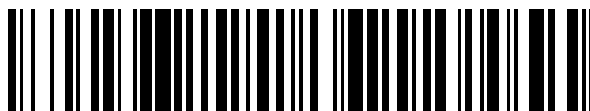


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 726**

51 Int. Cl.:

A61N 1/05 (2006.01)

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2016 PCT/EP2016/064471**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2016 WO16207246**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2016 E 16731596 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 3285854**

54 Título: **Dispositivo para una neuroestimulación invasiva efectiva en dos fases**

30 Prioridad:
22.06.2015 DE 102015109988

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.11.2019

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 2 729 726 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 una neuroestimulación invasiva efectiva en dos fases

La invención se refiere a un dispositivo para una neuroestimulación invasiva efectiva en dos fases mediante secuencias de estímulos.

5 En pacientes con enfermedades neurológicas o psiquiátricas, p.ej. mal de Parkinson, temblor esencial, epilepsia, problemas funcionales después de un ictus, una distonía o trastornos obsesivos-compulsivos, tienen una actividad patológica grupos de células nerviosas en zonas delimitadas del cerebro, p.ej. del tálamo y de los ganglios basales, p.ej. son exageradamente sincrónicos. En este caso un gran número de neuronas configura unos potenciales de acción sincrónicos, es decir, las neuronas implicadas emiten impulsos de una forma excesivamente sincrónica. Por el
10 contrario, en pacientes sanos las neuronas emiten impulsos en estas zonas del cerebro cualitativamente de otra manera, p.ej. de un modo no correlacionado.

En el caso del mal de Parkinson la actividad patológicamente sincrónica modifica la actividad neuronal en otras zonas del cerebro, p.ej. en áreas de la corteza cerebral como la corteza motora primaria. A este respecto la actividad patológicamente sincrónica impone su ritmo en la zona del tálamo y de los ganglios basales, por ejemplo en áreas de
15 la corteza cerebral, de tal manera que por último los músculos controlados por estas áreas desarrollan una actividad patológica, p.ej. un temblor rítmico (tremor).

Para el tratamiento de pacientes de Parkinson que no puedan tratarse de manera satisfactoria con medicamentos se emplea la estimulación cerebral profunda. Para ello se implantan unos electrodos profundos en zonas especiales del cerebro, p.ej. en el nucleus subthalamicus. Para aliviar los síntomas se lleva a cabo una estimulación eléctrica a través
20 de los electrodos profundos. En el caso de la estimulación estándar de alta frecuencia para tratar el mal de Parkinson se lleva a cabo una llamada estimulación prolongada de alta frecuencia a frecuencias superiores a 100 Hz. Este tipo de tratamiento no tiene ningún efecto terapéutico de larga duración (véase P. Temperli, J. Ghika, J.-G. Villemure, P. Burkhard, J. Bogousslavsky y F. Vingerhoets: How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? Neurology 60, 78 (2003)). Con una menor corriente de estimulación puede llevarse a cabo la estimulación
25 “coordinated reset” (estimulación CR), que puede tener además unos efectos terapéuticos de larga duración (P.A. Tass, L. Qin, C. Hauptmann, S. Doveros, E. Bezard, 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 Patients with Parkinson’s Disease. Movement Disorders 29, 1679 (2014)).
30

En el caso de otras enfermedades, p.ej. en epilepsias que no puedan tratarse de manera satisfactoria con medicamentos, se implantan además de electrodos profundos también otros electrodos, p.ej. epicorticales o epidurales. En el caso de otras enfermedades, p.ej. síndromes dolorosos crónicos, es habitual estimular la médula espinal no solo mediante electrodos profundos en el cerebro, sino también mediante p.ej. electrodos epidurales. Al
35 contrario que la estimulación CR, la mayoría de los otros tipos de estimulación no tienen unos efectos terapéuticos de larga duración.

Los efectos terapéuticos pueden alcanzarse también mediante estimulación directa del tejido cerebral o de la médula espinal con luz, p.ej. a través de fibras ópticas implantadas. Aquí pueden utilizarse también diferentes modelos de estimulación en el espacio-tiempo, como p.ej. la estimulación CR.

40 Si bien la estimulación cerebral mediante estimulación CR invasiva hace posible unos efectos terapéuticos de larga duración, este planteamiento tiene unas importantes limitaciones. La estimulación CR puede provocar efectos secundarios, p.ej. a causa de la estimulación no deseada de estructuras adyacentes como consecuencia de la propagación de corrientes de estimulación o a causa de la estimulación simultánea, difícilmente evitable por razones anatómicas, p.ej. de haces de fibras y/o fibras, que discurran en la proximidad de la zona de destino o incluso a través
45 de la zona de destino. Las situaciones de este tipo se producen p.ej. a causa de la estrecha proximidad anatómica característica del punto de destino pretendido para la implantación de electrodos y otras estructuras anatómicas, cuya estimulación conduce a efectos secundarios, a causa de condiciones marginales anatómicas individuales especiales (p.ej. en el sentido de la posición de vasos sanguíneos, que deben protegerse para la implantación de los electrodos) o también a causa de un implante de electrodos sub-óptima o incluso defectuosa.

50 Los efectos secundarios, que han sido causados por unos electrodos posicionados de forma desfavorable, solo desaparecen si la intensidad de la estimulación se reduce tanto, que los efectos deseados se producen en una medida insuficiente o ya no se producen en absoluto. Análogamente un efecto de estimulación insuficiente no puede compensarse mediante un aumento de cualquier magnitud de la intensidad de estímulo, ya que de este modo se producen normalmente efectos secundarios o incluso daños al tejido.

55 Dado el caso los electrodos u otros medios de estimulación mal posicionados tienen que implantarse de nuevo, para posicionarlos de tal manera que el tratamiento sea eficiente. Un nuevo implante está ligado siempre a un riesgo, p.ej. a causa del peligro de un daño a los vasos o de una infección.

En los documentos DE 10 2008 052 078 A1, DE 10 2009 015 723 A1, DE 10 2010 016 461 A1 y DE 10 2010 016 404 A1 se describen unos dispositivos convencionales para la estimulación de neuronas.

5 La invención se ha impuesto la tarea de indicar un dispositivo para la estimulación de neuronas, con el que puedan conseguirse unos efectos terapéuticos robustos a pesar de una menor intensidad de estímulo y sin una duración de la estimulación notablemente mayor.

El planteamiento del problema en el que se basa la invención es resuelto mediante las características de la reivindicación 1. En las reivindicaciones dependientes se indican unos perfeccionamientos y unas conformaciones ventajoso(a)s de la invención.

10 A continuación se explica con más detalle la invención a modo de ejemplo, haciendo referencia a los dibujos. En los mismos muestran:

la fig. 1 una exposición esquemática de un dispositivo para suprimir una actividad sincrónicamente enfermiza y oscilatoriamente neuronal y, en especial, para desincronizar neuronas con una actividad sincrónicamente enfermiza y oscilatoria conforme a una primera conformación;

15 la fig. 2 una exposición esquemática de una transición fraccionada desde un primer modo de estimulación a un segundo modo de estimulación;

la fig. 3A una exposición esquemática de una estimulación CR con secuencias de estímulos que varían rápidamente;

la fig. 3B una exposición esquemática de una estimulación CR con secuencias de estímulos que varían lentamente;

20 la fig. 4 una exposición esquemática de un dispositivo para suavizar una actividad sincrónicamente enfermiza y oscilatoriamente neuronal y, en especial, para desincornizar neuronas con una actividad sincrónicamente enfermiza y oscilatoria conforme a una segunda conformación;

la fig. 5 una exposición esquemática de un dispositivo para la estimulación de neuronas con una actividad sincrónicamente enfermiza y oscilatoriamente neuronal; y

las figs. 6 a 9 unos diagramas con resultados de estimulación para diferentes estimulaciones CR.

25 En la fig. 1 se ha representado un dispositivo 1 para la estimulación de neuronas con una actividad sincrónicamente enfermiza y oscilatoriamente neuronal. El dispositivo 1 se compone de una unidad de control 10 y de una unidad de estimulación 11, que presenta una pluralidad de elementos de estimulación. En la fig. 1 se han representado a modo de ejemplo cuatro elementos de estimulación 12, 13, 14 y 15. La unidad de estimulación 1 puede presentar sin embargo también, como es natural, otro número de elementos de estimulación, por ejemplo 2, 3, 5, 6, etc. En el caso de la estimulación eléctrica puede tratarse, en el caso de los elementos de estimulación 12 a 15, p.ej. 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 emplearse p.ej. fibras ópticas como elementos de estimulación 12 a 15, para estimular con estímulos luminosos el tejido neuronal en los puntos deseados.

30 Durante el funcionamiento del dispositivo 1 la unidad de control 10 lleva a cabo un control de la unidad de estimulación. Para ello la unidad de control 10 genera unas señales de control 21, que son recibidas por la unidad de estimulación 11.

35 La unidad de estimulación 11 se implanta operativamente en el cuerpo del paciente y genera basándose en las señales de control 21 unos estímulos 22, en especial unos estímulos 22 eléctricos y/u ópticos, que se entregan al cerebro y/o a la espina dorsal 30 del paciente. Los estímulos 22 están diseñados para, mediante su entrega al paciente, suprimir la actividad sincrónicamente enfermiza y oscilatoriamente neuronal y, en especial, para desincronizar las neuronas con la actividad sincrónicamente enfermiza y oscilatoria.

40 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 operativamente en el cuerpo del paciente.

45 El dispositivo 1 y el dispositivo 2, descrito más adelante con relación a la fig. 4, pueden emplearse en especial para el tratamiento de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, p.ej. mal de Parkinson, temblor esencial, temblor como consecuencia de la esclerosis múltiple así como otros temblores patológicos, distonía, epilepsia, depresión, problemas de movimiento, enfermedades del cerebelo, trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos de demencia, mal de Alzheimer, síndrome de Tourette, autismo, trastornos funcionales después de un ictus, espasticidad, tinnitus, trastornos del sueño, esquizofrenia, síndrome de intestino irritable, enfermedades adictivas, trastornos límite de la personalidad, trastorno por déficit de atención, trastorno por hiperactividad, déficit de atención, ludopatía, neurosis, 50 glotonería, anorexia nerviosa, trastornos en los hábitos alimentarios, síndrome del trabajos quemado, fibromialgia, cefalea en racimos, cefalea general, neuralgia, ataxia, trastorno de tic o hipertonía, así como otras enfermedades que están caracterizadas por una sincronización neuronal aumentada de forma enfermiza.

Las enfermedades antes citadas pueden estar causadas por un trastorno de la comunicación bioeléctrica de haces de

- neuronas, que están agrupados en unos circuitos específicos. A este respecto una población neuronal genera continuamente una actividad neuronal enfermiza y posiblemente una conectividad (estructura de red) enfermiza ligada a la misma. Aquí un gran número de neuronas configura unos potenciales de acción sincrónicos, es decir, las neuronas implicadas emiten impulsos de una forma excesivamente sincrónica. A esto hay que añadir que la población neuronal enferma presenta una actividad neuronal oscilatoria, es decir, las neuronas emiten impulsos rítmicamente. En el caso de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, la frecuencia media de la actividad rítmica enfermiza de los haces de neuronas implicados está dentro de un rango de 1 a 30 Hz, pero puede estar también fuera de este rango. En personas sanas las neuronas, por el contrario, emiten impulsos cualitativamente de forma diferente, p.ej. de un modo no correlacionado.
- En la fig. 1 se ha representado el dispositivo 1 durante una estimulación CR. En el cerebro y/o en la espina dorsal 30 del paciente al menos una población neuronal 31 presenta una actividad sincrónicamente enfermiza y oscilatoriamente neuronal, como se ha descrito anteriormente. La unidad de estimulación 11 estimula la población neuronal 31 activamente enfermiza en el cerebro y/o en la espina dorsal 30 con unos estímulos 22 eléctricos y/u ópticos, ya sea directamente o bien los estímulos 22 se transmiten a través del sistema nervioso a la población neuronal 31 activamente enfermiza. Los estímulos 22 están conformados de tal manera que la estimulación desplazada en el tiempo (o con desplazamiento de fase), con al menos dos elementos de estimulación, produce una desincronización de la actividad sincrónicamente enfermiza de la población neuronal 31. Un descenso de la tasa de coincidencias de las neuronas, producida mediante la estimulación, puede conducir a un descenso de los pesos sinápticos y con ello al olvido de la tendencia a producir una actividad sincrónicamente enfermiza.
- Los estímulos 22 entregados durante la estimulación CR producen en la población neuronal 30 una reposición, un llamado reset, de la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas. Mediante la reposición se ajusta la fase de las neuronas estimuladas, con independencia del valor de fase real, a un o próximo a un determinado valor de fase, p.ej. 0° (en la práctica no es posible ajustar exactamente un determinado valor de fase, pero esto tampoco es necesario para una estimulación CR exitosa). De este modo se controla la fase de la actividad neuronal de la población neuronal 31 enfermiza mediante una estimulación específica. Debido a que la población neuronal 31 enfermiza se estimula a través de los elementos de estimulación 12 a 15 en diferentes puntos, las respectivas fases de la actividad neuronal de las subpoblaciones 32 a 35 de la población neuronal 31 enfermiza, representadas en la fig.1, pueden reponerse en diferentes momentos, por medio de que los estímulos 22 se apliquen por parte de los elementos de estimulación 12 a 15 desplazados en el tiempo (o con desplazamiento de fase). Como resultado de este modo la población neuronal 31 enfermiza, cuyas neuronas previamente eran activas sincrónicamente y con la misma frecuencia y fase, se desdobra en varias subpoblaciones con diferentes fases. Por ejemplo el elemento de estimulación 12 estimula 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 son asimismo sincrónicas después de la reposición de la fase y emiten impulsos también asimismo con la misma frecuencia patológica, pero cada una de las subpoblaciones 32 a 35 presenta, con relación a su actividad neuronal, la fase que le ha sido impuesta por la estimulación 22 generada por el respectivo elemento de estimulación 12 a 15. Esto significa que las actividades neuronales de las subpoblaciones 32 a 35 individuales, después de la reposición de sus fases, tienen asimismo un recorrido aproximadamente senoidal con la misma frecuencia patológica, pero diferentes fases.
- Como se ha descrito anteriormente, los elementos de estimulación 12 a 15 estimulan con los estímulos 22 diferentes subpoblaciones. Sin embargo, a este respecto no tiene que tratarse necesariamente de subpoblaciones disyuntivas, es decir, separados completamente entre sí. Las subpoblaciones estimuladas por los elementos de estimulación 12 a 15 pueden también solaparse unas con otras.
- A causa de la interacción enfermiza entre las neuronas, el estado con al menos dos subpoblaciones producido mediante la estimulación es inestable, y toda la población de neuronas 31 se aproxima rápidamente a un estado de completa desincronización, en el que las neuronas emiten impulsos de forma no correlacionada. El estado deseado, es decir la completa desincronización, no se produce de este modo de inmediato después de la aplicación desplazada en el tiempo (o con desplazamiento de fase) del estímulo 22 reponedor de fase, sino que se ajusta casi siempre dentro de pocos periodos o incluso en menos de un periodo de la frecuencia patológica.
- Una teoría para explicar el éxito de la estimulación se basa en que la desincronización deseada en último término solo se hace posible mediante la interacción aumentada de forma enfermiza entre las neuronas. Aquí se utiliza un proceso de auto-organización, que es responsable de la sincronización enfermiza. El mismo produce que, después de una división de una población total 31 en subpoblaciones 32 a 35 con diferentes fases, viene una desincronización. En contraposición, sin una interacción aumentada de forma enfermiza de las neuronas no se produciría ninguna desincronización.
- Además de esto, mediante la estimulación CR puede conseguirse una reorganización de la conectividad de las redes neuronales alteradas, de tal manera que pueden producirse unos efectos terapéuticos de larga duración. La transformación sináptica conseguida tiene una gran importancia para el tratamiento eficaz de enfermedades neurológicas o psiquiátricas.
- En la estimulación CR se aplican habitualmente los estímulos 22 en diferentes puntos del cerebro y/o de la espina

dorsal 30, en diferentes momentos, en el marco de una llamada secuencia. Dentro de una secuencia se estimula exactamente una vez en cada uno de los puntos de estimulación, es decir, en el ejemplo anterior se estimula exactamente una vez cada una de las subpoblaciones 32 a 35 dentro de cada secuencia. Dentro de un amplio rango de la intensidad de estímulo, la estimulación CR con una secuencia que varía lentamente es superior a la estimulación CR con secuencia fija o con una secuencia que varía rápidamente, p.ej. de ciclo de estimulación en ciclo de estimulación. En el rango de intensidades de estimulación muy bajas, la estimulación CR no conduce a unos efectos terapéuticos permanentes, con independencia de sí y cómo se hace variar la secuencia.

Si la estimulación CR se aplica con una secuencia de variación rápida y una intensidad de estímulo muy baja, se produce bajo la estimulación un efecto desincronizador, que sin embargo normalmente tras finalizar la estimulación no dura mucho. En una estimulación CR con una secuencia fija o de variación lenta no se produce normalmente, con una intensidad de estímulo muy baja, ningún tipo de efecto desincronizador, ni durante ni después de la estimulación.

La invención se basa en la siguiente sorprendente observación: un periodo con una estimulación desincronizadora y una secuencia de variación rápida no tiene ciertamente en sí mismo, con una intensidad de estímulo baja, ningún efecto desincronizador de larga duración, pero en combinación con un periodo con una estimulación desincronizadora y una secuencia de variación lenta de mayor intensidad de estimulación, se produce un efecto desincronizador de larga duración, que es al menos del mismo valor o incluso notablemente mejor que el efecto que se consigue mediante dos periodos consecutivos con una estimulación desincronizadora (con secuencia fija, de variación rápida o de variación lenta) con la intensidad de estímulo mayor.

En consecuencia la invención utiliza una estimulación de dos fases, en la que en la primera fase se estimula con una secuencia de variación rápida y una intensidad de estímulo baja y, en la segunda fase, con una secuencia de variación lenta y una intensidad de estímulo mayor. Para ejecutar las dos fases de estimulación la unidad de estimulación 11 puede operarse en dos diferentes modos de estimulación (o modos operacionales). Durante al menos el 75 % del tiempo de un primer intervalo de tiempo la unidad de control 10 opera la unidad de estimulación 11 en un primer modo de estimulación. En el primer modo de estimulación la unidad de control 10 opera la unidad de estimulación 11 de tal manera, que los elementos de estimulación 12 a 15 generan repetitivamente secuencias de estímulos 22 y la secuencia, en la que los elementos de estimulación 12 a 15 generan dentro de una secuencia los estímulos 22, es constante para un máximo de 5 secuencias generadas consecutivamente y después varía, en donde la intensidad de los estímulos 22 en el primer modo de estimulación es menor o igual que una intensidad de estímulo prefijada. Después del primer intervalo de tiempo viene un segundo intervalo de tiempo. En especial el segundo intervalo de tiempo puede seguir inmediatamente al primer intervalo de tiempo, es decir, sin una pausa situada entremedio. Durante al menos el 75 % del tiempo del segundo intervalo de tiempo, la unidad de control 10 activa la unidad de estimulación 11 de tal manera, que los elementos de estimulación 12 a 15 generan repetitivamente secuencias de estímulos 22 y la secuencia, en la que los elementos de estimulación 12 a 15 generan dentro de una secuencia los estímulos 22, es constante durante al menos 25 secuencias generadas consecutivamente y después varía. La intensidad de los estímulos 22 en el segundo modo de estimulación es al menos 1,3 veces la intensidad de estímulo prefijada.

La forma de estimulación descrita anteriormente es suficientemente robusta, de tal manera que para el éxito deseado de la estimulación es suficiente si la unidad de estimulación 11 se opera durante solo el 75 % del tiempo del primer intervalo de tiempo en el primer modo de estimulación y durante solo el 75 % del tiempo del segundo intervalo de tiempo en el segundo modo de estimulación. Como es natural también pueden aumentarse los tiempos operacionales del primer y del segundo modo de estimulación en el respectivo intervalo de tiempo. Por ejemplo la unidad de estimulación 11 puede operarse durante todo el primer intervalo de tiempo en el primer modo de estimulación y durante todo el segundo intervalo de tiempo en el segundo modo de estimulación. Durante los espacios de tiempo, en los que la unidad de estimulación 11 durante el primer intervalo de tiempo no se opera en el primer modo de estimulación o durante el segundo intervalo de tiempo no se opera en el segundo modo de estimulación, o bien no puede realizarse una estimulación o sí una estimulación, que en especial puede ejecutarse de forma diferente a la estimulación descrita en esta solicitud.

Para los pacientes puede ser ventajoso llevar a cabo el cambio desde el primer modo de estimulación al segundo modo de estimulación no repentinamente, sino de forma fraccionada, como se ha representado a modo de ejemplo en la fig. 2. Un cambio repentino desde una intensidad de estímulo subliminal en el primer modo de estimulación a una intensidad de estímulo supraliminal en el segundo modo de estimulación puede ser muy desagradable, p.ej. doloroso. Para conformar esta transición de manera más agradable, pueden usarse efectos de aclimatación, por medio de que en el marco de la transición desde el primer intervalo de tiempo al segundo intervalo de tiempo se conmute varias veces entre los dos modos de estimulación. La medida de los efectos secundarios, p.ej. dolores, no solo depende de la intensidad de estímulo, sino también de la duración de la aplicación de estímulos. Mediante la aplicación de periodos cortos en el segundo modo de estimulación puede debilitarse claramente la aparición de los efectos secundarios. Pueden obtenerse incluso efectos de aclimatación, de tal manera que los efectos secundarios en el segundo modo de estimulación, aplicado posteriormente de forma duradera, se producen menos que sin la transición fraccionada. La duración entre la conmutación entre el primer y el segundo modo de estimulación puede variar en el tiempo en el marco de la transición, p.ej. aumentar, como se muestra a modo de ejemplo en la fig. 2.

En las figs. 3A y 3B se muestran unos ejemplos de realización para estimulaciones en el primer y en el segundo modo de estimulación.

La fig. 3A muestra una estimulación CR, en la que los cuatro elementos de estimulación 12 a 15 generan, en el primer modo de estimulación, unas secuencias de estímulos 22 que varían rápidamente de forma repetitiva. En la fig. 3A se han trazado los estímulos 22 generados por los elementos de estimulación 12 a 15 con relación al tiempo t. Las secuencias se generan en un retículo de tiempo prefijado, que se compone de ciclos consecutivos. Los ciclos individuales se han acotado entre sí en la fig. 3A mediante una líneas a trazos. Cada ciclo presenta la longitud T_{stim} . En cada ciclo, en el que se produce una estimulación, los elementos de estimulación 12 a 15 generan juntos exactamente una secuencia de estímulos 22 y cada elemento de estimulación 12 a 15 genera exactamente un estímulo 22, es decir, cada secuencia se compone en el presente ejemplo de una sucesión de cuatro estímulos 22 desplazados en el tiempo, que en especial son generados respectivamente por diferentes elementos de estimulación 12 a 15, en donde el desplazamiento de tiempo puede referirse en especial a los puntos de inicio del estímulo 22. Al comienzo de cada ciclo se varía en el presente ejemplo la secuencia en la que los elementos de estimulación 12 a 15 generan el estímulo 22. Un relleno diferente de las barras mostradas en al fig. 3A, que simbolizan los estímulos 22, muestra una variación de la secuencia. Por ejemplo los elementos de estimulación 12 a 15 generan, en el primer ciclo mostrado en la fig. 3A, los estímulos 22 en la secuencia 15-12-14-13. En el segundo ciclo la secuencia es de 15-13-14-12 y en el tercer ciclo la secuencia es de 12-15-14-13.

Como se ha descrito anteriormente, está previsto que las secuencias permanezcan iguales durante un máximo de 5 secuencias generadas consecutivamente y después se modifiquen. Asimismo la variación de las secuencias puede realizarse con un ritmo constante, es decir, una variación siempre tiene lugar después de i_{Modus_1} ciclos, en donde i_{Modus_1} es un número entero de 1 a 5. Alternativamente el número de ciclos, según el cual se varía la secuencia, puede determinarse conforme a reglas estocásticas o deterministas o una combinación de estocásticas y deterministas.

Conforme a una configuración, en la estimulación CR mostrada en la fig. 3A, solo se varía la secuencia en la que los elementos de estimulación 12 a 15 generan para cada secuencia el estímulo 22. Todos los restantes parámetros de estimulación pueden permanecer constantes durante la estimulación CR.

La variación de las secuencias puede realizarse de forma estocástica o determinista, o bien de forma mixta estocástica-determinista.

Puede estar previsto que la estimulación CR en el primer modo de estimulación se realice continuamente, es decir, que en ciclos consecutivos se generan siempre secuencias de estímulos 22. Sin embargo, alternativamente pueden mantenerse también unas pausas durante la estimulación CR, en especial durante ciclos enteros. De esta forma durante n_{Modus_1} ciclos consecutivos pueden generarse unos estímulos 22 y durante los subsiguientes m_{Modus_1} ciclos no generarse ningún estímulo, que esté diseñado para desincronizar una actividad sincrónicamente enfermiza y oscilatoriamente neuronal, en donde n_{Modus_1} y m_{Modus_1} son números enteros no negativos. El modelo formado por n_{Modus_1} ciclos con estimulación y m_{Modus_1} ciclos sin estimulación puede proseguirse periódicamente. Para la forma de estimulación mostrada a modo de ejemplo en la fig. 3A se aplica $n_{Modus_1} = 3$ y $m_{Modus_1} = 2$.

Es concebible que se apliquen durante las pausas de estimulación, en especial con la unidad de estimulación 11, otros estímulos que no estén diseñados para suprimir la actividad sincrónicamente enfermiza y oscilatoriamente neuronal. Alternativamente, la unidad de estimulación 11 no genera durante las pausas de estimulación ningún tipo de estímulo.

Siempre que esté previsto variar las secuencias después de un número i_{Modus_1} de secuencias ($i_{Modus_1} \leq 5$), conforme a una conformación no se cuentan aquí los ciclos sin estimulación, es decir, en esta conformación se produce una variación de la secuencia en la que los elementos de estimulación 12 a 15 generan los estímulos 22, solo si realmente en i_{Modus_1} ciclos se ha aplicado respectivamente una secuencia de estímulos 22.

Cada uno de los cuatro elementos de estimulación 12 a 15 estimula respectivamente una de las subpoblaciones 32 a 34 representadas en la fig. 1 de la población neuronal 31 enfermiza. Durante los 5 ciclos como máximo, en los que las secuencias son constantes, cada uno de los elementos de estimulación 12 a 15 aplica el estímulo 22 periódicamente con el periodo T_{stim} . Los estímulos 22 producen una reposición de fase de la actividad neuronal de la subpoblación respectivamente estimulada. Además de esto el retardo temporal entre los estímulos 22, directamente consecutivos en el tiempo dentro de una secuencia y generados por diferentes elementos de estimulación, es de $T_{stim}/4$, ya que en el presente ejemplo de realización se emplean cuatro elementos de estimulación 12 a 15 para la estimulación CR. Para el caso general de P elementos de estimulación utilizados para la estimulación, el retardo temporal entre los estímulos 22, directamente consecutivos dentro de una secuencia y generados por diferentes elementos de estimulación, sería de T_{stim}/P (dentro de este valor puede existir también una variación de p.ej. hasta un $\pm 5\%$, $\pm 10\%$ o $\pm 20\%$). El retardo temporal T_{stim}/P puede referirse también a los tiempos de inicio de los estímulos 22. Los estímulos 22 generados por diferentes elementos de estimulación pueden ser idénticos hasta en los diferentes momentos de inicio.

El periodo T_{stim} , que por un lado indica 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 estar próximo al periodo medio de la oscilación patológica de la población neuronal 31 con la actividad sincrónicamente enfermiza y oscilatoriamente neuronal, respectivamente variar respecto al periodo medio p.ej. hasta un $\pm 5\%$, $\pm 10\%$ o $\pm 20\%$. El periodo de la oscilación patológica de la población neuronal 31 estimulada puede medirse, por ejemplo mediante EEG. Sin embargo, también es posible utilizar para el periodo de la oscilación

patológica valores procedentes de la bibliografía o de la experiencia, que se refieran a la respectiva enfermedad a tratar.

5 Los estímulos 22 reponedores de la fase pueden ser por ejemplo estímulos aislados o también estímulos compuestos. Por ejemplo cada estímulo 22 puede estar compuesto por un tren de impulsos con de 2 a 100, en especial de 2 a 10 impulsos aislados. Dentro de un tren de impulsos los impulsos aislados se repiten sin interrupción con una frecuencia dentro de un rango de 50 a 500 Hz, en especial dentro de un rango de 100 a 150 Hz. Los impulsos de un tren de impulsos pueden ser idénticos.

10 La intensidad de los estímulos 22, es decir, la amplitud de los estímulos 22, es en el primer modo de estimulación menor o igual que una intensidad de estímulo prefijada. La intensidad de estímulo prefijada puede ser en especial subliminal, en el sentido de que los estímulos 22 solo tengan unos efectos desincronizadores durante la estimulación, pero que no sobrevivan al final de la estimulación, es decir, después del final de la estimulación con los estímulos 22 cuya intensidad de estímulo no supere la intensidad de estímulo prefijada, desaparece el efecto desincronizador.

15 La unidad de estimulación 11 puede contener básicamente cualquier número L de elementos de estimulación ($L \geq 2$), pero durante una estimulación no es imprescindible que se utilicen todos los L elementos de estimulación, por ejemplo también puede generar los estímulos 22 solo una selección de P de los L elementos de estimulación ($2 \leq P \leq L$). Con P elementos de estimulación se obtienen P! posibles secuencias diferentes, en donde en cada una de estas secuencias de cada uno de los P elementos de estimulación se genera exactamente un estímulo 22. Es concebible emplear todas las P! posibles secuencias para la estimulación o seleccionar, de entre la cantidad de P! posibles secuencias, una subcantidad para la estimulación. Esta subcantidad puede variar también en el tiempo conforme a
20 unas reglas estocásticas o deterministas o una combinación de estocásticas y deterministas. La sucesión de las secuencias puede ser aleatoria o determinarse antes del inicio o también durante la estimulación.

Mediante la estimulación en el primer modo de estimulación se lleva la población neuronal 31 a un estado, en el que es claramente más sensible para la siguiente estimulación en el segundo modo de estimulación con una secuencia de variación lenta y una mayor intensidad de estímulo.

25 La estimulación en el segundo modo de estimulación puede presentar las mismas conformaciones hasta en el número de ciclos, después de los cuales se varía la secuencia, y la intensidad de estímulo, que la simulación en el primer modo de estimulación explicado con relación a la fig. 3A. A continuación se explican las diferencias de la estimulación en el segundo modo de estimulación frente a la estimulación en el primer modo de estimulación.

30 La fig. 3B muestra una estimulación CR, en la que los cuatro elementos de estimulación 12 a 15 generan unas secuencias de estímulos 22, que varían lentamente de forma repetitiva, en el segundo modo de estimulación. El orden, en el que los elementos de estimulación 12 a 15 generan los estímulos 22 dentro de una secuencia, se mantiene constante durante al menos 25 secuencias generadas consecutivamente y solo después se varía. Es asimismo concebible aumentar la repetición de la misma secuencia y mantener constante el orden, en el que los elementos de estimulación 12 a 15 generan los estímulos 22 para cada ciclo, durante por ejemplo al menos 30 o al menos 25
35 secuencias generadas consecutivamente. En este punto debe tenerse además en cuenta que en la fig. 3B, para obtener una mejor visión general, las secuencias varían ya después de menos de 25 secuencias. Sin embargo, esto solo debe entenderse como una representación simplificada de una variación de secuencia lenta en comparación con la fig. 3A.

40 La variación de las secuencias puede producirse en el segundo modo de estimulación con un ritmo constante, es decir, una variación tiene lugar por ejemplo siempre después de i_{Modus_2} ciclos, en donde se aplica $i_{\text{Modus}_2} \geq 25$. Alternativamente el número de ciclos, según el cual varía la secuencia, puede determinarse conforme a reglas estocásticas o deterministas o una combinación de estocásticas y deterministas.

45 Como en la estimulación en el primer modo de estimulación, también en la estimulación en el segundo modo de estimulación puede variarse solamente el orden en el que los elementos de estimulación 12 a 15 generan los estímulos para cada secuencia. Todos los restantes parámetros de estimulación pueden permanecer constantes durante la estimulación.

La variación de las secuencias puede producirse p.ej. de forma estocástica o determinista o de forma combinada estocástica-determinista.

50 La estimulación CR puede realizarse en el segundo modo de estimulación continuamente, es decir, en ciclos consecutivos se generan siempre secuencias de estímulos 22. Sin embargo, alternativamente pueden mantenerse también unas pausas durante la estimulación CR, en especial durante ciclos enteros. De esta forma durante n_{Modus_2} ciclos consecutivos pueden generarse unos estímulos 22 y durante los subsiguientes m_{Modus_2} ciclos no generarse ningún estímulo 22, que esté diseñado para desincronizar la actividad sincrónicamente enfermiza y oscilatoriamente neuronal, en donde n_{Modus_2} y m_{Modus_2} son números enteros no negativos. El modelo formado por n_{Modus_2} ciclos con
55 estimulación y m_{Modus_2} ciclos sin estimulación puede proseguirse periódicamente. Para la forma de estimulación mostrada a modo de ejemplo en la fig. 3B se aplica $n_{\text{Modus}_2} = 3$ y $m_{\text{Modus}_2} = 2$. Los valores para n_{Modus_2} y m_{Modus_2} del segundo modo de estimulación pueden, pero no tienen que ser idénticos a los valores para n_{Modus_1} o m_{Modus_1} del

primer modo de estimulación.

Es concebible que se apliquen durante las pausas de estimulación, en especial con la unidad de estimulación 11, otros estímulos que no estén diseñados para suprimir la actividad sincrónicamente enfermiza y oscilatoriamente neuronal. Alternativamente, la unidad de estimulación 11 no genera durante las pausas de estimulación ningún tipo de estímulo.

- 5 Siempre que esté previsto variar las secuencias después de un número i_{Modus_2} prefijado de secuencias ($i_{\text{Modus}_2} \geq 25$), conforme a una conformación no se cuentan aquí los ciclos sin estimulación, es decir, en esta conformación se produce una variación de la secuencia en la que los elementos de estimulación 12 a 15 generan los estímulos 22, solo si realmente en i_{Modus_2} ciclos se ha aplicado respectivamente una secuencia de estímulos 22.

- 10 La intensidad de los estímulos 22, es decir la amplitud de los estímulos 22, en el segundo modo de estimulación es al menos 1,3 veces la intensidad de estímulo prefijada. La intensidad de los estímulos 22 puede ser en especial tan grande, que se conseguiría un efecto terapéutico marcado y prolongado y/o desincronizador, si se aplicara el estímulo 22 durante todo el tiempo de estimulación, es decir, durante el primer y el segundo periodo de tiempo. Conforme a una conformación, el límite inferior para la intensidad de estímulo en el segundo modo de estimulación es mayor que 1,3 veces la intensidad de estímulo prefijada y es 1,5 o 1,7 veces la intensidad de estímulo prefijada. Siempre que en 15 los estímulos 22 se trate de estímulos 22 eléctricos controlados por la corriente, la intensidad de estímulo viene dada por la intensidad de corriente de los estímulos 22. En el caso de estímulos ópticos 22 la intensidad de estímulo puede ser la intensidad luminosa de los estímulos 22.

- 20 En la estimulación en dos fases aquí descrita, la intensidad de estímulo se dosifica sin pérdida o limitación de la efectividad. Durante la primera fase, es decir, en el primer modo de estimulación, es suficiente con una intensidad de estímulo subliminal, con lo que pueden reducirse claramente efectos indeseados. Mediante la estimulación en el primer modo de estimulación se lleva la población neuronal 31 a un estado, en el que es claramente más sensible para la estimulación en el segundo modo de estimulación que se lleva a cabo a continuación en la segunda fase. La estimulación en dos fases hace posible en consecuencia un mejor efecto estimulador al mismo tiempo que unos menores efectos secundarios y otros efectos indeseados.

- 25 El principio activo de la estimulación en dos fases que sirve de base, precisamente la amplificación de la acción desincronizadora de la estimulación con una secuencia de variación lenta mediante una estimulación preconectada con una secuencia de variación rápida, no solo es aplicable en el caso de una intensidad de estímulo subliminal de la estimulación con una secuencia que varía rápidamente. Más bien la acción de la estimulación en dos fases en la primera fase supraliminal es, al menos tendencialmente, mejor que todas las otras variantes de la estimulación CR 30 con la misma intensidad y duración. Para el caso de la primera fase con intensidad de estímulo supraliminal, sin embargo, desaparece la ventaja especial de que, mediante la utilización de la estimulación subliminal, pueden evitarse o al menos reducirse efectos secundarios y otros efectos indeseados.

- 35 El dispositivo 1 representado en la fig. 1 para estimular neuronas con una actividad sincrónicamente enfermiza y oscilatoriamente neuronal lleva a cabo una estimulación llamada de "bucle abierto", es decir, una estimulación sin sensores, que se utilizan para acuse de recibo y/o control de la estimulación.

- 40 La fig. 4 muestra esquemáticamente un dispositivo 3 para estimular neuronas con una actividad sincrónicamente enfermiza y oscilatoriamente neuronal, con el que puede llevarse a cabo una estimulación de "bucle cerrado". El dispositivo 2 es un perfeccionamiento del dispositivo 1 representado en la fig. 1 y contiene, al igual que el dispositivo 1, una unidad de control 10 y una unidad de estimulación 11 implantable, las cuales presentan las mismas funciones y características que las unidades de control y estimulación 10, 11 del dispositivo 1 antes descritas.

- 45 Además de esto el dispositivo 2 comprende una unidad de medición 16. El efecto de estimulación conseguido mediante los estímulos 22 se monitoriza con ayuda de la unidad de medición 16. La unidad de medición 16 recibe una o varias señales de medición 23 medidas en el paciente, las convierte dado el caso en señales eléctricas 24 y las alimenta a la unidad de control 10. En especial mediante la unidad de medición 16 puede medirse la actividad neuronal en la zona de destino estimulada o en una zona ligada a la zona de destino, en donde la actividad neuronal de esta zona está estrechamente correlacionada con la actividad neuronal de la zona de destino. Mediante la unidad de medición 16 puede medirse también una actividad no neuronal, p.ej. muscular, o la activación del sistema nervioso autónomo, siempre que las mismas estén estrechamente correlacionadas con la actividad neuronal de la zona de destino.

- 50 La unidad de medición 16 contiene uno o varios sensores, que hacen posible comprobar en especial una disminución o un aumento de la amplitud de la actividad patológicamente oscilatoria.

- 55 Como sensores pueden emplearse sensores no invasivos, p.ej. electrodos de electroencefalografía (EEG) o electromiografía (EMG) o sensores de magnetoencefalografía (MEG) usados crónica o intermitentemente. La actividad neuronal puede establecerse también mediante la detección de modelos de movimiento característicos como temblor, aquinesia o ataques epilépticos con ayuda de acelerómetros o giróscopos o, indirectamente, mediante la medición de la activación del sistema nervioso autónomo a través de la medición de la resistencia cutánea a la conducción. También pueden utilizarse para el control del éxito de la estimulación unos valores de sensibilidad, que el paciente introduce en aparatos portátiles, p.ej. smartphones. Los valores de sensibilidad de este tipo también pueden establecerse a través

de cuestionarios breves.

5 Alternativamente los sensores pueden estar implantados en el cuerpo del paciente. Como sensores invasivos pueden usarse por ejemplo electrodos epicorticales, electrodos cerebrales profundos para medir p.ej. potenciales de campo locales, electrodos cerebrales sub- o epidurales, electrodos EEG subcutáneos y electrodos de espina dorsal sub- o epidurales. Los electrodos profundos para medir los potenciales de campo locales pueden estar constructivamente reunidos o incluso ser idénticos a los electrodos profundos utilizados para la estimulación.

La unidad de control 10 trata las señales 24, p.ej. las señales 24 pueden amplificarse y/o filtrarse, y analiza las señales tratadas 24. La unidad de control 10 comprueba el éxito de la estimulación basándose en las señales de medición 23 recibidas como reacción a la aplicación de los estímulos 22.

10 En cuanto se haya comprobado una desincronización marcada, una clara mejora diagnóstica clínica o una marcada mejora de la sensibilidad del paciente, en especial basándose en las señales de medición 23 recibidas por la unidad de medición 16, puede conmutarse del primer modo de estimulación al segundo modo de estimulación, en especial con ayuda de la unidad de control 10. En especial puede estar prevista una unidad de introducción de datos acoplada a la unidad de control 10, que puede ser manejada por el paciente y/o por el médico que lo trate, y con la misma
15 conmutarse del primer modo de estimulación al segundo modo de estimulación.

El éxito de la estimulación puede comprobarse en especial a través de una comparación del valor umbral. Según qué señales se utilicen para establecer el éxito de la estimulación, se obtienen diferentes comparaciones del valor umbral. Si p.ej. se mide la sincronización neuronal enfermiza a través de los sensores de la unidad de medición 16, p.ej. electrodos EEG o electrodos profundos (como señal LFP), es suficiente conforme a la experiencia el descenso de la
20 sincronización en un valor prefijado, p.ej. en al menos un 20 %, en comparación con la situación sin estimulación, para determinar un éxito suficiente de la estimulación y cambiar del primer al segundo modo de estimulación. Sin embargo, pueden elegirse valores mayores, p.ej. del 50 % y mayores, para estimular más tiempo en el primer modo de estimulación y con ello con menor intensidad de estímulo.

25 La mejora diagnóstica clínica se determina basándose en unas variaciones normales, conocidas por el técnico, de scores o cuestionarios clínicos. Para ello se utilizan p.ej. los valores delta S conocidos de la literatura para una "minimal clinically relevant change" (variación clínicamente relevante mínima) o incluso valores mayores, p.ej. 2 x delta S.

Adicionalmente al reglaje antes descrito, que determina la conmutación del primer al segundo modo de estimulación, puede estar previsto un reglaje adicional que actúa en una escala de tiempos más lenta. Si se ha ajustado un éxito de la terapia durante un periodo de tiempo predefinido, p.ej. 1 hora, se desconecta la estimulación. El éxito de la terapia
30 se mide a este respecto como se ha descrito anteriormente, en donde los valores umbrales para un éxito suficiente de la terapia los puede preajustar el usuario, p.ej. un descenso de la sincronización inicial en un 80 %. Si estos valores umbrales se superan de nuevo durante un tiempo predefinido, p.ej. 60 s, y/o el paciente comunica una sensibilidad ya no suficientemente mejorada, se reinicia la estimulación en dos fases como se ha descrito anteriormente.

35 Con ayuda de la unidad de medición 16 del dispositivo 2 pueden estimarse valores correspondientes a las duraciones del primer intervalo de tiempo y del segundo intervalo de tiempo para un paciente respectivo, que se necesitan para conseguir el éxito deseado de la estimulación. A continuación pueden utilizarse estas informaciones para una aplicación con el dispositivo 1, que no posee ninguna unidad de medición. Básicamente las duraciones del primer y del segundo intervalo de tiempo pueden estar dentro de un margen de minutos o de horas.

40 Asimismo puede determinarse con ayuda de la unidad de medición 16, conforme a una conformación, la intensidad de estímulo prefijada a partir de la cual se obtiene el límite superior o inferior para las intensidades de estímulo en el primer y en el segundo modo de estimulación. También esta información puede usarse a continuación a la hora de aplicar el dispositivo 1. Para determinar la intensidad de estímulo prefijada se opera la unidad de estimulación 11 p.ej. en el primer modo de estimulación y la intensidad del estímulo 22 se aumenta partiendo de cero, hasta que se ajusta un efecto agudo, es decir una disminución de la sincronización de la población neuronal 31 estimulada, que sin embargo desaparece de nuevo una vez finalizada la estimulación. A partir de la intensidad de estímulo así lograda
45 puede derivarse la intensidad de estímulo prefijada, por medio de que la intensidad de estímulo prefijada se seleccione por ejemplo de entre un rango, cuyo límite inferior represente la intensidad de estímulo con la que se ajusta una disminución de la sincronización de la población neuronal estimulada, y cuyo límite superior sea p.ej. 1,1 veces la intensidad de estímulo antes citada.

50 Los componentes individuales de los dispositivos 1 y 2, en especial la unidad de control 10, la unidad de estimulación 11 y/o la unidad de medición 16, pueden estar separados constructivamente unos de otros. Los dispositivos 1 y 2 pueden entenderse por ello también como sistemas. Para llevar a cabo sus tareas, la unidad de control 10 puede contener un procesador, p.ej. un microcontrolador. Los procedimientos de estimulación aquí descritos pueden estar archivados como código de software en una memoria asociada a la unidad de control 10.

55 La unidad de estimulación 11 puede ser p.ej. un marcapasos cerebral y presenta en este caso uno o varios electrodos implantables, p.ej. electrodos profundos, así como dado el caso unos cables de conexión conectados entremedio. 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 se han introducido en el adaptador de electrodo.

La fig. 5 muestra esquemáticamente un dispositivo 40 para la estimulación eléctrica invasiva de neuronas con una actividad sincrónicamente enfermiza y oscilatoriamente neuronal, conforme a una forma de realización de la invención. El dispositivo 40 comprende dos electrodos 41, 42, que están implantados en el cerebro del paciente y están conectados a través de un cable 43 a un conector 44. El conector 44 está conectado a su vez a través de un cable 45 a una unidad de control 46. El dispositivo 40 puede presentar las funciones de los dispositivos 1 y 2 descritos anteriormente.

Son conocidas las unidades de estimulación implantables para la estimulación óptica de tejidos neuronales. Por ejemplo una fuente luminosa, como p.ej. un láser, un diodo láser o un LED, puede producir un haz luminoso, que con ayuda de un acoplamiento luminoso se distribuya entre las entradas de un haz de fibras formado por varias fibras ópticas. Una unidad de control prefija a este respecto p.ej., en qué momento se acopla un impulso luminoso aislado o un tren de impulsos luminosos y en qué fibra del haz de fibras. Los puntos de desacoplamiento de las fibras aisladas del haz de fibras, es decir los extremos de las fibras, están situados en diferentes puntos en la zona de destino en el cerebro o en al espina dorsal del paciente. La luz estimula de este modo diferentes lugares de la zona de destino, en una secuencia temporal prefijada mediante la unidad de control. Evidentemente pueden utilizarse también otras unidades de estimulación implantables, que sean apropiadas para la estimulación óptica directa de tejidos neuronales.

Como se ha descrito anteriormente, los estímulos 22 producen durante la estimulación CR una reposición, un llamado reset, de la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas. Con ayuda de las señales de medición 23 recibidas por la unidad de medición 16 puede comprobarse la reposición de fase de los estímulos 22 aislados. Un análisis de este tipo puede llevarse a cabo antes de la verdadera neuroestimulación en dos fases terapéutica.

Para ello se mide a través de un sensor de la unidad de medición 16 una señal, la cual represente suficientemente la actividad de la subpoblación estimulada a través del canal de estimulación nº j. Esta señal se obtiene ya sea directamente de la subpoblación a través de una medición no invasiva, p.ej. a través de electrodos EEG o MEG, o bien una medición invasiva, p.ej. a través de electrodos implantados, como EEG superficial o como potencial de campo local a través de electrodos profundos. La señal puede establecerse también indirectamente a través de la medición de un valor correlacionado con la actividad de la subpoblación estimulada. Para esto son apropiadas p.ej. señales EEG/MEG/LFP de la actividad neuronal de otra población neuronal acoplada estrechamente a esta subpoblación o unas señales de electromiografía, acelerómetro o giróscopo correspondientes.

Debido a que las señales neuronales normalmente contienen una actividad rítmica en diferentes bandas de frecuencia, en estos casos es ventajoso establecer la señal $x_j(t)$ que representa la actividad oscilatoria patológica de la subpoblación estimulada por el canal de estimulación nº j, p.ej. mediante filtrado paso bajo, análisis Wavelet o descomposición en modo empírico.

Una forma de proceder solo poco compleja de comprobar una reposición de fase consiste en determinar la respuesta de estímulo promediada. Para ello se aplica en los momentos T_1, T_2, \dots, T_i un estímulo con idénticos parámetros de estímulo. Las separaciones entre los estímulos aislados $T_{k+1} - T_k$ deberían ser suficientemente grandes y aleatorias, es decir no constantes, para evitar procesos oscilatorios (véase P. A. Tass: Transmission of stimulus-locked responses in two coupled phase oscillators. Phys. Rev E 69, 051909-1-24 (2004)). Normalmente las separaciones $T_{k+1} - T_k$ deberían estar en un rango de al menos la décima parte, mejor la centésima parte del periodo medio de la oscilación patológica. La respuesta de estímulo promediada en todos los l estímulos de prueba se calcula conforme a la siguiente ecuación:

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

Siempre que las separaciones $T_{k+1} - T_k$ entre los estímulos aislados sean suficientemente grandes, no se obtiene en el rango pre-estímulo, es decir en el rango antes de la aplicación de un estímulo respectivo, ninguna respuesta de estímulo promediada (véase P. A. Tass: Transmission of stimulus-locked responses in two coupled phase oscillators. Phys. Rev E 69, 051909-1-24 (2004)). Puede determinarse una reposición de fase si puede detectarse una respuesta de estímulo promediada, es decir si en el rango post-estímulo, es decir en el rango para $t > 0$, en donde $t = 0$ representa el momento de inicio del respectivo estímulo, se encuentra una respuesta de estímulo distinta de cero. Esto puede establecerse mediante inspección visual. Esto también puede hacerse a través del dispositivo 2, en especial de la unidad de control 10, por medio de que se contemple la distribución pre-estímulo de $\bar{x}_j(t)$ o $|\bar{x}_j(t)|$ y se determine un

valor umbral característico, p.ej. el 99 % de la distribución pre-estímulo de $|\bar{x}_j(t)|$ o simplemente su máximo. Si ahora p.ej. el valor de la respuesta post-estímulo supera en principio o durante un tiempo mínimo prefijado, p.ej. 20 ms, esta valor umbral característico, estamos ante una respuesta promediada distinta de cero. En este caso podemos estar ante una reposición de fase. Es decir, la intensidad de estímulo debería aumentarse hasta que la respuesta post-estímulo se diferencie de una línea cero. Además del procedimiento sencillo, pero que en la práctica ha demostrado buenos resultados, aquí expuesto, pueden utilizarse también otras pruebas estadísticas conocidas por el técnico para

el análisis de las señales.

Una variante más precisa, aunque más compleja, para investigar si los estímulos producen una reposición de fase, la ofrece el análisis de la fase. Para ello se determina la fase $\psi_j(t)$ de $x_j(t)$. Esto se realiza mediante la transformada de Hilbert a partir de la señal determinada mediante filtrado paso bajo o descomposición en modo empírico, la cual representa la actividad oscilatoria patológica. La descomposición en modo empírico hace posible, en comparación con el filtrado paso bajo, una determinación independiente de los parámetros de modos fisiológicamente relevantes en diferentes márgenes de frecuencia (véase 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. Sci. 454:903-995 (1998)). La combinación entre la descomposición en modo empírico y la subsiguiente transformada de Hilbert recibe el nombre de transformada de Hilbert-Huang (véase 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 $\psi_j(t)$ puede determinarse también mediante análisis Wavelet.

Nos encontramos ante una reposición de fase, cuando la fase $\psi_j(t)$ se ajusta a un valor preferido mediante un estímulo (con inicio del estímulo en $t = 0$ después de un tiempo determinado. Es decir, $\{\psi_j(\tau_k + t)\}_{k=1, \dots, l}$ la distribución de los valores de la fase $\psi_j(t)$ obtenida por las l respuestas de estímulo tiene en el momento t (con relación al inicio de la ráfaga en $t = 0$) un valor acumulativo. Al técnico le son conocidos diferentes métodos, con los que puede comprobarse que una distribución tiene un valor acumulativo (es decir un pico). Un método habitual es la determinación del índice de reposición de fase $p(t)$ mediante el valor medio circular:

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

Estamos ante una reposición de fase, si $p(t)$ p.ej. supera el máximo o el 99 % de la distribución pre-estímulo de $p(t)$ (en un momento o dentro de una pequeña ventana de tiempo de p.ej. 20 ms de ancho).

En la práctica ha demostrado ser suficiente el análisis con las respuestas promediadas $\bar{x}_j(t)$.

En las figs. 6 a 9 pueden verse los efectos que pueden conseguirse con la invención aquí descrita, basándose en los resultados de la estimulación. La estimulación se basa en una red de 200 neuronas, en donde todas las neuronas presentan entre ellas un acoplamiento de corto alcance estimulante fuerte y un acoplamiento de gran alcance inhibitorio débil. Las intensidades de acoplamiento sinápticas en la red pueden variarse conforme a reglas STDP (Spike Timing-Dependent Plasticity). Una red inicialmente fuertemente acoplada produce una actividad neuronal muy sincrónica.

Para las simulaciones mostradas en las figs. 6 y 7 la respectiva estimulación CR ha comenzado en $t = 0$ s y ha finalizado en $t = 64$ s. La actividad de la red se ha analizado hasta $t = 128$ s, es decir hasta 64 s tras el final de la estimulación. Durante la estimulación CR se ha estimulado continuamente, es decir, sin ciclos en los que se hayan mantenido pausas.

En las figs. 6 y 7 las figuras en la fila superior muestran respectivamente cuándo cada neurona aislada emite impulsos durante diferentes intervalos de tiempo: antes, durante y después de aplicarse la estimulación CR. La columna izquierda muestra la actividad neuronal durante los últimos 80 ms antes del inicio de la estimulación CR. La columna central muestra la actividad neuronal durante los últimos 80 ms de la estimulación CR, y la columna derecha se refiere a los últimos 80 ms al final el espacio de tiempo sin estimulación subsiguiente que dura 64 s. Las figuras en la fila superior son gráficas de trama de la actividad neuronal, es decir, las descargas eléctricas de las neuronas aisladas se han marcado como puntos. Las figuras en la fila inferior muestran respectivamente cómo muchas neuronas emiten impulsos al mismo tiempo en un plazo de 1 ms durante los respectivos espacios de tiempo.

Para la estimulación mostrada en la fig. 6 se ha utilizado una estimulación CR con una secuencia de variación rápida y una intensidad de estímulo (RVS) subliminal. Como intensidad de estímulo se ha elegido $K = 0,10$. Para la estimulación mostrada en la fig. 7 se ha utilizado una estimulación CR de variación lenta y una intensidad de estímulo supraliminal (SVS), en donde la intensidad de estímulo ha sido $K = 0,15$ y cada secuencia se ha repetido 100 veces, antes de aplicarse una nueva secuencia. La red se encontraba en el mismo estado inicial antes de aplicarse las estimulaciones CR en las figs. 6 y 7.

Como muestra la columna central de la fig. 6, para un efecto agudo es suficiente con la estimulación CR de variación rápida con una intensidad de estímulo baja, en el que grado de sincronización se reduce durante la estimulación CR y tras finalizar la estimulación CR aumenta de nuevo notablemente. Evidentemente la sola aplicación de una estimulación CR de variación lenta con una mayor intensidad de estímulo, mostrada en la fig. 7, tampoco conduce a una desincronización de larga duración.

Para la estimulación mostrada en la fig. 8 se han combinado entre sí las estimulaciones CR de las figs. 6 y 7. En la

5 fig. 8 la primera columna desde la izquierda muestra la actividad neuronal durante los últimos 80 ms antes del inicio de la estimulación CR. La segunda columna muestra la actividad neuronal durante los últimos 80 ms de la estimulación CR con secuencia de variación rápida e intensidad de estímulo subliminal. La tercera columna muestra la actividad neuronal durante los últimos 80 ms de estimulación CR con secuencia de variación lenta e intensidad de estímulo supraliminal. La cuarta columna se refiere a los últimos 80 ms al final del espacio de tiempo sin estimulación subsiguiente que dura 64 s. Se han utilizado los mismos parámetros de estimulación que en las figs. 6 y 7.

Ha quedado demostrado sorpresivamente que mediante las estimulaciones CR aplicadas consecutivamente con secuencia de variación rápida y secuencia de variación lenta se consigue un éxito de estimulación, que se mantiene todavía 64 s después del final de la estimulación CR.

10 Debido a que las condiciones iniciales de la red y el orden de las secuencias consecutivas influyen en la desincronización, se han repetido las estimulaciones para otras diez combinaciones de condiciones iniciales de la red y secuencias. En la fig. 9 se muestran las distribuciones C_{av} de los valores medios resultantes de la intensidad sináptica y las distribuciones S de la sincronización tras finalizar la estimulación CR con una duración de estimulación de 64 s (dos columnas izquierdas) o 128 s (tres columnas derechas) como boxplots para cinco diferentes combinaciones de métodos CR e intensidades de estímulo K. La duración total de la estimulación CR recibe el nombre de T_{CR-on} . La mediana de las distribuciones C_{av} y S se han representado mediante las líneas horizontales en los boxes (cajones). El box se corresponde con la zona en la que está situado el 50 % medio de los datos, las antenas ("whiskers") se corresponden con el 25 % inferior o superior de los datos. Los círculos abiertos designan valores atípicos y se definen como valores, que se encuentra en al menos 1,5 veces de la longitud del box por debajo o por encima del box. Una

15

20 estrella indica que la estimulación en dos fases (columna central) con una estimulación CR inicial con secuencia de variación rápida e intensidad de estímulo subliminal y una estimulación CR a continuación de la misma con una secuencia de variación lenta y una intensidad de estímulo supraliminal tiene un éxito estadísticamente bastante superior a la estimulación en una fase, de 64 a o 128 s de duración (prueba unilateral U de Mann-Whitney, $p < 0,05$).

REIVINDICACIONES

- 1.- Dispositivo (1; 2) para estimular neuronas (31), que comprende
- una unidad de estimulación (11) implantable en el cuerpo del paciente con una pluralidad de elementos de estimulación (12-15) para estimular neuronas (31) en el cerebro y/o en la espina dorsal (30) del paciente con unos estímulos (22), y
 - una unidad de control (10), que opera la unidad de estimulación (11) durante un primer intervalo de tiempo y un segundo intervalo de tiempo posterior al primer espacio de tiempo en diferentes modos de estimulación, en donde
 - la unidad de control (10) activa la unidad de estimulación (11) durante al menos el 75 % de la duración del primer intervalo de tiempo en un primer modo de estimulación, de tal manera que los elementos de estimulación (12-15) generan repetitivamente secuencias de estímulos (22) y el orden, en el que los elementos de estimulación (12-15) dentro de una secuencia generan los estímulos (22), es constante durante un máximo de 5 secuencias generadas consecutivamente y después varía,
 - la unidad de control (10), activa la unidad de estimulación (11) durante al menos el 75 % de la duración del segundo intervalo de tiempo en un segundo modo de estimulación, de tal manera que los elementos de estimulación (12-15) generan repetitivamente secuencias de estímulos (22) y el orden, en el que los elementos de estimulación (12-15) dentro de una secuencia generan los estímulos (22), es constante durante al menos 25 secuencias generadas consecutivamente y después varía, y
 - en donde la intensidad de los estímulos (22) en el primer modo de estimulación es menor o igual que una intensidad de estímulo prefijada y la intensidad de los estímulos (22) en el segundo modo de estimulación es al menos 1,3 veces la intensidad de estímulo prefijada.
- 2.- Dispositivo (1; 2) según la reivindicación 1, en donde las secuencias en el primer y/o en el segundo modo de estimulación se generan en un retículo de tiempo, que se compone de ciclos consecutivos y al menos en algunos de los ciclos se genera en cada caso una secuencia de estímulos (22).
- 3.- Dispositivo (1; 2) según la reivindicación 2, en donde dentro de cada ciclo o bien se genera exactamente una secuencia de estímulos (22) o no se genera ninguna secuencia.
- 4.- Dispositivo (1; 2) según las reivindicaciones 2 o 3, en donde durante n ciclos consecutivos se generan estímulos (22) y durante los siguientes m ciclos no se genera ningún estímulo, y este modelo se continúa periódicamente, en donde n y m son números enteros no negativos.
- 5.- Dispositivo (1; 2) según una de las reivindicaciones anteriores, en donde el modelo según el cual en el primer modo de estimulación el orden en el que los elementos de estimulación (12-15) generan los estímulos (22) dentro de una secuencia es constante durante un máximo de 5 secuencias generadas consecutivamente y después se varía el orden, se repite varias veces.
- 6.- Dispositivo (1; 2) según una de las reivindicaciones anteriores, en donde el modelo según el cual en el segundo modo de estimulación el orden, en el que los elementos de estimulación (12 a 15) generan los estímulos (22) dentro de una secuencia es constante durante al menos 25 secuencias generadas consecutivamente y después se varía el orden, se repite varias veces.
- 7.- Dispositivo (1; 2) según una de las reivindicaciones anteriores, en donde la unidad de estimulación (11) contiene L elementos de estimulación (12 a 15) y en una secuencia respectiva de estímulos (22) P de los L elementos de estimulación (12 a 15) generan los estímulos (22), en donde se aplica $L \geq 2$ y $2 \leq P \leq L$.
- 8.- Dispositivo (1; 2) según la reivindicación 7, en donde cada uno de los P elementos de estimulación (12 a 15) dentro de cada secuencia de estímulos (22) genera exactamente un estímulo (22).
- 9.- Dispositivo (1; 2) según la reivindicación 8, en donde exactamente un estímulo (22) es exactamente un tren de impulsos eléctrico y/u óptico.
- 10.- Dispositivo (2) según una de las reivindicaciones anteriores, que comprende una unidad de medición (16) para recibir unas señales de medición (23), que reproducen una actividad neuronal de las neuronas (31) estimuladas con los estímulos (22).
- 11.- Dispositivo (2) según la reivindicación 10, en donde la unidad de control (10) está diseñada de tal manera que se conmuta del primer modo de estimulación al segundo modo de estimulación cuando la unidad de control (10) determina, basándose en las señales de medición (23), que se reduce en al menos un valor umbral prefijado un grado de sincronización de las neuronas (31) estimuladas mediante la aplicación de los estímulos (22) en el primer modo de estimulación.
- 12.- Dispositivo (1; 2) según una de las reivindicaciones anteriores, en donde los estímulos (22) son estímulos

eléctricos y/u ópticos.

Fig.1

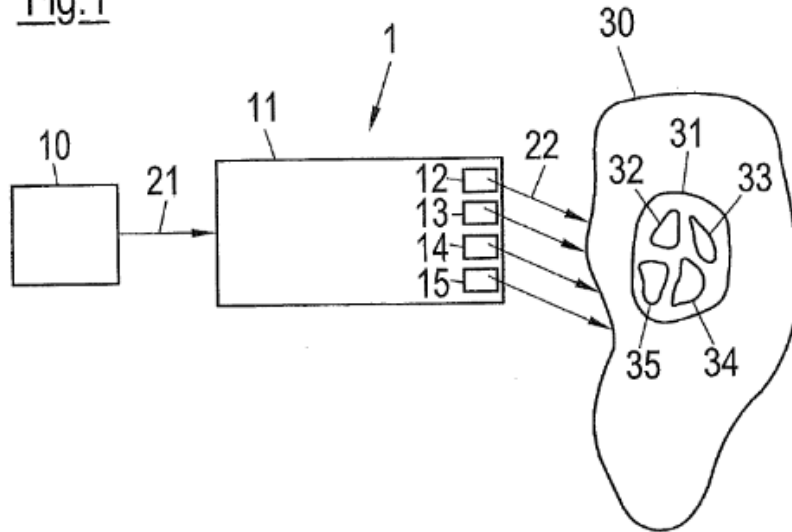


Fig.2

Modo de estimulación

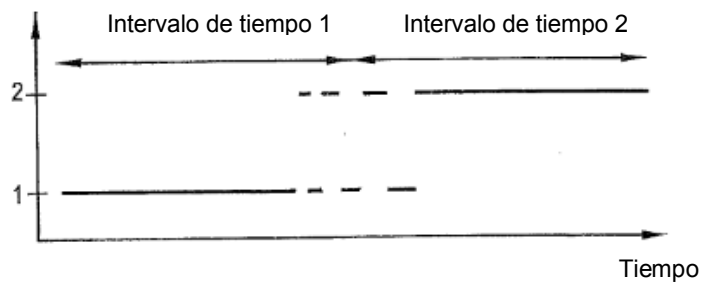


Fig.3a

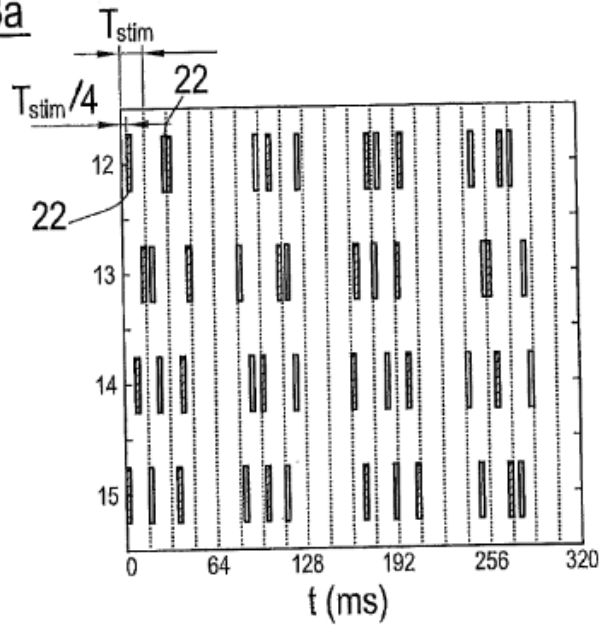
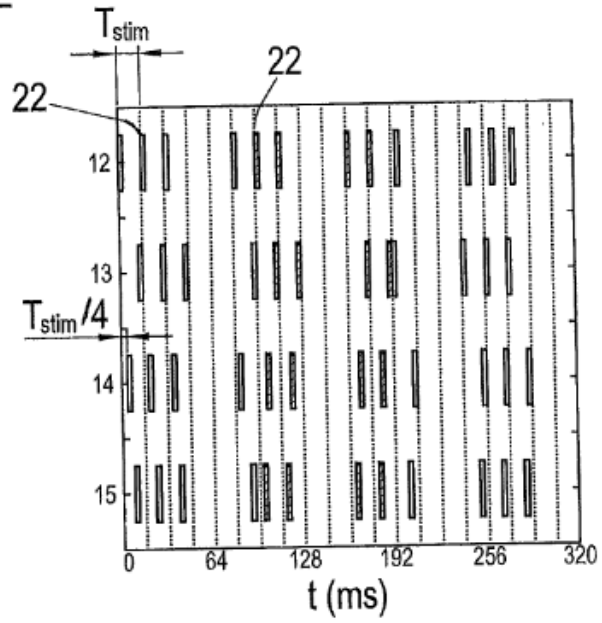
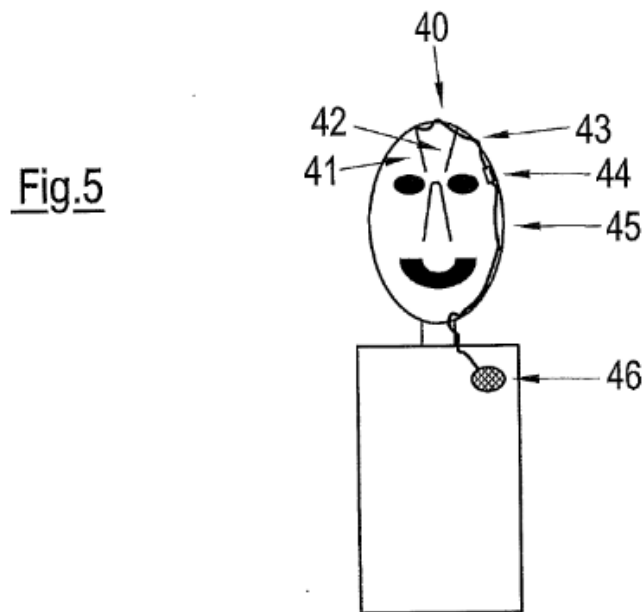
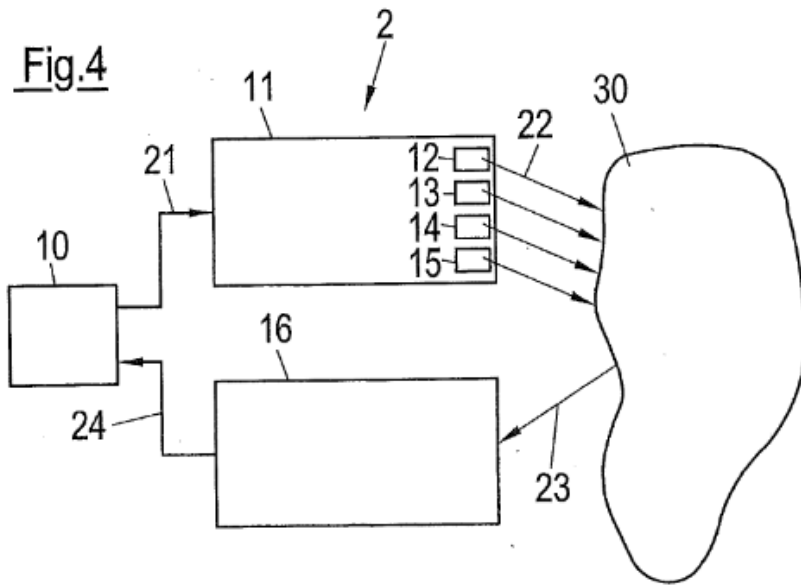


Fig.3b





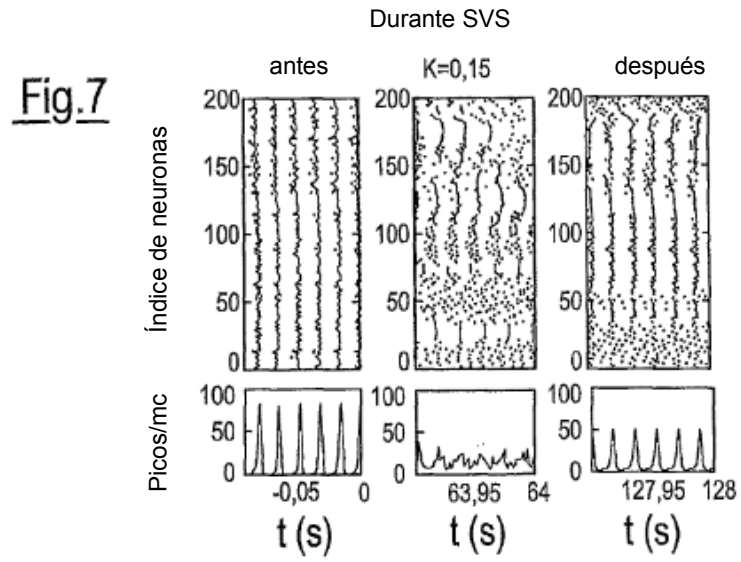
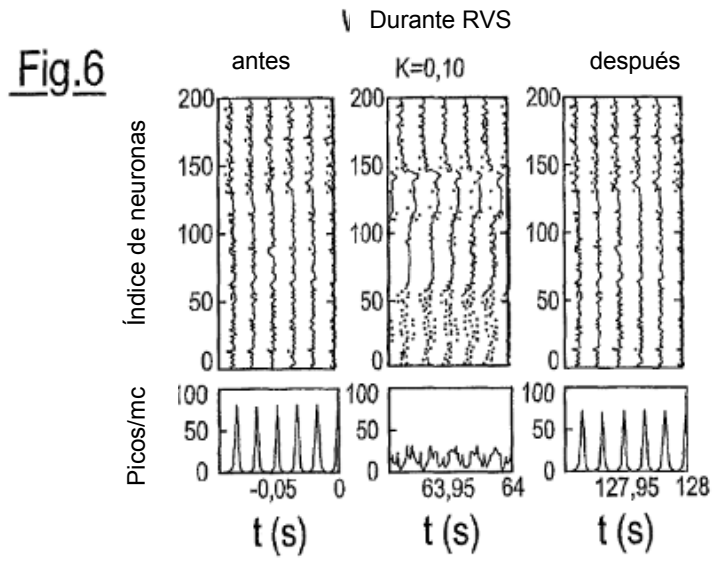


Fig.8

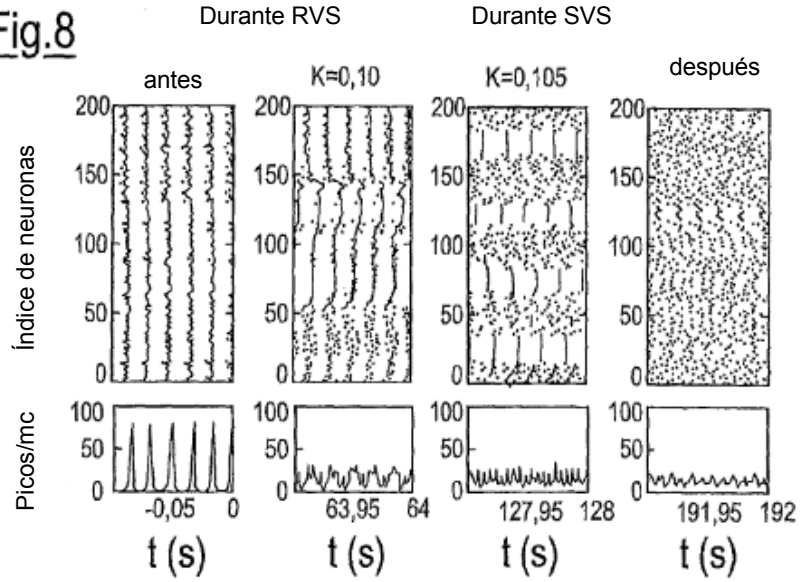


Fig.9

