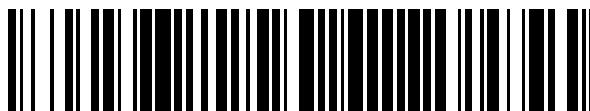


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 917**

51 Int. Cl.:

A61B 5/0476	(2006.01) A61N 1/04	(2006.01)
A61B 5/0488	(2006.01) A61B 5/04	(2006.01)
A61B 5/053	(2006.01) A61H 23/00	(2006.01)
A61B 5/11	(2006.01) A61H 23/02	(2006.01)
A61F 7/00	(2006.01) A61F 7/02	(2006.01)
A61N 1/36	(2006.01) G06Q 50/22	(2008.01)
A61N 5/06	(2006.01) A61N 5/067	(2006.01)
A61B 5/00	(2006.01)	
A61B 5/0484	(2006.01)	
A61B 5/0478	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2016 PCT/EP2016/052389**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2016 WO16128291**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2016 E 16704553 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3215007**

54 Título: **Dispositivo para la calibración de una neuroestimulación mecánicamente táctil y/o térmica no invasiva**

30 Prioridad:
09.02.2015 DE 102015101823

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.04.2020

73 Titular/es:
**TASS, PETER (100.0%)
Max-Josef-Strasse 2
83684 Tegernsee, DE**

72 Inventor/es:
TASS, PETER ALEXANDER

74 Agente/Representante:
TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

ES 2 757 917 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 calibración de una neuroestimulación mecánicamente táctil y/o térmica no invasiva

5 La invención se refiere a un dispositivo para la calibración de una neuroestimulación mecánicamente táctil y/o térmica no invasiva.

10 En pacientes con enfermedades neurológicas o psiquiátricas, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, temblor esencial, acúfenos, distonía o trastorno obsesivo-compulsivo, en áreas circunscritas del cerebro unos grupos de neuronas están patológicamente activos, por ejemplo, son en exceso sincrónicos. En este caso, un gran número de neuronas configura potenciales de acción de modo sincrónico, es decir, las neuronas involucradas se disparan de modo excesivamente sincrónico. En personas sanas, en cambio, las neuronas de estas áreas cerebrales se disparan de una manera cualitativamente diferente, por ejemplo, de una manera no correlacionada.

15 Para el tratamiento de tales enfermedades se han desarrollado técnicas de estimulación que contrarrestan específicamente la actividad neuronal patológicamente sincrónica. La estimulación de "Reinicio Coordinado" (CR, *Coordinated Reset*) destaca en este sentido por su gran eficacia terapéutica y seguridad. La estimulación de CR no invasiva puede realizarse con diferentes modalidades de estimulación: mediante estímulos sensoriales, por ejemplo, vibrotáctiles, mediante estimulación eléctrica o magnética o estimulación mediante ultrasonidos de nervios periféricos o mediante estimulación eléctrica o magnética o estimulación mediante ultrasonidos directa del cerebro o de la médula espinal.

25 La estimulación de CR mecánica táctil, en especial vibrotáctil, se puede usar, por ejemplo, para tratar la enfermedad de Parkinson. Otras indicaciones están representadas, por ejemplo, por epilepsias (mediante estimulación de CR vibrotáctil), trastornos funcionales después de accidente cerebrovascular (mediante estimulación de CR vibrotáctil), síndromes de dolor crónico (mediante estimulación de CR vibrotáctil y/o térmica), migraña (por ejemplo, mediante estimulación de CR visual). Además, estas enfermedades y otras enfermedades cerebrales pueden tratarse con estimulación magnética transcraneal o estimulación eléctrica directa del cerebro o estimulación cerebral directa mediante ultrasonidos.

30 Los dispositivos y procedimientos de estimulación de CR no invasivos tienen claramente menos efectos secundarios y son más económicos que los dispositivos y procedimientos de estimulación de CR invasivos y, por ello, son accesibles para un mayor número de pacientes.

35 De importancia clave para la eficacia de la estimulación de CR es que (i) los estímulos aplicados lleguen en realidad a la población de neuronas que se debe estimular de forma invasiva o no invasiva, es decir, que no se estimule en las partes incorrectas del cuerpo, y (ii) que esta estimulación se produzca en un número suficiente de partes diferentes del cuerpo para que se estimule un número suficiente de subpoblaciones de neuronas diferentes. En la estimulación de CR invasiva, la localización óptima del electrodo implantado se garantiza en el marco de la planificación quirúrgica, entre otras cosas, gracias a información anatómica detallada, por ejemplo, a partir de exámenes por imágenes de resonancia magnética. Sin embargo, en los procedimientos de estimulación no invasiva, la calibración de la localización de los distintos actuadores no invasivos, por ejemplo, la colocación de los estimuladores mecánicamente táctiles o térmicos en la piel en relación con la parte del cuerpo afectada, sigue siendo un problema.

45 En la publicación de la solicitud internacional de patente WO 2013/117655 A1 se describe un dispositivo para la estimulación de neuronas con actividad neuronal sincrónica y oscilatoria patológica, comprendiendo el dispositivo una unidad de estimulación no invasiva para aplicar estímulos para la estimulación de las neuronas de un paciente.

50 La invención se basa en el objetivo de indicar un dispositivo que permita una calibración de base electrofisiológica de los parámetros de estimulación, realizada de forma automática, independientemente del examinador. En particular, se deben establecer, de forma rápida y fiable, zonas adecuadas de la superficie corporal del paciente para la estimulación mecánicamente táctil y/o térmica, a fin de poder estimular las dianas adecuadas en el cerebro para que la estimulación de CR sea eficaz. Además, la invención debe posibilitar (i) llevar a cabo la terapia de manera efectiva, (ii) evitar efectos secundarios, (iii) hacer que el examen que se debe realizar para el ajuste de parámetros sea lo más corto, practicable y soportable posible para el paciente.

El planteamiento de objetivos en el que se basa la invención se resuelve mediante las características de las reivindicaciones independientes. Están indicados configuraciones y perfeccionamientos ventajosos en las reivindicaciones dependientes.

60 La invención se va a explicar con mayor detalle a continuación con referencia a los dibujos. En los mismos muestran:

La Fig. 1 una representación esquemática de un dispositivo para la neuroestimulación de desincronización mecánicamente táctil y/o térmica durante el funcionamiento;

65 la Fig. 2 un diagrama de flujo para ilustrar la calibración del dispositivo mostrado en la Fig. 1;

- las Fig. 3 y 4 representaciones esquemáticas de un manguito con una serie de elementos de estimulación y un grupo de activación que se desplaza sobre el manguito;
- 5 la Fig. 5 una representación esquemática de una secuencia periódica de estímulos;
- la Fig. 6 una representación esquemática de un estímulo de vibración;
- 10 la Fig. 7 una representación esquemática de una selección de un grupo de activación por medio de una tableta;
- la Fig. 8 una representación esquemática de una estimulación de CR con dos grupos de activación;
- 15 la Fig. 9 una representación esquemática de una estimulación de CR con cuatro grupos de activación;
- la Fig. 10 una representación esquemática de un establecimiento de la distancia óptima entre dos grupos de activación;
- 20 la Fig. 11 una representación esquemática de una prueba por parejas de grupos de activación;
- la Fig. 12 una representación esquemática de una prueba iterativa de grupos de activación;
- la Fig. 13 una representación esquemática de un dispositivo para calibrar una estimulación de CR mecánicamente táctil y/o térmica con un manguito fijado al antebrazo del paciente; y
- 25 la Fig. 14 una representación esquemática de un dispositivo para calibrar una estimulación de CR mecánicamente táctil y/o térmica con un manguito fijado al abdomen del paciente.

30 En la Fig. 1 está representado, de forma esquemática, un dispositivo 1 para la estimulación de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria. Con ayuda del dispositivo 1 se pueden calibrar los parámetros de estimulación de una neuroestimulación no invasiva. Además, la actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria se puede suprimir y, en particular, desincronizar. El dispositivo 1 está compuesto por una unidad de control y análisis 10, una unidad de estimulación 11 y una unidad de medición 12. Durante el funcionamiento del dispositivo 1, la unidad de control y análisis 10 lleva a cabo, entre otras cosas, un control de la unidad de estimulación 11. La unidad de control y análisis 10 genera para ello señales de control 21, que son recibidas por la unidad de estimulación 11. La unidad de estimulación 11, que puede contener en particular una pluralidad de elementos de estimulación, genera mediante las señales de control 21 estímulos 22 que se administran a un paciente. Los estímulos 22 pueden ser estímulos mecánicamente táctiles y/o térmicos, pudiendo ser los estímulos mecánicamente táctiles en particular estímulos propioceptivos aplicados a través de la piel, táctiles, vibratorios o vibrotáctiles. Los estímulos 22 pueden ser percibidos en particular de forma consciente por el paciente. La unidad de estimulación 11 y, en particular, también la unidad de control y análisis 10, son unidades no invasivas, es decir, durante el funcionamiento del dispositivo 1 están situadas fuera del cuerpo del paciente y no se implantan quirúrgicamente en el cuerpo del paciente.

45 El efecto de estimulación conseguido por los estímulos 22 se controla con ayuda de la unidad de medición 12. La unidad de medición 12 capta una o varias señales de medición 23 medidas en el paciente, convierte las mismas en señales eléctricas 24 dado el caso y alimenta las mismas a la unidad de control y análisis 10. En particular, mediante la unidad de medición 12 se puede medir la actividad neuronal patológica en el área objetivo estimulada o en un área asociada con el área objetivo, estando la actividad neuronal de esta área correlacionada de forma suficientemente estrecha con la actividad neuronal del área objetivo (por ejemplo, actividad muscular). La unidad de control y análisis 10 procesa las señales 24, por ejemplo, las señales 24 se pueden amplificar y filtrar, y analiza las señales 24 procesadas. Basándose en los resultados de este análisis, la unidad de control y análisis 10 controla, en particular, la unidad de estimulación 11. Para llevar a cabo sus tareas, la unidad de control y análisis 10 puede contener un procesador, por ejemplo, un microcontrolador. Los procedimientos de estimulación descritos en el presente documento pueden estar almacenados como código de software en una memoria asignada a la unidad de control y análisis 10.

60 La unidad de medición 12 contiene uno o varios sensores que miden señales que, en particular con ayuda de un análisis de datos adecuado, permiten detectar: a) un bloqueo de fase (*phase locking*), es decir, una sincronización de fases, entre un tren de impulsos estrictamente periódico (en lo que respecta a la temporización), por una parte, y la fase de la actividad oscilatoria patológica, por otra parte, y b) una disminución o un aumento de la amplitud de la actividad oscilatoria patológica. En una configuración, los sensores de la unidad de medición 12 permiten además detectar (c) un reajuste inducido por estímulos de la fase de actividad oscilatoria patológica.

65 Como sensores pueden utilizarse sensores no invasivos, por ejemplo, electrodos de electroencefalografía (EEG) o electromiografía (EMG) o de uso crónico o intermitente, o sensores de magnetoencefalografía (MEG) (SQUIDS). La actividad neuronal también se puede determinar de manera indirecta mediante la medición del temblor o mediante la

medición de los movimientos con acelerómetros o giróscopos, o mediante la medición de la activación del sistema nervioso autónomo gracias a la medición de la resistencia conductiva de la piel. El paciente también puede introducir los valores de su estado en aparatos portátiles, por ejemplo, teléfonos inteligentes, que se usan para el control del éxito de la estimulación.

5 Como alternativa, los sensores pueden estar implantados en el cuerpo del paciente. Como sensores invasivos pueden servir, por ejemplo, los electrodos epicorticales, los electrodos profundos del cerebro para la medición, por ejemplo, de potenciales de campo locales (LFP), los electrodos cerebrales subdurales o epidurales, los electrodos subcutáneos de EEG y los electrodos subdurales o epidurales de médula espinal. Además, se pueden usar como sensores los
10 electrodos que se pueden fijar a nervios periféricos.

Desde luego puede estar previsto que los componentes individuales del dispositivo 1, en particular la unidad de control y análisis 10, la unidad de estimulación 11 y/o la unidad de medición 12, estén constructivamente separados entre sí. Por lo tanto, el dispositivo 1 también puede entenderse como un sistema.

15 El dispositivo 1 se puede usar, en particular, para el tratamiento de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, por ejemplo enfermedad de Parkinson, temblor esencial, temblor debido a esclerosis múltiple así como otros temblores patológicos, distonía, epilepsia, depresión, síndromes de dolor crónico, trastornos del movimiento, enfermedades cerebelosas, trastornos obsesivo-compulsivos, demencia, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Tourette, autismo, trastornos funcionales después de un accidente cerebrovascular, espasticidad, acúfenos, trastornos del sueño, esquizofrenia, síndrome del intestino irritable, trastornos de adicción, trastorno de personalidad límite, síndrome de déficit de atención, síndrome de hiperactividad con déficit de atención, ludopatía, neurosis, bulimia, anorexia, trastornos de la conducta alimentaria, síndrome de desmotivación, fibromialgia, migraña, cefalea en racimo, cefalea general, neuralgia, ataxia, trastorno de tic o hipertensión, así como otros trastornos que están caracterizados por un
20 aumento patológico de la sincronización neuronal.

Las enfermedades que se han mencionado anteriormente pueden estar causadas por una alteración en la comunicación bioeléctrica de los grupos de neuronas que están interconectados en circuitos específicos. En este sentido, una población de neuronas genera de forma persistente una actividad neuronal patológica y posiblemente
30 una conectividad patológica asociada a ello (estructura de red). Un gran número de neuronas configura, a este respecto, potenciales de acción de forma sincrónica, es decir, las neuronas involucradas se disparan de forma en exceso sincrónica. Además, la población de neuronas enferma presenta una actividad neuronal oscilatoria, es decir, las neuronas se disparan rítmicamente. En el caso de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, la frecuencia media de la actividad rítmica patológica de los grupos neuronales afectados se encuentra aproximadamente en el intervalo de 1 a 30 Hz, pero también se puede encontrar fuera de este intervalo. En personas sanas, sin embargo, las neuronas se disparan de forma cualitativamente diferente, por ejemplo, de forma no correlacionada.

En la Fig. 1 está representado el dispositivo 1 durante una estimulación de CR. En el cerebro 26 o en la médula espinal 26 del paciente, al menos una población de neuronas 27 presenta una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria como se ha descrito anteriormente. La unidad de estimulación 11 administra los estímulos 22 al paciente de tal manera que los estímulos 22 son recibidos a través de receptores y desde allí se transmiten a través del sistema nervioso a la población de neuronas 27 patológicamente activas en el cerebro 26 y/o en la médula espinal 26. Los estímulos 22 están diseñados de tal manera que la actividad patológicamente sincrónica de la población de neuronas 27 se desincroniza como resultado de la estimulación. Una reducción en el índice de coincidencia de las neuronas, causada por la estimulación, puede llevar a una reducción de los pesos sinápticos y, por lo tanto, a un desaprendizaje de la tendencia a producir una actividad patológicamente sincrónica.

Los estímulos 22 mecánicamente táctiles y/o térmicos aplicados por la unidad de estimulación 11 son recibidos por receptores situados en o debajo de la piel y se transmiten al sistema nervioso. Estos receptores incluyen por ejemplo
50 las células de Merkel, los corpúsculos de Ruffini, los corpúsculos de Meissner y los receptores de los folículos pilosos, que actúan en particular como receptores de estímulos 22 táctiles. Los estímulos 22 vibratorios están dirigidos sobre todo a la sensibilidad profunda. Los estímulos 22 vibratorios pueden ser recibidos por receptores situados en la piel, los músculos, el tejido subcutáneo y/o los tendones del paciente. Como receptores de los estímulos 22 vibratorios cabe mencionar, por ejemplo, los cuerpos de Vater-Pacini, que transmiten las sensaciones de vibración y las aceleraciones. Los estímulos 22 térmicos son recibidos por los termorreceptores de la piel. Estos son los receptores calientes (también llamados receptores de calor, sensores calientes o sensores de calor) y sensores fríos (también llamados sensores de frío, receptores fríos o receptores de frío). En la piel del ser humano, los sensores de frío se encuentran a nivel más superficial, los receptores de calor, algo más profundos.

La estimulación dirigida de ciertas áreas del cerebro o de la médula espinal es posible gracias a la asignación somatotópica de regiones del cuerpo a estas áreas. Debido a la clasificación somatotópica de las vías de conducción nerviosa y las áreas cerebrales asociadas, se estimulan diferentes neuronas por estímulos mecánicamente táctiles y/o térmicos que se aplican a diferentes partes de la superficie corporal. Por ejemplo, los elementos de estimulación se pueden colocar en el pie, la pantorrilla y el muslo o la mano, el antebrazo y el brazo del paciente para estimular de
60 este modo ciertas neuronas.
65

Por consiguiente, la unidad de estimulación 11 puede estimular por separado diferentes áreas del cerebro 26 o de la médula espinal 26, al transmitirse los estímulos 22 aplicados a través de las conducciones nerviosas a diferentes áreas objetivo que se encuentran en el cerebro 26 y/o en la médula espinal 26. Las áreas objetivo se pueden estimular durante la estimulación con estímulos 22 posiblemente diferentes y/o con desplazamiento en el tiempo.

En la estimulación de CR se administran a la población de neuronas 27, que presenta una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria, estímulos 22 que provocan un reajuste, un denominado reinicio, de la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas, en la población de neuronas 27. Debido al reajuste se ajusta la fase de las neuronas estimuladas independientemente del valor de fase actual a un, o prácticamente a un valor de fase determinado, por ejemplo, 0° (en la práctica no es posible ajustar exactamente un valor de fase determinado, pero esto tampoco es necesario para una estimulación de CR exitosa). Así, la fase de la actividad neuronal de la población de neuronas 27 enferma se controla mediante una estimulación dirigida. Dado que también es posible estimular la población de neuronas 27 enferma en diferentes sitios, la fase de la actividad neuronal de la población de neuronas 27 enferma en los diferentes sitios de estimulación se puede reajustar en diferentes momentos. Como resultado, la población de neuronas 27 patológica, cuyas neuronas estaban previamente sincronizadas y eran activas con la misma frecuencia y fase, se divide por ello en varias subpoblaciones, que están representadas de forma esquemática en la Fig. 1 y están indicadas con las referencias 28, 29, 30 y 31 (en el presente documento están representadas cuatro subpoblaciones a modo de ejemplo). Dentro de una de las subpoblaciones 28 a 31, las neuronas después del reajuste de la fase siguen siendo sincrónicas y continúan disparándose con la misma frecuencia patológica, pero cada una de las subpoblaciones 28 a 31 presenta, con respecto a su actividad neuronal, la fase impuesta por el estímulo de estimulación. Esto significa que las actividades neuronales de las subpoblaciones individuales 28 a 31 después de reajustar sus fases todavía tienen un recorrido aproximadamente sinusoidal con la misma frecuencia patológica, pero diferentes fases.

Debido a la interacción patológica entre las neuronas, el estado inducido por la estimulación con al menos dos subpoblaciones es inestable, y toda la población de neuronas 27 se aproxima rápidamente a un estado de desincronización completa, en el que las neuronas se disparan sin correlación. El estado deseado, es decir, la desincronización completa, no está presente de inmediato después de la aplicación de los estímulos 22 de reajuste de fase con desplazamiento en el tiempo (o con desplazamiento de fase), sino que suele producirse en unos 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 el hecho de que la desincronización deseada en última instancia solo es posible por el aumento patológico de la interacción entre las neuronas. En este sentido se aprovecha un proceso de autoorganización, que es responsable de la sincronización patológica. El mismo provoca que una división de una población total 27 en subpoblaciones de 28 a 31 con diferentes fases vaya seguida por una desincronización. Por el contrario, la desincronización no se produciría sin un aumento patológico de la interacción de las neuronas.

Además, debido a la estimulación de CR se puede conseguir una reorganización de la conectividad de las redes neuronales alteradas, de manera que se pueden lograr efectos terapéuticos de larga duración. La remodelación sináptica lograda es de gran importancia para el tratamiento eficaz de enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

A continuación se describe una calibración que se lleva a cabo con el dispositivo 1 para determinar con ello los parámetros de estimulación óptimos para la estimulación de CR no invasiva.

De acuerdo con una configuración se lleva a cabo en primer lugar una prueba de sincronización (*entrainment*). Para ello, la unidad de control y análisis 10 controla la unidad de estimulación 11 de tal manera que la unidad de estimulación 11 explora al menos una parte de la superficie corporal del paciente a lo largo de un trayecto y aplica, a este respecto, estímulos 22 de forma periódica, es decir, los estímulos 22 periódicos no son estacionarios, sino que "se desplazan" sobre la superficie corporal durante la exploración. Basándose en las señales de medición 23 registradas en respuesta a la aplicación periódica de los estímulos 22, la unidad de control y análisis 10 selecciona al menos dos regiones de la superficie corporal del paciente a lo largo del trayecto, en las que la sincronización de fase entre la aplicación periódica de los estímulos 22 y la actividad neuronal de las neuronas estimuladas presenta en cada caso un máximo local. Posteriormente, en las al menos dos regiones seleccionadas se realiza una estimulación de CR. Para ello, la unidad de control y análisis 10 controla la unidad de estimulación 11 de tal manera que la misma aplica en las al menos dos regiones seleccionadas estímulos 22 que provocan un reajuste de fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas. Los estímulos 22 aplicados en las al menos dos regiones presentan desplazamiento de tiempo entre sí.

La anterior configuración se puede perfeccionar al añadirse etapas adicionales a la calibración, que se resumen en el diagrama de flujo de la Fig. 2. Para ello, en una primera etapa se lleva a cabo la prueba de sincronización que se ha descrito anteriormente. Después, en una segunda etapa se realiza una prueba de parejas en la que se aplican estímulos en dos lugares diferentes para seleccionar una o más parejas eficaces para la estimulación de CR. Finalmente, en una tercera etapa se lleva a cabo una prueba de grupo, que prevé la aplicación de estímulos en al menos dos y, típicamente en más de dos lugares diferentes.

El dispositivo 1 permite una calibración de base electrofisiológica de los parámetros de estimulación, realizada de

forma automática, independientemente del examinador, que, en comparación con las calibraciones convencionales, trabaja con intensidades de estimulación claramente menores. La sincronización de fase usada en el presente documento es un proceso dinámico que es eficaz con intensidades de estimulación muy bajas. Los estímulos más débiles tienen la ventaja de que la calibración realizada con estos estímulos es claramente más precisa. La razón de esto es que los estímulos más débiles son anatómicamente más selectivos, ya que alcanzan menos neuronas, en concreto solo aquellas que coinciden óptimamente con el estímulo aplicado (y las poblaciones de neuronas no adyacentes en el cerebro, que también son estimuladas con una intensidad creciente del estímulo). La calibración se lleva a cabo con una intensidad de estímulo a la que también se lleva a cabo en realidad la terapia. Los estímulos más débiles también son menos estresantes para los pacientes, en especial para los pacientes con dolor. Por ejemplo, incluso los ligeros contactos o los estímulos por calor de pacientes con síndromes de dolor crónico, por ejemplo la enfermedad de Sudeck o neuralgia, pueden ser percibidos como desagradables o incluso dolorosos.

Además, la calibración realizada con el dispositivo 1 es claramente más rápida en comparación con las calibraciones convencionales. Esto evita la fatiga del paciente y el empeoramiento, asociado a ello, de la calidad de los datos, es decir, de los resultados. Por lo tanto, es claramente más agradable para el paciente, no requiere un cumplimiento terapéutico (cooperación del paciente) desmesurado y es fácil de aplicar en la práctica.

En resumen, el dispositivo 1 permite (i) que la terapia se lleve a cabo de forma eficaz, (ii) que se eviten los efectos secundarios y (iii) que los exámenes que se deben llevar a cabo para el ajuste de los parámetros sean en la medida de lo posible cortos, practicables y soportables para el paciente.

A continuación se explican con más detalle las etapas individuales que se deben llevar a cabo para la calibración de los parámetros de estimulación. Esto se hace con ayuda de un ejemplo de realización de la unidad de estimulación 11, que se muestra de forma esquemática en la Fig. 3. La unidad de estimulación 11 comprende en este caso una serie de elementos de estimulación 35. Cada uno de los elementos de estimulación 35 puede generar estímulos mecánicamente táctiles y/o térmicos. En el presente ejemplo de realización, los elementos de estimulación 35 forman parte de un manguito 36 que puede fijarse a una parte del cuerpo del paciente, por ejemplo un brazo, para la estimulación. En la Fig. 3, l y m representan las filas o columnas de la serie de elementos de estimulación 35, en donde $l = 1, \dots, L$ y $m = 1, \dots, M$. En total, la serie por consiguiente está compuesta por $L \times M$ elementos de estimulación 35. Cada uno de los elementos de estimulación 35 se puede controlar individualmente por la unidad de control y análisis 10.

El manguito 36 con la serie de elementos de estimulación 35 permite aplicar estímulos de forma periódica, pudiendo cambiar los lugares en los que se aplican los estímulos continuamente. De esta manera, se pueden explorar partes de mayor tamaño de la superficie del cuerpo, de modo que mediante el análisis de la actividad neuronal reinducida se pueden determinar regiones y distancias adecuadas entre estas regiones para la estimulación multicanal terapéutica.

En principio, para esto naturalmente podrían deslizarse también actuadores correspondientes sobre la superficie del cuerpo. Sin embargo, es más sencillo fijar series más grandes de elementos de estimulación 35 al cuerpo del paciente, por ejemplo, mediante el manguito 36, y variar los grupos activados de elementos de estimulación 35 en el tiempo. Por ejemplo, los elementos de estimulación 35 se pueden controlar por la unidad de control y análisis 10 de tal manera que la activación de los elementos de estimulación 35 se desplaza, por ejemplo, a lo largo del manguito 36.

Como ejemplo, en la Fig. 3 se muestra el desplazamiento de la activación de un grupo de 3×3 de elementos de estimulación 35. Los elementos de estimulación 35 de la segunda a la cuarta fila desde arriba, resaltados por un sombreado, forman, por así decirlo, el trayecto a lo largo del cual se desplaza la activación de los elementos de estimulación 35. La dirección del movimiento está representada por una flecha. Los elementos de estimulación 35 activados en un momento determinado forman un grupo de 3×3 y están representados en negro. El grupo de activación corresponde a una región en la superficie corporal del paciente que es estimulada por los elementos de estimulación 35 comprendidos en el grupo de activación. Solo los elementos de estimulación 35, que se encuentran al menos en parte dentro de la forma 3×3 del grupo de activación, generan estímulos en el presente ejemplo de realización. Todos los demás elementos de estimulación 35, es decir, aquellos elementos de estimulación que se encuentran por completo fuera de la forma 3×3 del grupo de activación, no generan ningún estímulo. Cuando el grupo de activación se desplaza sobre el manguito 36, la región en la que se generan los estímulos mecánicamente táctiles y/o térmicos se desplaza correspondientemente sobre la superficie corporal del paciente.

Se denomina X_f a la posición del frente del grupo de activación 3×3 en desplazamiento. El frente y, por lo tanto, la totalidad de la activación 3×3 , se puede desplazar por ejemplo a una velocidad constante desde el extremo izquierdo del manguito 36 hasta el extremo derecho del manguito 36. En la Fig. 3, el frente se encuentra en x_k . En lo sucesivo, la invención se va a explicar a modo de ejemplo mediante la realización con elementos de estimulación 36 vibrotáctiles. En este caso, cada elemento de estimulación 36 es un respectivo actuador que está colocado en la superficie del cuerpo y que se puede desviar de su posición de reposo para introducirse a presión en la superficie del cuerpo y generar, de este modo, el estímulo deseado.

La amplitud de los elementos de estimulación 36 utilizados para la estimulación vibrotáctil, es decir, de los actuadores, en el tiempo t se denomina $A_{i,m}(t)$. Con ello, la amplitud de la vibración de los elementos de estimulación 36 en la

columna número k, es decir, en x_k , en la segunda a la cuarta fila desde arriba es la siguiente:

para $X_F(t) \leq x_{k-1}$: $A_{l,k}(t) = 0$

para $x_{k-1} < X_F(t) \leq x_k$:
$$A_{l,k}(t) = A_{\max} \frac{X_F(t) - x_{k-1}}{x_k - x_{k-1}}$$

para $x_k \leq X_F(t) \leq x_{k+3}$: $A_{l,k}(t) = A_{\max}$

para $x_{k+3} < X_F(t) < x_{k+4}$:
$$A_{l,k}(t) = A_{\max} \left(1 - \frac{X_F(t) - x_{k+3}}{x_{k+4} - x_{k+3}} \right)$$

para $X_F(t) \geq x_{k+4}$: $A_{l,k}(t) = 0$

en donde $l = 2, 3, 4$.

5 En la Fig. 4, la activación de un grupo de 3x3 de elementos de estimulación 36 ya se ha seguido desplazando medio paso hacia la derecha en comparación con la Fig. 3. Debido a la interpolación, la amplitud de vibración de los grupos de tres verticales de la derecha e izquierda de la activación en desplazamiento no es máxima (representado en gris oscuro).

10 Además de la interpolación lineal usada en el presente documento, también se pueden usar procedimientos de interpolación no lineal. En lugar del frente $X_F(t)$, también se puede observar de forma análoga por ejemplo la posición del centro de gravedad de la activación de grupo, que se encuentra en x_{k-1} en la Fig. 3.

15 Mientras que el frente de activación $X_F(t)$ se desplaza de forma lenta a una velocidad constante a lo largo del manguito 36 de izquierda a derecha, por ejemplo, de la muñeca al codo, se aplica una secuencia periódica $P(t)$ de estímulos. La secuencia periódica $P(t)$ está representada de forma esquemática en la Fig. 5. Típicamente, entre otras cosas debido a la inercia de los actuadores, en el caso de esta secuencia se trata de una secuencia más lisa, no rectangular. Para determinar el curso temporal de la amplitud de vibración de un actuador en concreto, se calcula el producto de la secuencia periódica global $P(t)$ y la amplitud local $A_{i,m}(t)$, es decir, $P(t)A_{i,m}(t)$. La señal de vibración total de un actuador en concreto es, por lo tanto, $P(t)A_{i,m}(t)V(t)$, donde $V(t)$ es una vibración de alta frecuencia, es decir, por ejemplo, una oscilación sinusoidal o rectangular con una frecuencia de, por ejemplo, 250 Hz. En el caso de $V(t)$ también se puede tratar de una oscilación sinusoidal o rectangular de baja frecuencia en el intervalo de 0,25 a 50 Hz. En otra configuración, los actuadores (o vibradores), accionados por $P(t)$, también pueden ser presionados en la piel, de modo que los actuadores desviados de esta manera no oscilan (vibran) alrededor de la línea cero, sino alrededor de la desviación P_0 . En este caso, la señal de vibración total es, por ejemplo, $P(t)[A_{i,m}(t)V(t) + P_0]$.

25 $A_{i,m}(t)$ indica por lo tanto la amplitud de cada actuador (en un respectivo i, m) en un momento t dado. Además, $A_{i,m}(t)$ indica el lugar en el que se encuentra el grupo de actuadores activado, representado a modo de ejemplo en la Fig. 3, en el respectivo momento t .

30 $P(t)$ consiste en una secuencia periódica de impulsos. Los impulsos determinan los periodos de tiempo durante los cuales se aplican los estímulos. Durante los periodos entre impulsos, cuando $P(t)$ es cero, no se aplican estímulos. Como muestra la Fig. 5, la secuencia periódica $P(t)$ presenta el periodo T_{estim} . La frecuencia de estimulación $f_{\text{estim}} = 1/T_{\text{estim}}$ se encuentra típicamente en el intervalo de 0,25 a 30 Hz. La duración D_{estim} de los impulsos, es decir, la duración de un intervalo de estimulación, puede encontrarse en el intervalo de 10 a 1000 ms. En particular, los impulsos de la secuencia periódica $P(t)$ pueden ser idénticos.

40 El periodo T_{estim} se selecciona cerca del periodo medio de la oscilación patológica. La frecuencia de estimulación $f_{\text{estim}} = 1/T_{\text{estim}}$ se selecciona de acuerdo con los conocimientos previos conocidos por el experto en la materia con respecto a las bandas de frecuencias patológicas características de la respectiva enfermedad (es decir, en concordancia con los ritmos patológicos que deben desincronizarse con la estimulación de CR) o se ajusta mediante retroalimentación por medición de la actividad neuronal patológica que se debe desincronizar a través de sensores y determinación del pico de frecuencia en la banda de frecuencia patológica conocida por el experto en la materia. Además, se puede recurrir a un valor de la bibliografía para el periodo medio de la oscilación patológica, y el periodo T_{estim} utilizado para la estimulación puede apartarse de este valor de la bibliografía hasta en $\pm 5\%$, $\pm 10\%$ o $\pm 20\%$.

45 La Fig. 6 muestra, como ejemplo de la vibración $V(t)$, una oscilación sinusoidal continua con una frecuencia $f_{\text{vib}} = 1/T_{\text{vib}}$ en el intervalo de 0,25 a 300 Hz, en particular en el intervalo de 0,25 a 50 Hz o de 100 a 300 Hz, en donde T_{vib} es la duración del periodo del estímulo de vibración. En lugar de una forma sinusoidal, los estímulos vibratorios también

pueden tener otra forma, por ejemplo, una forma rectangular. La desviación $l_{\text{máx}}$ de un respectivo elemento de estimulación 35 para la generación de la vibración $V(t)$ se puede encontrar en el intervalo de 0,1 a 0,5 mm o en hasta 5 mm. A una frecuencia f_{vib} de 300 Hz, un elemento de estimulación 35 puede ejercer una fuerza de, por ejemplo, aproximadamente 2 N en la superficie corporal del paciente.

En el caso de que los elementos de estimulación 35 deban aplicar estímulos térmicos, cada elemento de estimulación 35 puede estar configurado de modo que genere, en la superficie del cuerpo del paciente o en una región situada a mayor profundidad, una temperatura T_{temp} predeterminada. La temperatura T_{temp} puede estar por encima o por debajo de la temperatura T_0 existente en el área objetivo sin la aplicación del estímulo térmico, es decir, el área objetivo puede calentarse o enfriarse. La temperatura T_{temp} se puede encontrar por ejemplo en el intervalo de 22 a 42 °C. La temperatura T_0 por norma general es la temperatura corporal del paciente. En una configuración, en el caso de los elementos de estimulación 35 se trata de las salidas de conductores de luz, que son alimentados en particular por un láser común. La luz láser se puede distribuir con un control adecuado sobre los conductores de luz, de tal manera que se consigue la aplicación deseada de los estímulos térmicos.

La señal térmica total de un elemento de estimulación 35 se calcula a partir de $P(t)H_{l,m}(t)$, en donde $P(t)$ es la secuencia periódica de impulsos, tal como se ha explicado anteriormente en relación con la Fig. 5, y $H_{l,m}(t)$ está formado de forma análoga a $A_{l,m}(t)$ e indica la temperatura generada por cada elemento de estimulación 35 (a un l, m respectivo) en un momento t dado. En particular, $H_{l,m}(t)$ indica el lugar en el que se encuentra el grupo activado de elementos de estimulación 35 en el respectivo momento t .

Mientras que la activación de los elementos de estimulación 35 se desplaza, por ejemplo, de izquierda a derecha sobre el manguito 36 a lo largo de un trayecto, se calcula la sincronización de fase entre $P(t)$ y la actividad neuronal patológicamente rítmica en una ventana deslizante. A este respecto se identifican regiones en la superficie corporal del paciente a lo largo del trayecto, en las que la sincronización de fase entre $P(t)$ y la actividad neuronal patológicamente rítmica de las neuronas estimuladas presenta en cada caso un máximo local. La longitud de la ventana se debe seleccionar de manera que se corresponda con al menos 10, mejor 50 o incluso 100 periodos medios del ritmo neuronal patológico. Esto da como resultado la velocidad del movimiento del frente de activación $X_F(t)$. A medida que aumenta la longitud de la ventana, aumenta la resolución espacial, pero también lo hace el tiempo de examen. En la práctica ha dado un buen resultado también un procedimiento de varias etapas: en primer lugar, explorar grandes partes del cuerpo con una ventana de menor longitud para detectar de forma general partes del cuerpo con una buena sincronización de fase, para explorar después en detalle solo estas partes especiales del cuerpo con una ventana de mayor longitud.

El punto de partida del grupo activado de elementos de estimulación 35, que es el borde izquierdo del manguito 36 en los ejemplos de las Fig. 3 y 4, así como el camino que recorre la activación, pueden adoptar diferentes formas y se pueden seleccionar de diferente manera. La forma del grupo de activación, es decir, el grupo de 3x3 en los ejemplos de las Figs. 3 y 4, puede estar predefinida o se puede ajustar por el usuario, es decir, un médico, personal médico especializado o por el paciente, por ejemplo, mediante interruptores adecuados. Por ejemplo, pueden estar asignados interruptores de presión en el manguito 36 a cada elemento de estimulación 35 o a grupos más pequeños de elementos de estimulación 35, o el usuario puede ajustar la forma del grupo de activación a través de una tableta, por ejemplo, un iPad, o similares.

La Fig. 7 muestra, de forma esquemática, una tableta 37, por ejemplo un iPad, a través del cual se ajusta la configuración de inicio del grupo de activación. Para ello, en la tableta 37 se marca un grupo correspondiente, por ejemplo, mediante una pantalla táctil. Opcionalmente, se pueden activar por ello los elementos de estimulación 35 correspondientes, por lo que, por ejemplo, mediante la retroalimentación del paciente ("¿Dónde siente la activación?") o un parpadeo (que solo tiene lugar durante esta fase de prueba) de los LED pertenecientes a los elementos de estimulación 35 correspondientes en el manguito 36 el usuario ve el lugar en el que tiene lugar la activación. La tableta 37 se conecta con preferencia de forma inalámbrica al manguito 36. Este último está conectado a una batería y opcionalmente también a una unidad de control para el paciente. La unidad de control permite al paciente operar de forma sencilla el manguito 36, sin tener que usar de forma adicional la tableta 37. La batería y la unidad de control también pueden estar combinadas estructuralmente con el manguito 36.

La forma del grupo de activación se puede variar lentamente de acuerdo con una configuración. Por ejemplo, la forma del grupo de activación se puede variar de forma lenta al estirarse el grupo de activación centralmente en z %, desde el centro de gravedad, variándose z de forma lenta desde el valor inicial (100 %) hasta un valor máximo, por ejemplo el 110 % con $z = 10$. De forma análoga a la variación de la posición del frente de activación, para el análisis de la sincronización de fase, en lugar de la posición del frente de activación, en este caso se usa el valor del estiramiento z . De este modo, las configuraciones del grupo de activación se pueden adaptar de forma automática a la anatomía y fisiología individual del paciente, en particular al tamaño de los campos receptivos, y, por lo tanto, se pueden optimizar.

El camino del grupo de activación puede estar predefinido o se puede seleccionar aleatoriamente o se puede ajustar por el usuario, por ejemplo, usando los botones pulsadores del manguito 36 o con ayuda de la tableta 37. Para ello, el usuario puede, por ejemplo, especificar varias posiciones objetivo preferidas anatómica o fisiológicamente en la tableta 37. El grupo de activación recorre a continuación el camino especificado por estas ubicaciones y determinado usando

los métodos de interpolación habituales.

La selección de los lugares o las regiones en los que se aplican los estímulos destinados a la terapia del paciente se realiza con ayuda de una prueba de sincronización. La prueba de sincronización tiene la ventaja, con respecto a otras pruebas, de que es claramente más rápida y sensible. Además, la baja intensidad de estimulación en la prueba de sincronización permite una mayor precisión anatómica, ya que se estimulan poblaciones de neuronas más pequeñas. Esto es importante para la calibración de la estimulación de CR, ya que de este modo a través de los canales de estimulación individuales se deben estimular subpoblaciones en la medida de lo separadas, en el caso ideal incluso disyuntivas.

La prueba de sincronización se basa en la determinación de la expresión de una sincronización de fase entre un estímulo periódico y el ritmo neuronal de la población de neuronas patológicamente sincrónica y oscilatoria. La secuencia periódica $P(t)$, que está representada a modo de ejemplo en la Fig. 5, aplica un estímulo en los momentos $\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_K$, donde K denota el número de los estímulos. Dado que la secuencia de estimulación es periódica, el periodo de estimulación T_{estim} es constante, es decir, se cumple $T_{estim} = \tau_{j+1} - \tau_j$ en todos los $j = 1, \dots, K-1$. La frecuencia de estimulación asociada, es decir, la tasa de repetición, es $f_{estim} = 1/T_{estim}$.

La fase de la secuencia periódica de estímulos $P(t)$ es $\varphi_1(t) = 2\pi(t - \tau_1)/T_{estim}$ (véase, por ejemplo, M. G. Rosenblum, A. S. Pikovsky, C. Schäfer, J. Kurths, P. A. Tass: Phase Synchronization: From Theory to Data Analysis. En: Moss F. (Ed.): Handbook of Biological Physics, Elsevier (2000)). La fase seleccionada de este modo desaparece cuando se aplica el primer estímulo: $\varphi_1(t) = 0$.

Como alternativa, también puede "incorporarse" un desplazamiento de fase, lo que no cambia nada en cuanto a los resultados y tampoco tiene ventajas. Un desplazamiento de fase puede "incorporarse" al seleccionarse otro momento de inicio $\varphi_1(t) = 2\pi(t - \xi)/T_{estim}$, en donde se cumple que $\xi \neq \tau_1$ y $\xi = \text{const}$, o añadiendo a esto explícitamente un desplazamiento de fase ϑ : $\varphi_1(t) = 2\pi(t - \tau_1)/T_{estim} + \vartheta$, en donde se cumple que $\vartheta = \text{const}$. El periodo T_{estim} también puede ser una función del tiempo que varía de forma lenta en cuanto al tiempo: $T_{estim} = \chi(t)$. En particular, el periodo T_{estim} se puede variar de forma lenta en el tiempo de forma determinista o estocástica o de modo mixto determinista-estocásticamente, siendo los cambios de la frecuencia de estimulación f_{estim} al menos un orden de magnitud más lentos en comparación con la escala de tiempo de la oscilación que se va a examinar.

La fase $\varphi_2(t)$ del ritmo neuronal que se va a examinar se determina a partir de la señal de medición 23 y en particular por la transformación de Hilbert a partir de la señal determinada por el filtrado de paso de banda o la "descomposición de modo empírico", que representa la actividad oscilatoria patológica. En comparación con el filtrado de paso de banda, la "descomposición de modo empírico" permite una determinación independiente de los parámetros de los modos fisiológicamente relevantes en diferentes intervalos 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. Eng. Sci. 454, 903-995 (1998)). La combinación de la "descomposición de modo empírico" con la posterior transformación de Hilbert se llama transformación 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 $\varphi_2(t)$ del ritmo neuronal que se va a examinar también se puede determinar por medio de análisis de ondícula (*wavelet*). Además de la fase instantánea (dependiente del tiempo) $\varphi_2(t)$ de la oscilación neuronal que se va a examinar, también se obtiene de esta manera su amplitud instantánea (dependiente del tiempo).

Para determinar el grado de sincronización de fase entre el estímulo y el ritmo neuronal, se considera la diferencia de fase $n:m$ entre el estímulo y el ritmo neuronal $\psi_{n,m}(t) = n\varphi_1(t) - m\varphi_2(t)$, en donde n y m son números enteros pequeños. De esta manera, se puede investigar la sincronización de fase entre el estímulo y un ritmo neuronal en diferentes bandas de frecuencia. Es decir, para examinar el efecto de la estimulación sobre los ritmos neuronales, no es necesario limitarse al ritmo que se encuentra en el mismo intervalo de frecuencias que la frecuencia de estimulación ($n = m = 1$). La diferencia de fase $n:m$ módulo 2π es $\Phi_{n,m}(t) = [n\varphi_1(t) - m\varphi_2(t)]_{\text{mod}2\pi}$.

Determinado entre otras cosas por la frecuencia de exploración, en los momentos t_1, t_2, \dots, t_N se determina la diferencia de fase $n:m$ módulo 2π . De este modo se obtiene la distribución correspondiente de $\Phi_{n,m}$, que es $\left\{ \Phi_{n,m}(t) \right\}_{j=a}^b$. La distribución puede contener todos los valores medidos de $\Phi_{n,m}$ ($a = t_1, b = t_N$) o solo un subgrupo ($a > t_1$ y/o $b < t_N$), por ejemplo, para excluir los procesos transitorios del análisis. Para ello se retiran del análisis por ejemplo aproximadamente los primeros 10 estímulos.

Si no hay sincronización de fase $n:m$, la distribución de la diferencia de fase $n:m$ módulo 2π es una distribución uniforme (o se aproxima lo suficiente a la misma). En contraste, la sincronización de fase $n:m$ se caracteriza por la ocurrencia de uno o más valores de acumulación de $\Phi_{n,m}(t)$ (véase P. Tass, M. G. Rosenblum, J. Weule, J. Kurths, A. Pikovsky, J. Volkmann, A. Schnitzler y H.-J. Freund: Detection of $n:m$ Phase Locking from Noisy Data: Application to Magnetoencephalography. Phys. Rev. Lett. 81 (15), 3291-3294 (1998); M. G. Rosenblum, A. S. Pikovsky, C. Schäfer, J. Kurths, P. A. Tass: Phase Synchronization: From Theory to Data Analysis. En: Moss F. (Ed.): Handbook of Biological Physics, Elsevier (2000)).

La ocurrencia de una sincronización de fase n:m se puede determinar por diferentes variables. A continuación se dan algunos ejemplos:

(i) Si la distribución de $\Phi_{n,m}$ presenta un (único) valor de acumulación, se puede calcular el valor medio circular de

esta distribución: $S_{n,m} = \left| \frac{1}{b-a+1} \sum_{l=a}^b \exp[i\Phi_{n,m}(t_l)] \right|$, en donde $0 \leq S_{n,m} \leq 1$, y una distribución uniforme conduce

a $S_{n,m} = 0$, mientras que una sincronización de fase perfecta se caracteriza por $S_{n,m} = 1$ (véase M. G. Rosenblum, A. S. Pikovsky, C. Schäfer, J. Kurths, P. A. Tass: Phase Synchronization: From Theory to Data Analysis. En: Moss F. (Ed.): Handbook of Biological Physics, Elsevier (2000)). La desventaja de este índice de sincronización es que

típicamente no proporciona resultados razonables si la distribución $\{\Phi_{n,m}(t)\}_{j=a}^b$ presenta más de un valor de acumulación. Si, por ejemplo, presenta dos valores de acumulación de fase opuesta, el resultado es un valor de $S_{n,m}$ cercano a cero.

(ii) Por lo tanto, se debe calcular también (o exclusivamente) un índice de sincronización que proporcione resultados fiables independientemente del número de valores de acumulación. Con este fin, con ayuda de la prueba de Kuiper, la variante circular de la prueba de Kolmogorov-Smirnov (véase E. Batschelet: Circular Statistics in Biology (Academic Press, Londres, 1981); N. H. Kuiper: Tests concerning random points in a circle. Proc. K. Ned. Akad. Wet., Ser. A: Math. Sci. 63, 38 (1960); P. A. Tass: Transmission of stimulus-locked responses in two coupled phase oscillators. Phys. Rev. E 69, 051909-1-24 (2004)), se determina la probabilidad de que la distribución

$\{\Phi_{n,m}(t)\}_{j=a}^b$ sea una distribución uniforme. Se obtiene entonces un valor P, que es el nivel de significación más

pequeño con el que se puede rechazar la hipótesis nula (que la distribución observada $\{\Phi_{n,m}(t)\}_{j=a}^b$ es una distribución uniforme). Si $\{\Phi_{n,m}(t)\}_{j=a}^b$ es una distribución uniforme, entonces $P = 1$. Si, por otro lado, $\{\Phi_{n,m}(t)\}_{j=a}^b$ tiene un solo valor de acumulación claramente pronunciado, entonces se obtiene un valor de P cercano a 0.

(iii) Otra posibilidad es un índice de sincronización n:m $\rho_{n,m}$ basado en la entropía de Shannon de la distribución

$\{\Phi_{n,m}(t)\}_{j=a}^b$. Con una estimación p_k de la distribución $\{\Phi_{n,m}(t)\}_{j=a}^b$ se obtiene $\rho_{n,m} = \frac{S_{\max} - S}{S_{\max}}$, en donde se cumple

$S = -\sum_{k=1}^L p_k \ln p_k$. La entropía máxima es $S_{\max} = \ln L$, en donde L es el número de los bins. p_k es la frecuencia relativa

con la que $\Phi_{n,m}$ se encuentra en el bin número k (véase P. Landa: Nonlinear Oscillations and Waves in Dynamical Systems. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht-Boston-London, 1996). Debido a la normalización, se cumple que $0 \leq \rho_{n,m} \leq 1$. Con una distribución uniforme, es decir, la ausencia completa de una sincronización de fase n:m, resulta $\rho_{n,m} = 0$, mientras que una perfecta sincronización de fase n:m conduce a una distribución de tipo Dirac (es decir, todos los valores de $\Phi_{n,m}$ están en el mismo bin), de modo que se aplica $\rho_{n,m} = 1$. En comparación con el índice de sincronización n:m basado en la prueba de Kuiper, indicado en ii), el índice de sincronización n:m $\rho_{n,m}$ basado en la entropía de Shannon tiene el inconveniente de que su valor, cuando los valores de acumulación de la distribución son más pronunciados, depende de la posición exacta del valor de acumulación, de modo que

resultan oscilaciones artificiales cuando el valor de acumulación se desplaza cíclicamente en el intervalo $[0, 2\pi]$ (véase P. A. Tass: Transmission of stimulus-locked responses in two coupled phase oscillators. Phys. Rev. E 69, 051909-1-24 (2004)).

Además de los efectos relacionados con la estimulación en la fase $\varphi_2(t)$ del ritmo neuronal y por lo tanto la diferencia de fase n:m $\Phi_{n,m}$, también se examinan los efectos relacionados con la estimulación en la amplitud $A(t)$ del ritmo neuronal. n y m resultan de la relación entre la frecuencia de estimulación f_{estim} y el pico de frecuencia espectral dominante. Sin embargo, el análisis también se puede realizar de manera estándar para unas pocas parejas de n y m (cada uno pequeño y de número entero, por ejemplo n, m = 1, 2, 3), por ejemplo: (n,m) = (1,1) = (1,2) = (2,1) = (2,3) = (3,2) =.... No se trata solo de si la estimulación lleva el ritmo neuronal a su ritmo en una relación n:m, sino también de si la estimulación también cambia el grado de sincronización de las neuronas en la que se basa el ritmo neuronal. Un aumento de la sincronización dentro de la población estimulada de neuronas lleva a un aumento de la amplitud $A(t)$. Por el contrario, una disminución de la sincronización dentro de la población de neuronas en la que se basa el ritmo neuronal conduce a una disminución en la amplitud $A(t)$. Para la evaluación de los efectos de amplitud se deben realizar por ello mediciones en un intervalo comparativo (por ejemplo, antes de la administración de la estimulación). Como alternativa, los efectos de amplitud también se pueden determinar simplemente mediante un análisis de la densidad de potencia espectral, una banda de frecuencia predefinida, típica de la enfermedad y conocida por el experto en la materia, o uno o varios modos empíricos extraídos de los datos o mediante análisis de ondulitas.

Para determinar la significancia de los efectos de fase o de los efectos de amplitud inducidos por la secuencia periódica de estimulación se puede determinar una línea de base pre-estímulo en una ventana temporal F_{pre} con una longitud que se corresponde a diez a mil veces el periodo medio de la oscilación que se va a examinar: para la determinación de la línea de base de la amplitud $A(t)$ del ritmo neuronal se toma en la ventana temporal F_{pre} por ejemplo el percentil

99 de esta distribución, o simplemente el máximo, como valor de la línea de base para $A(t)$. Si las señales no son de la mejor calidad debido a artefactos, por ejemplo, debido a que no se ha antepuesto ninguna eliminación de artefactos para las señales de EEG, también puede seleccionar un percentil más bajo como la línea de base (en caso de que los artefactos tengan grandes valores de amplitud). Tal forma de proceder es habitual para el experto en la materia.

Se puede determinar una línea de base de la sincronización de fase n:m, por ejemplo, al llevarse a cabo en la ventana temporal F_{pre} por así decirlo una estimulación simulada (*sham*). Es decir, en la ventana temporal F_{pre} en la que no se produce ninguna estimulación se lleva a cabo una sincronización de fase n:m con una secuencia de estimulación periódica virtual. Otra posibilidad para la determinación sería, por ejemplo, reemplazar las señales reales derivadas de la estimulación con datos sustitutos y determinar después para esto la sincronización de fase n:m. Estos procedimientos son conocidos por el experto en la materia.

Después de que con ayuda de la prueba de sincronización se hayan determinado los grupos de activación, es decir, las regiones de la superficie corporal del paciente en las que la sincronización de fase entre la aplicación periódica de los estímulos y la actividad neuronal de las neuronas estimuladas es suficientemente elevada o presenta un máximo local, se efectúa una prueba de parejas en la que se aplican estímulos de reajuste de fase en dos regiones diferentes de la superficie corporal del paciente para seleccionar parejas eficaces para la estimulación de CR. La prueba de parejas se lleva a cabo directamente después de la prueba de sincronización, sin determinar primero todavía estímulos individuales óptimos mediante un análisis de "reajuste de fase".

La Fig. 8 muestra, de forma esquemática, una prueba de parejas. En este caso, se recurre a dos grupos de activación previamente seleccionados con ayuda de la prueba de sincronización, es decir, regiones de la superficie corporal del paciente, para aplicar estímulos 40 mecánicamente táctiles y/o térmicos en la respectiva región de la superficie corporal. Debido a la asignación somatotópica, los estímulos 40 aplicados en las regiones seleccionadas estimulan una subpoblación respectiva de la población de neuronas con la actividad patológicamente sincrónica y oscilatoria. Los estímulos 40 están diseñados para reajustar la fase de la actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria de la subpoblación estimulada en cada caso. Si como resultado de la prueba de sincronización se seleccionaron más de dos grupos de activación, la prueba de parejas se lleva a cabo con preferencia con grupos de activación en cada caso adyacentes.

Los elementos de estimulación 35 en cada uno de los dos grupos de activación 1 y 2 generan los estímulos 40 de reajuste de fase en una secuencia periódica con el periodo T_{estim} . En el presente caso, cada secuencia comprende tres estímulos 40, no obstante, las secuencias también pueden contener otros estímulos 40. Después de cada secuencia se observa una pausa predefinida y la secuencia se repite después. La pausa, que también se puede omitir, puede ascender en particular a un múltiplo de número entero del periodo T_{estim} . Además, el tiempo de retardo entre las secuencias de diferentes grupos de activación asciende a $T_{estim}/2$, es decir, la estimulación del grupo de activación 2 presenta un desfase temporal de $T_{estim}/2$ con respecto a la estimulación del grupo de activación 1, de modo que la estimulación de las respectivas subpoblaciones también se realiza con desfase temporal. Debido a este desfase temporal, las fases de las subpoblaciones estimuladas se reajustan en diferentes momentos. A excepción del desfase temporal, las estimulaciones llevadas a cabo por los grupos de activación 1 y 2 pueden ser por ejemplo idénticas.

La amplitud $A(t)$ de la oscilación patológica medida por la unidad de medición 12 determina si una pareja determinada de grupos de activación se puede usar para una estimulación eficaz. Una estimulación por parejas se considera exitosa si no se produce ningún aumento de amplitud $A(t)$ de la oscilación patológica (es decir, sin intensificación de la sincronización de la población de neuronas sincronizada patológicamente que genera la señal) o si se produce incluso una ligera disminución (se corresponde con una desincronización débil). Es decir, la amplitud $A(t)$ del ritmo neuronal no debe aumentar en comparación con una ventana temporal de línea de base F_{pre} . Más bien, la amplitud $A(t)$ debería disminuir en comparación con la ventana temporal de línea de base F_{pre} o, al menos, permanecer inalterada. El valor de la amplitud $A(t)$ obtenido bajo estimulación de parejas se puede asignar por ejemplo a un percentil de la distribución de la amplitud $A(t)$ en la ventana temporal de línea de base F_{pre} . O se pueden calcular las correspondientes relaciones.

Se lleva a cabo una prueba de parejas para todas las parejas posibles que se pueden formar a partir de los grupos de activación seleccionados o, dado que es más rápido, por ejemplo, a lo largo de un eje de preferencia, por ejemplo, a lo largo de un cinturón que se lleva en el abdomen o de los dedos en dirección hacia los hombros, del primer grupo de activación al siguiente grupo de activación más adecuado, y a partir del mismo, entonces de nuevo al siguiente, etc. Esto ahorra tiempo. También se pueden extraer de la matriz de todas las comparaciones de parejas por ejemplo los mejores grupos de tres, cuatro, cinco, seis (etc., por ejemplo, hasta diez), compuestos por 3, 4, 5, 6, ..., 10 grupos de activación, es decir, zonas de la superficie corporal del paciente. Las parejas de grupos de activación inadecuadas, por ejemplo, las que intensifican la sincronización neuronal patológica, se sustituyen por parejas más adecuadas.

Los grupos determinados de esta manera se examinan en la prueba de grupo con respecto a su eficacia. En la Fig. 9 se muestra como ejemplo una prueba de grupo ilustrativa de un grupo compuesto por cuatro grupos de activación. Cada grupo de activación compuesto por los respectivos elementos de estimulación 35 aplica, de la misma manera que en la prueba de parejas, una secuencia de estímulos 40 de reajuste de fase en la respectiva región de la superficie corporal del paciente. Los estímulos 40 de reajuste de fase se aplican de forma periódica dentro de una secuencia con el periodo T_{estim} . En el presente ejemplo, cada secuencia comprende tres estímulos 40, no obstante, las secuencias

también pueden contener más estímulos 40. Después de cada secuencia se observa una pausa predefinida y la secuencia se repite después. Como alternativa, también se puede prescindir de la pausa. Además, el tiempo de retardo entre las secuencias de grupos de activación adyacentes asciende a $T_{estim}/4$, ya que en la prueba de grupo se prueban cuatro grupos de activación. Para el caso general de N grupos de activación, el retardo de tiempo de canales adyacentes sería T_{estim}/N . Además, es posible variar el orden en el que los grupos de activación generan los estímulos 40. Además, los estímulos 40 generados por los N grupos de activación pueden ser por ejemplo idénticos.

La unidad de control y análisis 10 comprueba si con la aplicación de los estímulos 40 a través del grupo seleccionado de grupos de activación se suprime y, en particular, se desincroniza la actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria de las neuronas estimuladas. La eficacia de la estimulación de CR a través de los grupos determinados como se ha descrito anteriormente se determina con el criterio de amplitud como se describe en la prueba de parejas y/o por la determinación clínica, por ejemplo, por puntuaciones clínicas o la mera observación clínica por parte de un médico experimentado u otro terapeuta. Si ninguno de los grupos seleccionados es efectivo, se deben seleccionar nuevos grupos mediante la matriz de parejas o se debe determinar toda la matriz de parejas.

De acuerdo con una configuración, se prescinde de la prueba de parejas y se lleva a cabo una prueba de grupo inmediatamente después de la finalización de la prueba de sincronización. Todos los grupos de activación seleccionados en el transcurso de la prueba de sincronización, por ejemplo, cuatro, se usan para aplicar una estimulación de CR. El éxito de la estimulación se puede comprobar, en particular, mediante una comparación de valores umbral. Dependiendo del tipo de las señales que se utilicen para determinar el éxito de la estimulación, se producen diferentes comparaciones de valores umbral. Si, por ejemplo, se mide la sincronización neuronal patológica a través de los sensores de la unidad de medición 12, por ejemplo, electrodos de EEG o electrodos profundos (como señal LFP), la experiencia ha demostrado que la reducción de la sincronización en al menos un 20 % en comparación con la situación sin estimulación es suficiente para constatar un éxito suficiente de la estimulación. De acuerdo con una configuración, se puede constatar un éxito insuficiente de la estimulación si la sincronización neuronal patológica no se reduce en al menos en un valor predefinido mediante la aplicación de los estímulos 40. Si se recurre a los síntomas del paciente para determinar el éxito de la estimulación, depende del tipo de los parámetros clínicos relacionados usados qué disminución debe considerarse una mejoría clínicamente relevante. Tales valores de disminución (por ejemplo, en el sentido de la llamada mejora mínima clínicamente perceptible) son conocidos por el experto en la materia.

En otra configuración, se incorpora, partiendo de un grupo de activación (de partida) adecuado, en la Fig. 10 esto es a modo de ejemplo el grupo de activación 1, un segundo grupo de activación, en la Fig. 10 esto es a modo de ejemplo el grupo de activación 2, y se aleja de forma lenta del grupo de activación de partida (como en la Fig. 10) o se mueve hacia el mismo (no dibujado). Mientras tanto, se lleva a cabo la estimulación mostrada en la Fig. 8 con la que se estimulan las regiones de la superficie corporal del paciente cubiertas por los grupos de activación 1 y 2 en un momento respectivo. El trayecto del movimiento a este respecto puede estar predefinido o se puede ajustar por el usuario, tal como se ha descrito anteriormente. El punto de partida del grupo de activación 2 puede estar cerca del grupo de activación 1 o coincidir con el punto de partida del grupo de activación 1. Un buen efecto de estimulación (electrofisiológicamente una buena desincronización o clínicamente una buena reducción de los síntomas) se reconoce gracias a una distancia adecuada de los dos grupos de activación. Una vez logrado esto, la distancia no se debe aumentar aún más para poder usar globalmente un número suficiente de grupos de activación para la posterior estimulación terapéutica.

Iterativamente, ahora en principio se pueden recorrer dos caminos con este método. Una primera posibilidad es probar por parejas otras parejas adecuadas de grupos de activación, es decir, el grupo de activación 2 que se acaba de determinar se convierte en el nuevo grupo de activación de partida, como se muestra en la Fig. 11, y se añade otro grupo de activación, en concreto el grupo de activación 3. El grupo de activación 3 se aleja de forma lenta del grupo de activación de partida 2 o se mueve hacia el mismo, llevándose a cabo la estimulación mostrada en la Fig. 8 con los grupos de activación 2 y 3 (con $N = 2$), hasta que se comprueba, basándose en las señales de medición 23 registradas por la unidad de medición 12, que se consigue un buen efecto de estimulación, por ejemplo, una buena desincronización observada con ayuda de la unidad de medición 12. El punto de partida del grupo de activación 3 puede estar cerca del grupo de activación 2 o coincidir con el punto de partida del grupo de activación 3. Una vez que se han determinado finalmente todas las parejas adecuadas de grupos de activación una tras otra, se lleva a cabo una estimulación de CR con todas ellas y con subgrupos de grupos de activación, como se muestra en la Fig. 9. El grupo o subgrupo que proporciona los mejores resultados se selecciona para la posterior estimulación terapéutica.

Para la aplicación práctica es más rápido si se aumenta de forma iterativa el número de los grupos de activación. En el ejemplo de 10 se fijan los dos grupos de activación 1 y 2 que se han determinado como adecuados. Se añade un grupo de activación 3 y su distancia se varía a lo largo de un trayecto predefinido o seleccionado por el usuario, como se muestra en la Fig. 12 a modo de ejemplo. El grupo de activación 3 se aleja de forma lenta del grupo de activación de partida 2 o se mueve hacia el mismo, llevándose a cabo la estimulación mostrada en la Fig. 9 (con $N = 3$, ya que la estimulación se realiza con tres grupos de activación) hasta que se comprueba, mediante las señales de medición 23 registradas por la unidad de medición 12, que se consigue un buen efecto de estimulación, por ejemplo, una buena desincronización observada con ayuda de la unidad de medición 12. El punto de partida del grupo de activación 3 puede estar cerca del grupo de activación 2 o coincidir con el punto de partida del grupo de activación 3. A diferencia

de la prueba por parejas mostrada en la Fig. 11, en la forma de realización mostrada en la Fig. 12 se conservan todos los grupos de activación determinados previamente. De esta manera, finalmente toda la parte del cuerpo cubierta por el manguito 36 se cubre con grupos de activación. La configuración obtenida de esta manera se usará para la posterior estimulación terapéutica.

5 Para comprobar si los estímulos 40 aplicados en las configuraciones de acuerdo con las Figs. 8 a 12 reajustan la fase de la actividad neuronal, el experto en la materia está familiarizado con distintos procedimientos de análisis. El análisis del reajuste de fase de la actividad neuronal sincrónica se lleva a cabo típicamente por medio de un conjunto de estímulos idénticos. Una posibilidad, conocida por el experto en la materia para el análisis del reajuste de fase, consiste en un análisis de "reajuste de fase" (*phase resetting*), como se describe, por ejemplo, en el artículo "Stochastic phase resetting of two coupled phase oscillators stimulated at different times" de P. A. Tass (publicado en *Physical Review E* 67, 2003, páginas 051902-1 a 051902-15). Para ello se determina el índice de "reajuste de fase" (véase la ecuación 8, "índice de bloqueo de estímulo" ("*stimulus-locking index*") para $v = 1$). La fase usada en este caso para calcular el reajuste de fase se establece, por ejemplo, mediante la transformación de Hilbert a partir de la señal determinada por el filtrado de paso de banda o la "descomposición de modo empírico", que representa la actividad oscilatoria patológica (esta última permite, en comparación con el filtrado de paso de banda, una determinación independiente de los parámetros de modos fisiológicamente relevantes en diferentes intervalos de frecuencia, véase "The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis" de N. E. Huang *et al.* (publicado en *Proceedings of the Royal Society of London Serie A*, 1998, tomo 454, páginas 903 a 995); la combinación de "descomposición de modo empírico" con la posterior transformación de Hilbert se denomina transformación de Hilbert-Huang, véase "A confidence limit for the empirical mode decomposition and Hilbert spectral analysis" de N. E. Huang *et al.* (publicado en *Proceedings of the Royal Society of London Serie A*, 2003, tomo 459, páginas 2317 a 2345). Un reajuste de fase se ha alcanzado cuando el índice de "reajuste de fase" supera el percentil 99 de la distribución pre-estímulo del índice de "reajuste de fase" (véase la Fig. 4 en "Stochastic phase resetting of two coupled phase oscillators stimulated at different times" de P. A. Tass). Si médicamente es deseable un efecto de reajuste de fase más intenso, también se pueden seleccionar umbrales más altos, por ejemplo, dos veces o tres veces el percentil 99 de la distribución pre-estímulo del índice de "reajuste de fase".

30 Como alternativa a este análisis de datos también se pueden aplicar procedimientos de análisis de datos más sencillos, que son capaces de aproximarse a la detección del reajuste de fase con suficiente precisión en la práctica. Por ejemplo, simplemente a través del conjunto se puede promediar en cuanto a las respuestas a estímulo. Se puede partir de un reajuste de fase por aproximación si la magnitud máxima de la respuesta a estímulo supera el percentil 99 de la distribución pre-estímulo de la respuesta promediada (o su doble o triple) (véase la Fig. 6 en "Stochastic phase resetting of two coupled phase oscillators stimulated at different times" de P. A. Tass, *Phys. Rev. E* 67, 051902-1 a 051902-15 (2003)).

40 La Fig. 13 muestra, de forma esquemática, un dispositivo 50 para la calibración basada en EEG de una estimulación de CR mecánicamente táctil y/o térmica. Los electrodos de EEG 51, 52, fijados de manera no invasiva, que están conectados mediante un cable 53, sirven de unidades de medición y miden las respuestas a estímulo del EEG, que se transmiten a través de un cable 54 a la unidad central de control y análisis 10. Un manguito 36 con una serie de elementos de estimulación 35 está fijado en el antebrazo del paciente con cierres de velcro. Los grupos de activación seleccionados mediante la calibración que se ha descrito anteriormente se identifican mediante puntos. El manguito 36 está conectado a través de un cable 55 o de manera telemétrica a la unidad de control y análisis 10 que aloja la batería o el acumulador. En el caso de la conexión telemétrica, el manguito 36 también aloja una batería o un acumulador.

45 La Fig. 14 muestra el dispositivo 50 de la Fig. 13, estando fijado el manguito 36 en este caso al abdomen del paciente en forma de cinturón.

REIVINDICACIONES

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

- 5 - una unidad de estimulación (11) no invasiva para la aplicación de estímulos (22) mecánicamente táctiles y/o térmicos a la superficie corporal de un paciente, estimulando los estímulos (22) neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria,
- una unidad de medición (12) para el registro de señales de medición (23) que reproducen una actividad neuronal de las neuronas estimuladas y
- 10 - una unidad de control y análisis (10) para el control de la unidad de estimulación (11) y para el análisis de las señales de medición (23), estando diseñada la unidad de control y análisis (10) de tal manera que
- controla la unidad de estimulación (11) de tal manera que la misma explora al menos una parte de la superficie corporal del paciente a lo largo de un trayecto y aplica, a este respecto, estímulos de forma periódica,
- 15 - con ayuda de las señales de medición registradas en respuesta a la aplicación periódica de los estímulos, selecciona al menos dos regiones en la superficie corporal del paciente a lo largo del trayecto, en las que la sincronización de fase entre la aplicación periódica de los estímulos y la actividad neuronal de las neuronas estimuladas presenta, en cada caso, un máximo local y
- controla la unidad de estimulación (11) de tal manera que la misma aplica en estas al menos dos regiones seleccionadas con un desplazamiento en el tiempo estímulos (40) que provocan un reajuste de fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas.

2. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 1, comprobando la unidad de control y análisis (10) con ayuda de las señales de medición (23) registradas en respuesta a los estímulos (40) aplicados con un desplazamiento en el tiempo si los estímulos (40) aplicados con un desplazamiento en el tiempo reducen la actividad patológicamente sincrónica y oscilatoria de las neuronas estimuladas.

3. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, comprendiendo las al menos dos regiones seleccionadas por la unidad de control y análisis (10) en respuesta a la aplicación periódica de los estímulos una primera región y una segunda región y desplazando la unidad de control y análisis (10) la segunda región sobre la superficie corporal del paciente en caso de que la unidad de control y análisis (10) compruebe, con ayuda de las señales de medición (23) registradas en respuesta a los estímulos (40) aplicados con un desplazamiento en el tiempo, que los estímulos (40) aplicados con un desplazamiento en el tiempo no reducen la actividad patológicamente sincrónica y oscilatoria de las neuronas estimuladas.

4. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 3, desplazando la unidad de control y análisis (10) la segunda región sobre la superficie corporal del paciente hasta que la unidad de control y análisis (10) compruebe, con ayuda de las señales de medición (23) registradas en respuesta a los estímulos (40) aplicados con un desplazamiento en el tiempo, que los estímulos (40) aplicados con un desplazamiento en el tiempo reducen la actividad patológicamente sincrónica y oscilatoria de las neuronas estimuladas.

5. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, seleccionando la unidad de control y análisis (10), después de la aplicación de los estímulos (40) con un desplazamiento en el tiempo en la primera y la segunda región, una tercera región en la superficie corporal del paciente y controlando la unidad de estimulación (11) de tal forma que la misma aplica con un desplazamiento en el tiempo en la segunda región y en la tercera región, sin embargo, no en la primera región, estímulos (40) que provocan un reajuste de fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas.

6. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 5, desplazando la unidad de control y análisis (10) la tercera región sobre la superficie corporal del paciente en caso de que la unidad de control y análisis (10) compruebe, con ayuda de las señales de medición (23) registradas en respuesta a los estímulos (40) aplicados con un desplazamiento en el tiempo en la segunda y en la tercera región, que los estímulos (40) aplicados con un desplazamiento en el tiempo no reducen la actividad patológicamente sincrónica y oscilatoria de las neuronas estimuladas, y/o seleccionando la unidad de control y análisis (10), después de la aplicación de los estímulos (40) con un desplazamiento en el tiempo en la segunda y la tercera región, una o varias regiones adicionales en la superficie corporal del paciente y controlando la unidad de estimulación (11) de tal forma que la misma aplica en dos de las regiones seleccionadas, sin embargo, no en las regiones restantes, con un desplazamiento en el tiempo estímulos (40) que provocan un reajuste de fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas.

7. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, seleccionando la unidad de control y análisis (10), después de la aplicación de los estímulos (40) con un desplazamiento en el tiempo en la primera y en la segunda región, una tercera región en la superficie corporal del paciente y controlando la unidad de estimulación (11) de tal manera que la misma aplica en la primera región, la segunda región y la tercera región con un desplazamiento en el tiempo estímulos (40) que provocan un reajuste de fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas.

8. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 7, desplazando la unidad de control y análisis (10) la tercera región sobre la superficie corporal del paciente en caso de que la unidad de control y análisis (10) compruebe, con ayuda de las señales de medición (23) registradas en respuesta a los estímulos (40) aplicados con un desplazamiento en el

tiempo en la primera, la segunda y la tercera región, que los estímulos (40) aplicados con un desplazamiento en el tiempo no reducen la actividad patológicamente sincrónica y oscilatoria de las neuronas estimuladas.

- 5 9. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, seleccionando la unidad de control y análisis (10), después de la aplicación de los estímulos (40) con un desplazamiento en el tiempo en la primera, la segunda y la tercera región, una o varias regiones adicionales en la superficie corporal del paciente y controlando la unidad de estimulación (11) de tal manera que la misma aplica en la primera región, la segunda región, la tercera región y la o las regiones adicionales seleccionadas con un desplazamiento en el tiempo estímulos (40) que provocan un reajuste de fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas.
- 10 10. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, presentando la unidad de estimulación (11) una pluralidad de elementos de estimulación (35) dispuestos en una serie, que generan los estímulos (22) mecánicamente táctiles y/o térmicos.
- 15 11. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 10, comprendiendo un grupo de activación aquellos elementos de estimulación (35) que se encuentran al menos en parte dentro de una forma determinada, que se puede representar en la serie, moviéndose, con un movimiento del grupo de activación, la forma sobre la serie y cambiando, de forma correspondiente, los elementos de estimulación (35) comprendidos por el grupo de activación.
- 20 12. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 11, desplazándose durante la exploración de al menos una parte de la superficie corporal del paciente por la unidad de estimulación (11) el grupo de activación a lo largo del trayecto sobre la serie y generando los elementos de estimulación (35) comprendidos por el grupo de activación los estímulos periódicos.
- 25 13. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 12, estando fijados los elementos de estimulación (35) dispuestos en la serie en un manguito (36), que está configurado de tal forma que se puede fijar al cuerpo del paciente.
- 30 14. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 a 13, que comprende una unidad de introducción (37), que está configurada de tal manera que un usuario puede introducir en la unidad de introducción (37) la forma del grupo de activación y/o el trayecto a lo largo del cual se desplaza el grupo de activación.
- 35 15. Software para la ejecución en un sistema de procesamiento de datos en el dispositivo de la reivindicación 1, generando el software
- señales de control para el control de una unidad de estimulación (11) no invasiva, aplicando la unidad de estimulación (11) estímulos (22) mecánicamente táctiles y/o térmicos sobre la superficie corporal de un paciente, estimulando los estímulos (22) neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria,
 - registrándose señales de medición (23) que reproducen una actividad neuronal de las neuronas estimuladas,
 - 40 - explorando la unidad de estimulación (11) al menos una parte de la superficie corporal del paciente a lo largo de un trayecto y aplicando, a este respecto, estímulos de forma periódica,
 - seleccionándose con ayuda de las señales de medición registradas en respuesta a la aplicación periódica de los estímulos al menos dos regiones sobre la superficie corporal del paciente a lo largo del trayecto, en las que la sincronización de fase entre la aplicación periódica de los estímulos y la actividad neuronal de las neuronas
 - 45 estimuladas presenta, en cada caso, un máximo local y
 - aplicando la unidad de estimulación (11) en las al menos dos regiones seleccionadas con un desplazamiento en el tiempo estímulos (40) que provocan un reajuste de fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas.

Fig.1

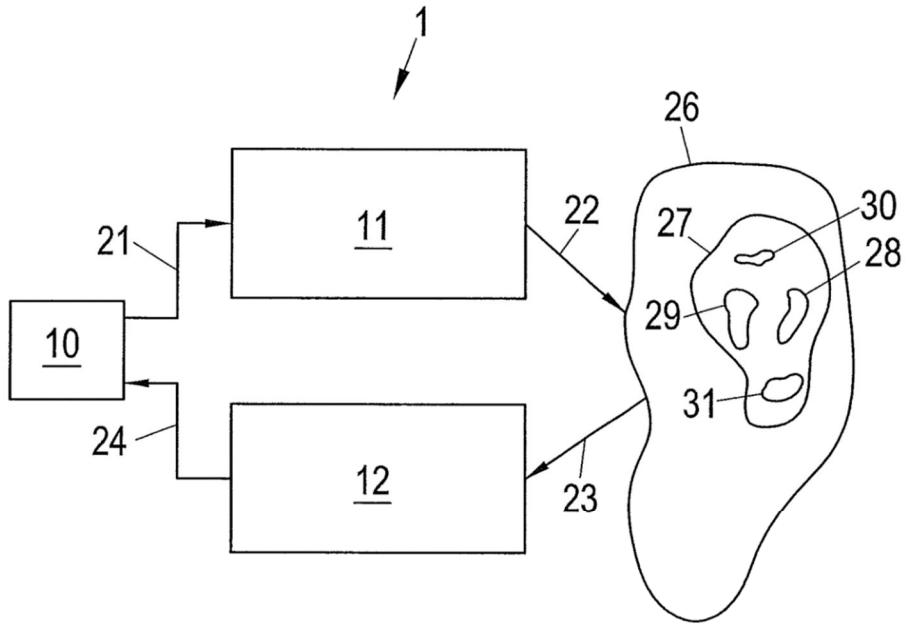


Fig.2

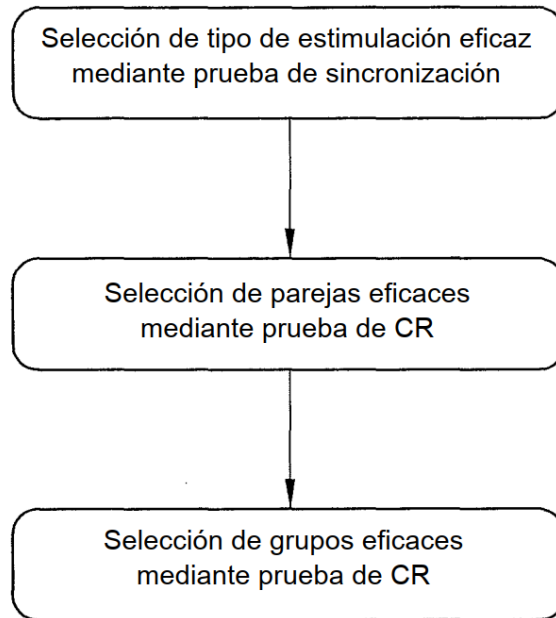


Fig.3

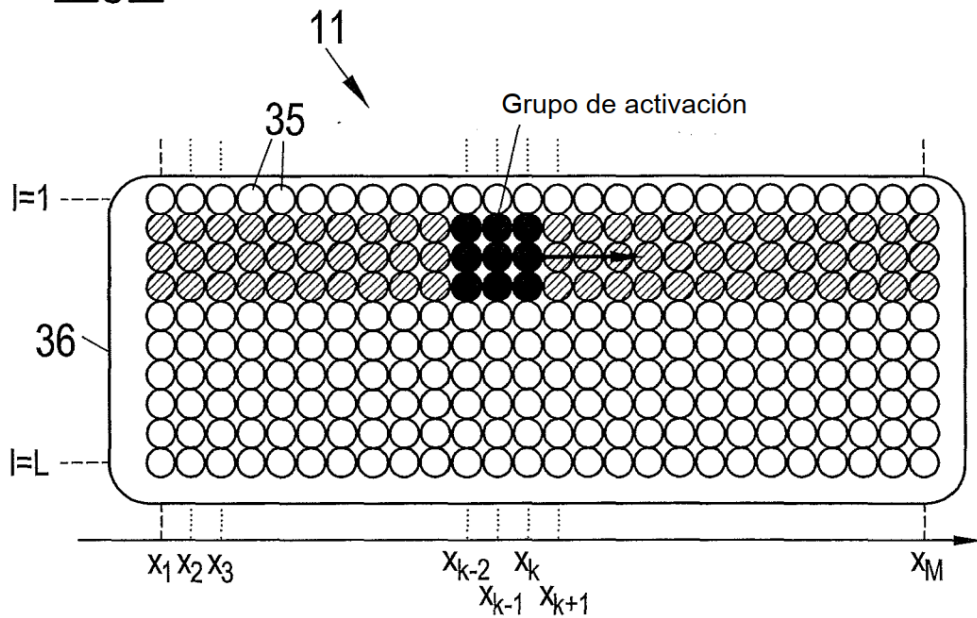


Fig.4

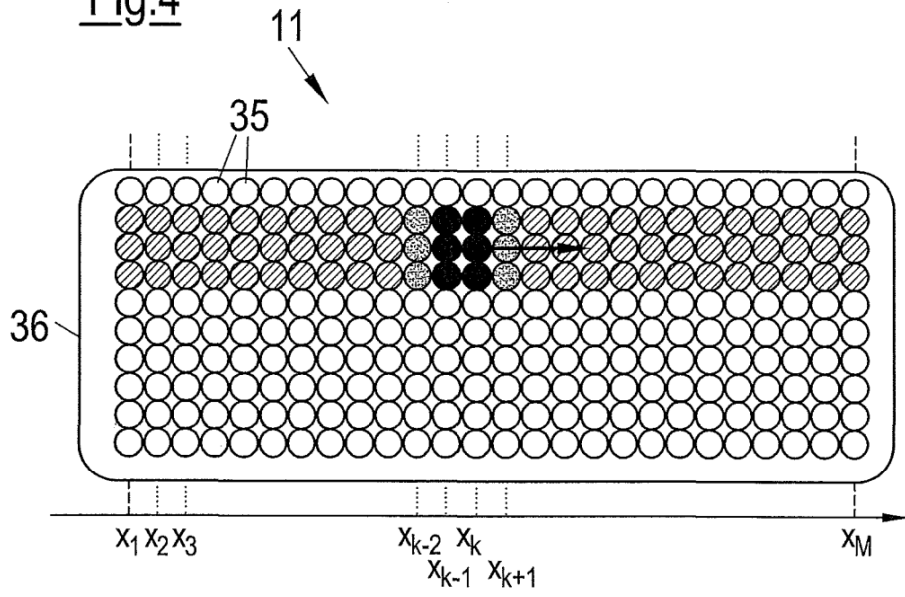


Fig.5

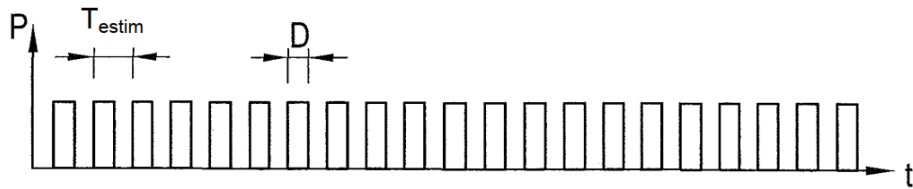


Fig.6

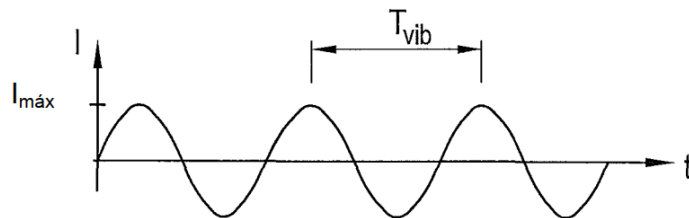


Fig.7

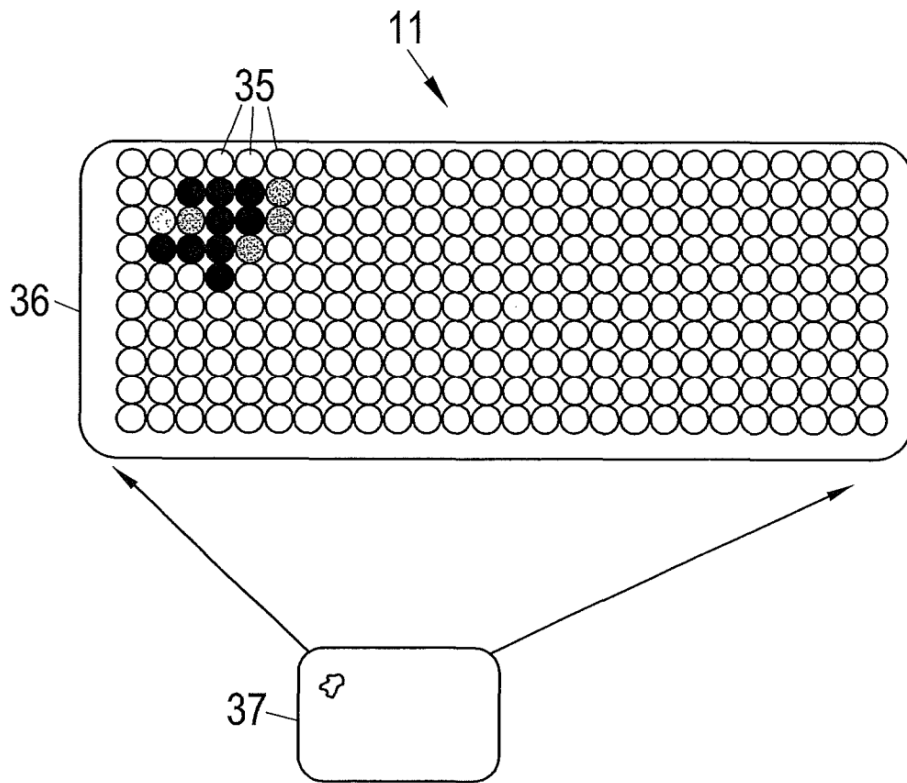


Fig.8

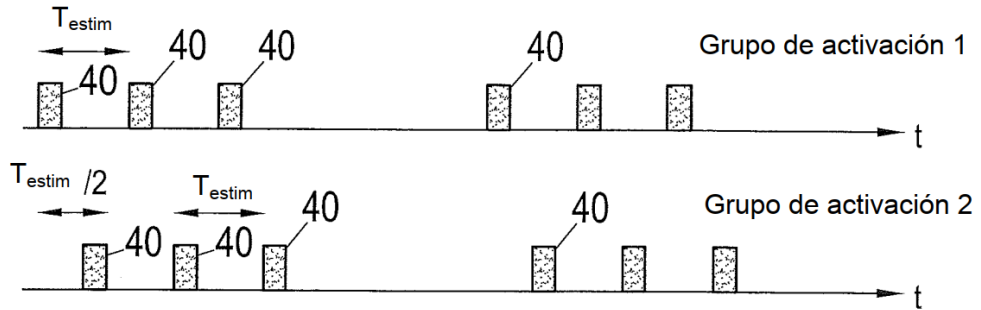


Fig.9

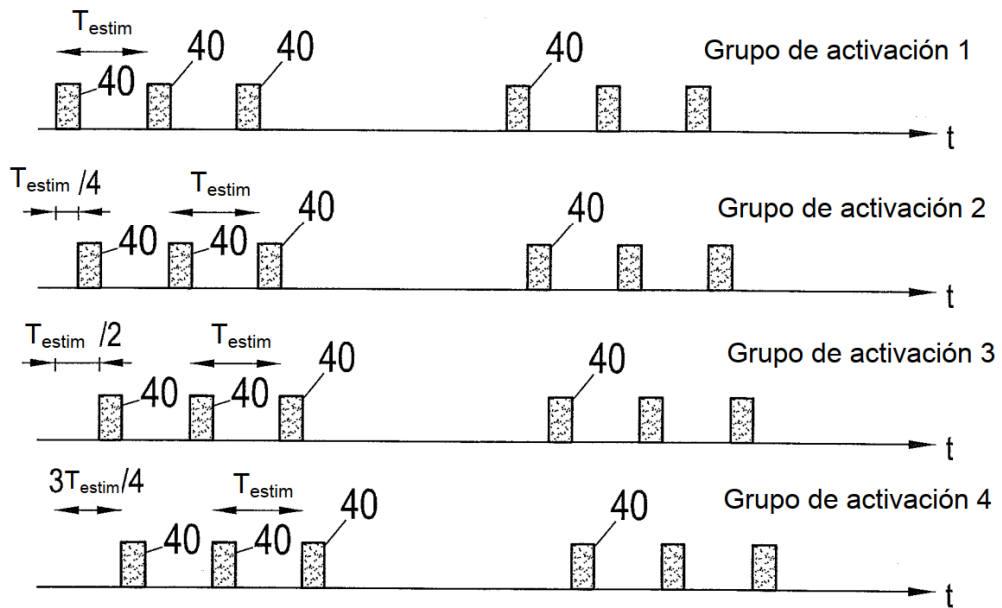


Fig.10

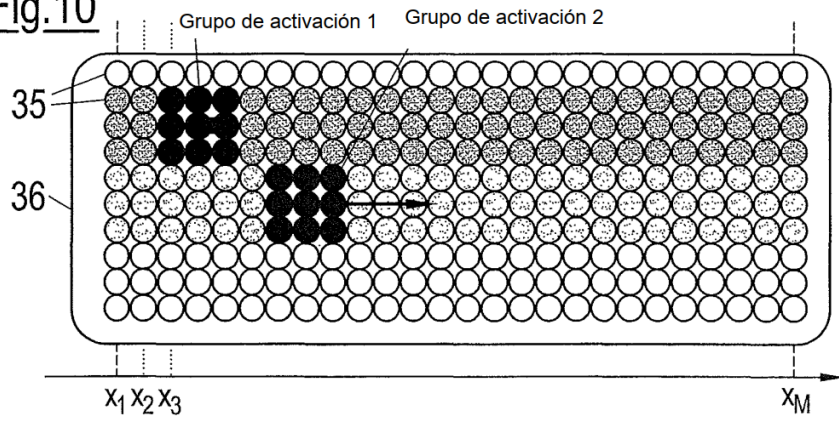


Fig.11

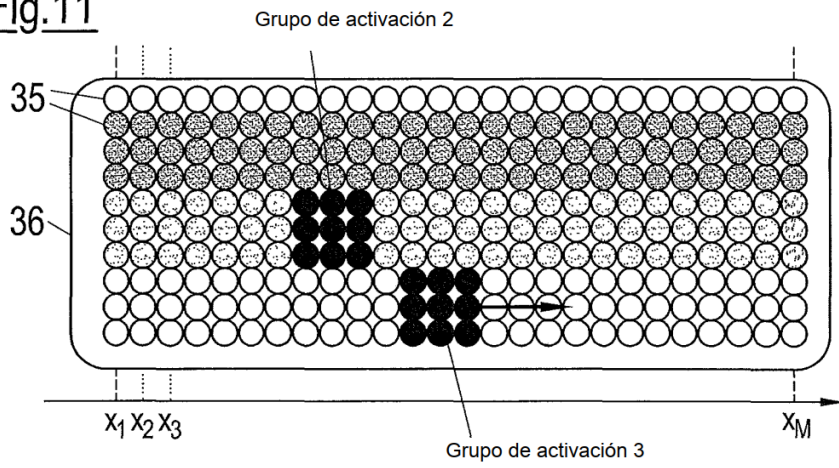


Fig.12

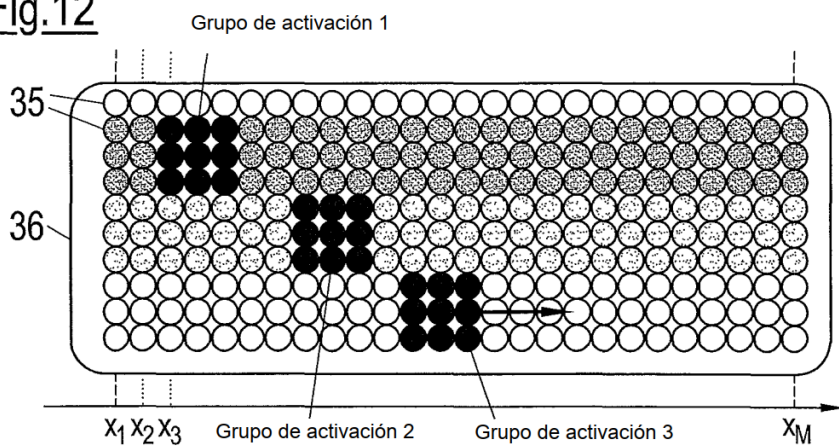


Fig.13

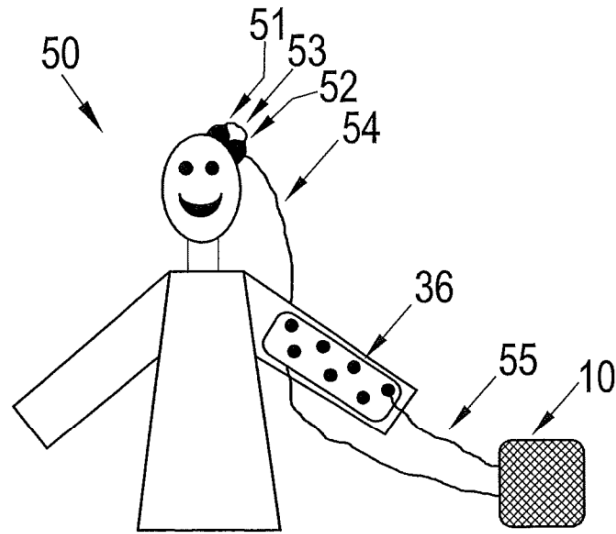


Fig.14

