi_j(\tau_k + t)] \right| \quad (2)$$

Se presenta una reinicialización de fase, cuando  $\rho(t)$  por ejemplo supera el máximo o el percentil 99 de la distribución pre-estímulo de  $\rho(t)$  (en un momento o dentro de una ventana de tiempo pequeña de por ejemplo 20 ms de ancho).

En la práctica se ha acreditado como suficiente el análisis con las respuestas promediadas  $x_j(t)$ .

En las figuras 5 a 7 se ilustran los efectos que pueden alcanzarse con la invención descrita en la presente memoria mediante resultados de estimulación. La simulación toma como base una red de 200 neuronas, presentando todas las neuronas entre sí un acoplamiento de corto alcance de excitación intensa y un acoplamiento de largo alcance débil inhibitorio. Los niveles de acoplamiento en la red pueden variar de acuerdo con reglas STDP (Spike Timing-Dependent Plasticity, plasticidad dependiente de cadencia de espigas). Una red muy acoplada al inicio produce actividad neuronal con sincronía alta.

La simulación se basa en las siguientes condiciones marginales. La estimulación CR se inicia en  $t = 0$  s y termina en  $t = 64$  s. Cada ciclo dura 16 ms. Un patrón de 3 ciclos con estimulación y 2 ciclos sin estimulación se repite periódicamente. La actividad de la red se examina hasta  $t = 128$  s, es decir, a 64 s después del final de la estimulación. El grado de sincronización  $S$  puede situarse en el intervalo de 0 (para una desincronización de fase completa) a 1 (para una sincronización de fase completa).

En las figuras 5A y 5B el grado de sincronización  $S$  de la población de neuronas estimulada se representa con una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica antes, durante y después de una estimulación CR. Las barras horizontales dibujadas arriba en ambas representaciones indican el espacio de tiempo, en el que se aplica la estimulación CR. En la simulación representada en la figura 5A variaron las secuencias al comienzo de cada ciclo, mientras que las secuencias en la simulación representada en la figura 5B no variaron hasta los 100 ciclos en cada caso. El grado de sincronización  $S$  se calculó después de cada milisegundo. En las figuras 5A y 5B se representa en cada caso el percentil 50 de los valores para el grado de sincronización  $S$  para tres diferentes niveles de

estimulación K.

Como resultado de las figuras 5A y 5B puede deducirse que, excepto la estimulación CR con un nivel de estimulación K de 0,10, a estimulación CR de variación lenta representada en la figura 5B muestra un éxito de estimulación mayor y también de mayor duración.

- 5 Además, del nivel de estimulación K también el orden de las secuencias y las condiciones iniciales de la red influyen en el éxito de estimulación. Esto se muestra en las figuras 6A a 6D, en las que el grado de sincronización S se traza contra el nivel de estimulación K. Las simulaciones representadas en las figuras 6A y 6C se basan en una variación de las secuencias en cada ciclo, mientras que en las simulaciones mostradas en las figuras 6B y 6D las secuencias no varían hasta después de los 100 ciclos.
- 10 En las figuras 6A y 6B se representa en cada caso el percentil 50 de los valores para el grado de sincronización S para los últimos 16 segundos de la estimulación como una función del nivel de estimulación K para dos órdenes diferentes de las secuencias. Las líneas continuas muestran los resultados de simulación para el mismo orden de las secuencias, en el que se basaron también las simulaciones de las figuras 5A y 5B, mientras que las líneas con puntos representan los resultados de simulación para otro orden. Las figuras 6A y 6B muestra que la estimulación CR de variación lenta en comparación con la estimulación CR de variación rápida es más robusta con respecto al
- 15 orden de las secuencias.

- Las simulaciones muestran además, que también las condiciones iniciales de la red influyen en la desincronización de la actividad neuronal. En las figuras 6C y 6D se representa en cada caso el percentil 50 de los valores para el grado de sincronización S para los últimos 16 segundos de la estimulación como una función del nivel de estimulación K para dos condiciones iniciales diferentes de la red. Las líneas continuas muestran los resultados de simulación para las mismas condiciones iniciales de la red, en las que se basaron también las simulaciones de las
- 20 figuras 5A y 5B, mientras que las líneas con puntos representan los resultados de simulación para otras condiciones iniciales de la red. También en este caso se muestra la estimulación CR de variación lenta más robusta frente a las condiciones iniciales de la red en comparación con la estimulación CR de variación rápida.

- 25 Tanto para la estimulación CR de variación rápida como para la de variación lenta se llevaron a cabo 10 simulaciones adicionales con diferentes órdenes de las secuencias así como diferentes condiciones iniciales de la red. Los resultados de estas simulaciones se muestran en las figuras 7A y 7B, en las que está trazado el percentil 50 de los valores para el grado de sincronización S para los últimos 16 segundos de la estimulación como una función del nivel de estimulación K para diferentes órdenes de la secuencia y diferentes condiciones iniciales de la red. El
- 30 valor mediano de los resultados para cada valor del nivel de estimulación K está unido en cada caso mediante una línea. La figura 7A muestra los resultados de la estimulación CR de variación rápida, y la figura 7B muestra los resultados de la estimulación CR de variación lenta. Como resultado de las figuras 7A y 7B puede deducirse que la estimulación CR de variación lenta desincroniza la red neuronal de alta sincronía de manera más intensa y robusta, De lo que es posible con la estimulación CR de variación rápida.

35

**REIVINDICACIONES**

1. Dispositivo (1; 2) para la estimulación de neuronas (31), que comprende

- una unidad de estimulación (11) que puede implantarse en el cuerpo de un paciente con una pluralidad de elementos de estimulación (12-15) para la estimulación con estímulos (22) de neuronas (31) en el cerebro y/o en la médula espinal (30) del paciente, y
- una unidad de control (10), que controla la unidad de estimulación (11) de tal modo que los elementos de estimulación (12-15) generan repetitivamente secuencias de estímulos (22),

**caracterizado porque**

- la unidad de control (10) controla la unidad de estimulación (11) además, de tal modo que el orden, en el que los elementos de estimulación (12-15) dentro de una secuencia generan los estímulos (22), es constante para al menos 20 secuencias generadas sucesivamente y después varía.

2. Dispositivo (1; 2) según la reivindicación 1, en donde las secuencias se generan en un esquema temporal, que se compone de ciclos consecutivos, y generándose al menos en algunos de los ciclos en cada caso una secuencia de estímulos (22).

3. Dispositivo (1; 2) según la reivindicación 2, en donde dentro de cada ciclo se genera exactamente una secuencia de estímulos (22) o no se genera ningún estímulo.

4. Dispositivo (1; 2) según las reivindicaciones 2 o 3, en donde se generan estímulos (22) durante n ciclos sucesivos y durante los m ciclos siguientes no se genera ningún estímulo y este patrón continúa periódicamente, siendo n y m números enteros no negativos.

5. Dispositivo (1; 2) según una de las reivindicaciones anteriores, en donde se repite varias veces el patrón según el cual el orden, en el que los elementos de estimulación (12-15) dentro de una secuencia generan los estímulos (22), es constante para al menos 20 secuencias generadas consecutivamente y después el orden varía.

6. Dispositivo (1; 2) según una de las reivindicaciones anteriores, incluyendo la unidad de estimulación (11) L elementos de estimulación (12-15) y en una secuencia de estímulos (22) P respectiva de los L elementos de estimulación (12-15) generan estímulos (22), cumpliéndose que  $L \geq 2$  y  $2 \leq P \leq L$ .

7. Dispositivo (1; 2) según la reivindicación 6, en donde cada uno de los P elementos de estimulación (12-15) dentro de una secuencia de estímulos (22) respectiva genera exactamente un estímulo (22).

8. Dispositivo (1; 2) según la reivindicación 7, siendo exactamente un estímulo (22) exactamente un tren de impulsos eléctrico y/u óptico.

9. Dispositivo (2) según una de las reivindicaciones anteriores, que comprende una unidad de medición (16) para el registro de señales de medición (23), que reproducen una actividad neuronal de las neuronas (31) estimuladas con los estímulos (22).

10. Dispositivo (2) según la reivindicación 9, en donde la unidad de control (10) está diseñada de tal modo que prolonga el número de las secuencias generadas consecutivamente, en las que el orden de los elementos de estimulación (12-15) que generan los estímulos (22) es constante, cuando la unidad de control (10) establece mediante las señales de medición (23) que un grado de sincronización de las neuronas estimuladas (31) mediante la aplicación de los estímulos (22) no se reduce en al menos en un valor umbral predeterminado.

11. Dispositivo (1; 2) según una de las reivindicaciones anteriores, siendo los estímulos (22) estímulos (22) eléctricos y/u ópticos.

12. Software para ejecutar en un sistema de procesamiento de datos, en donde el software

- genera señales de control para controlar una unidad de estimulación (11) implantada en el cuerpo de un paciente, presentando la unidad de estimulación (11) una pluralidad de elementos de estimulación (12-15) y generando los elementos de estimulación (12-15) estímulos (22) para la estimulación de neuronas (31) en el cerebro y/o en la médula espinal (30) del paciente, controlando las señales de control la unidad de estimulación (11) de tal modo que los elementos de estimulación (12-15) generan repetitivamente secuencias de estímulos (22),

**caracterizado porque**

- las señales de control controlan la unidad de estimulación (11) además, de tal modo que el orden, en el que los elementos de estimulación (12-15) dentro de una secuencia generan los estímulos, es constante para al menos 20 secuencias generadas sucesivamente y después varía.

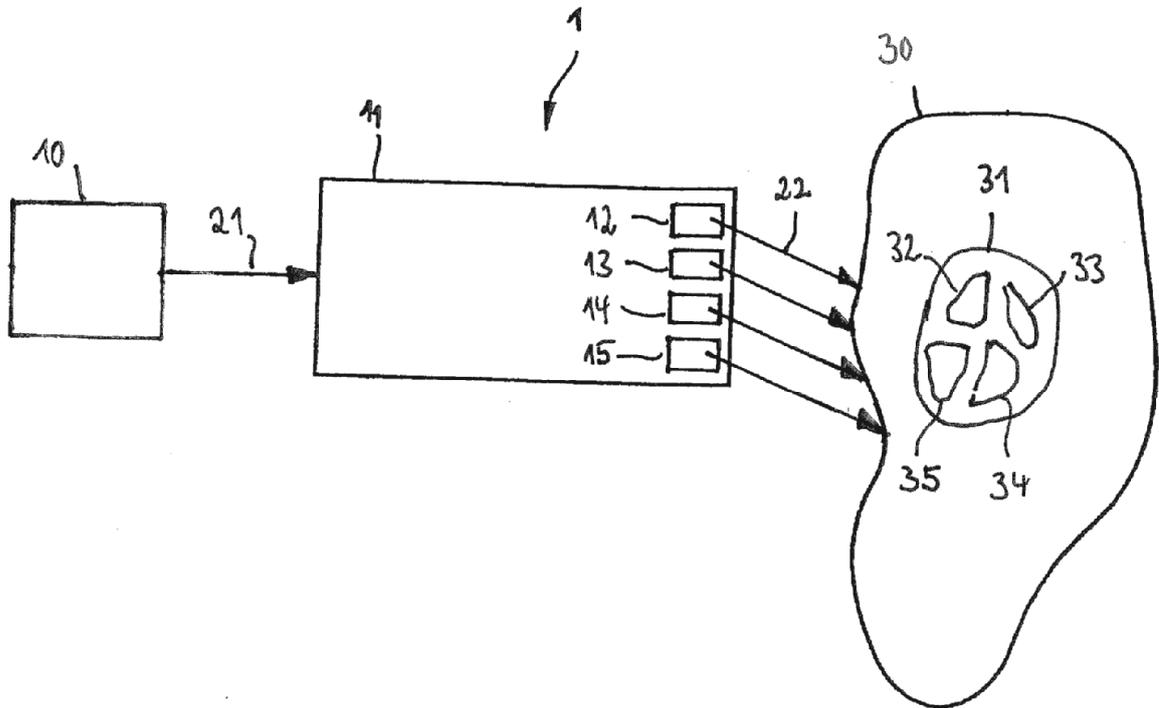


Fig. 1

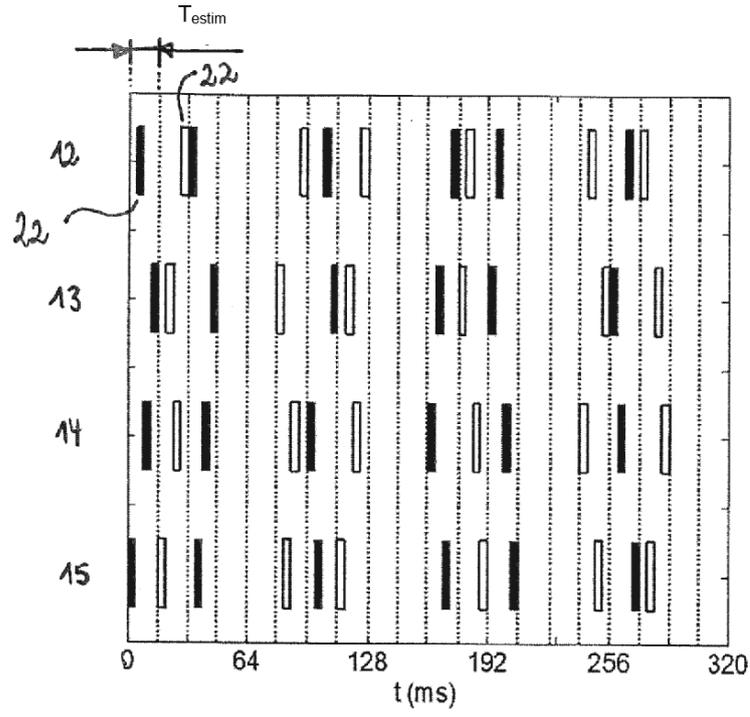


Fig. 2A

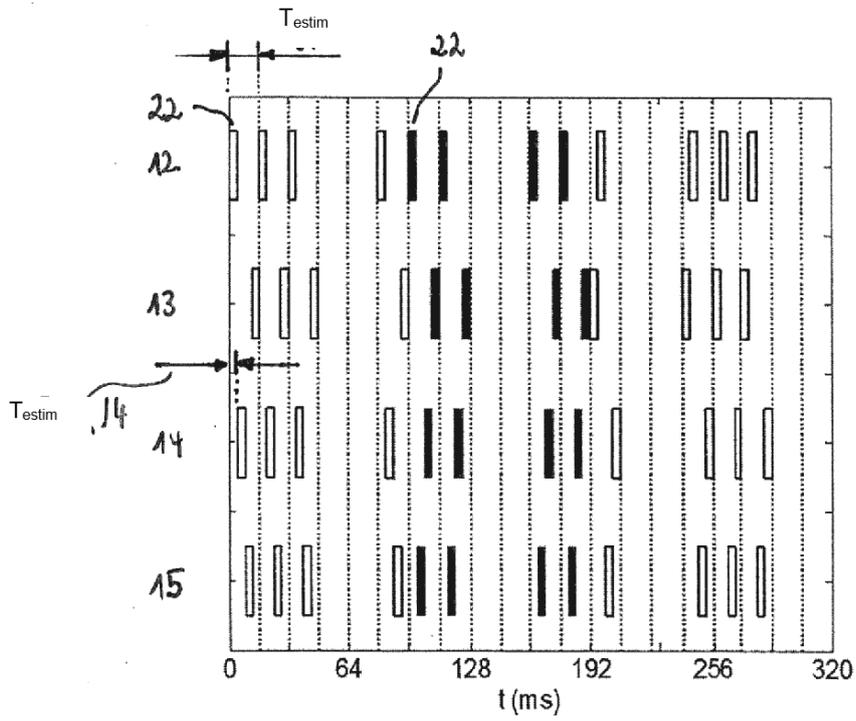


Fig. 2B

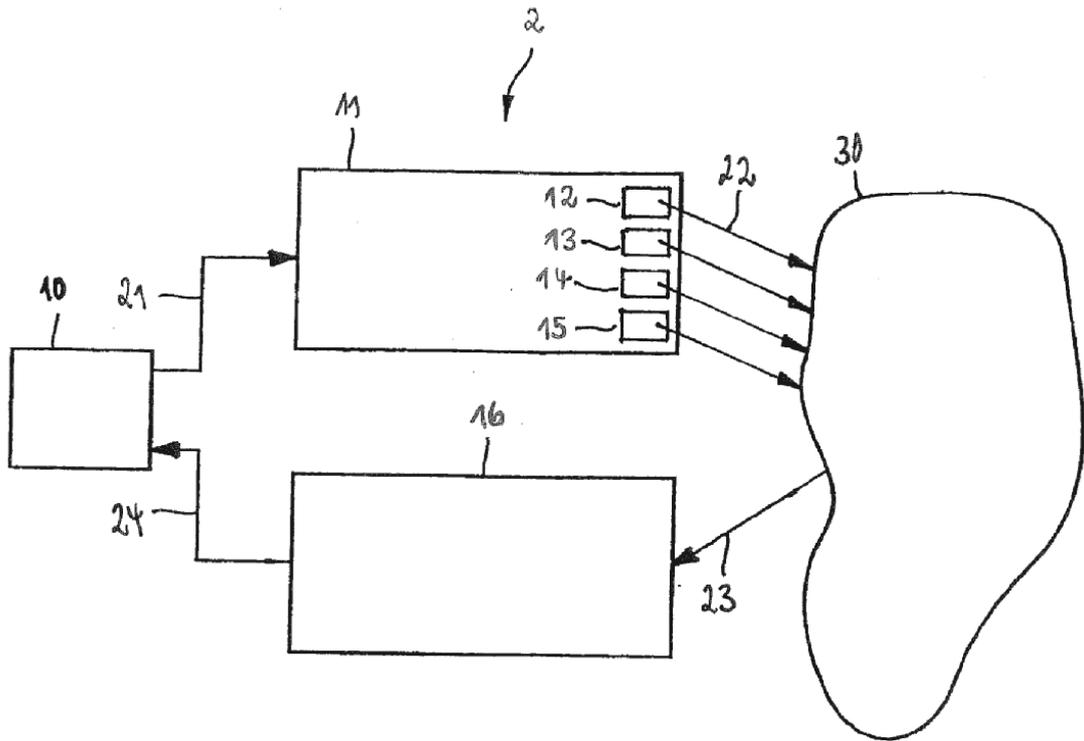


Fig. 3

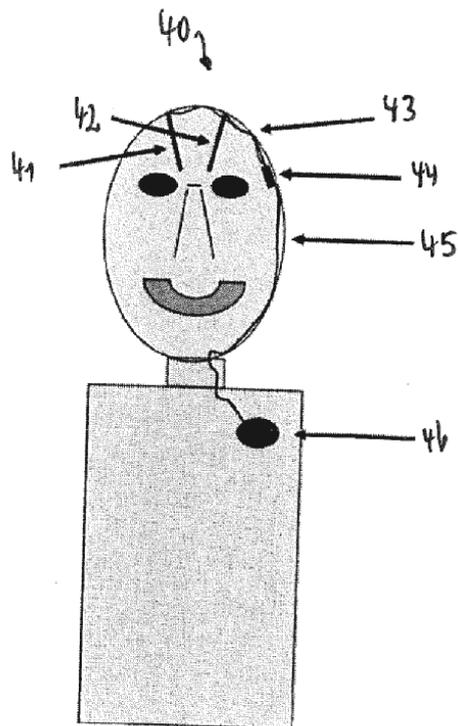


Fig. 4

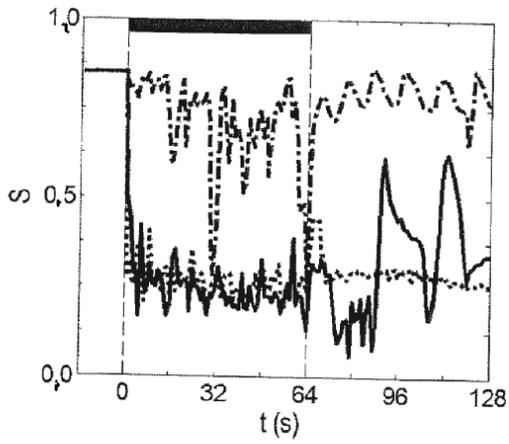


Fig. 5A

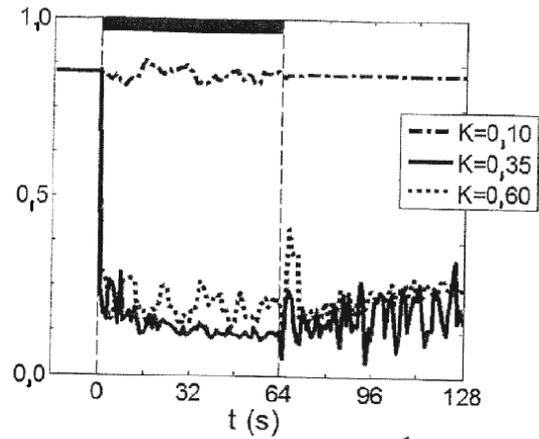


Fig. 5B

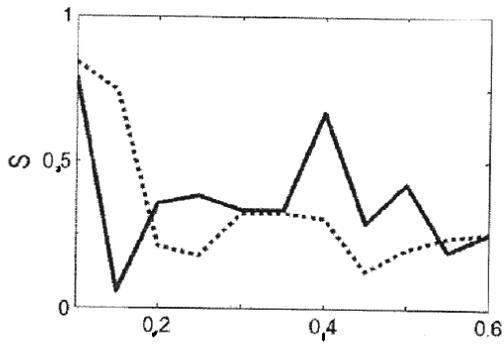


Fig. 6A

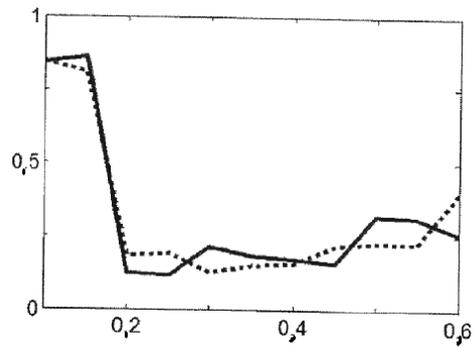


Fig. 6B

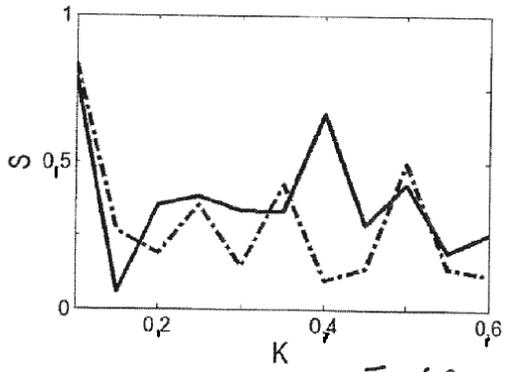


Fig. 6C

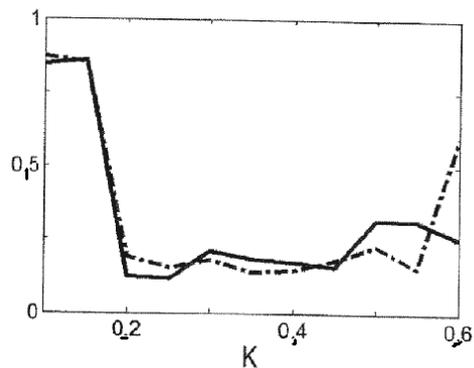


Fig. 6D

