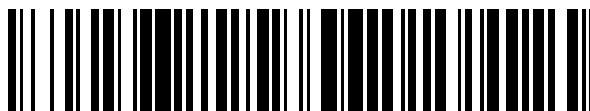


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 939**

51 Int. Cl.:

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: **30.10.2015 PCT/EP2015/075287**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2016 WO16071234**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2015 E 15787235 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019 EP 3183030**

54 Título: **Dispositivo para la neuroestimulación desincronizadora invasiva efectiva**

30 Prioridad:

03.11.2014 DE 102014115994

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

30.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TASS, PETER ALEXANDER;
POPOVYCH, OLEKSANDR y
XENAKIS, MARKOS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 757 939 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivo para la neuroestimulación desincronizadora invasiva efectiva

La invención se refiere a un dispositivo para la neuroestimulación desincronizadora invasiva efectiva.

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

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

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

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

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

40 En las enfermedades medulares y cerebrales convencionales, en las que se implantan electrodos o conductores de luz o unidades de estimulación comparables en la sustancia blanca cerebral o médula espinal del paciente, con el fin de alcanzar efectos terapéuticos mediante una estimulación eléctrica y/o óptica del tejido cerebral o médula espinal, pueden producirse limitaciones. Tales tratamientos de estimulación pueden ocasionar efectos secundarios, por ejemplo, mediante la estimulación no deseada de estructuras contiguas a consecuencia de la propagación de corrientes de estímulos o mediante la estimulación simultánea difícilmente evitable por razones anatómicas por ejemplo de membranas fibrosas y/o fibras, que discurren en la proximidad de la zona diana o incluso a través de la
45 zona diana. Tales situaciones se producen, por ejemplo, mediante la proximidad anatómica estrecha característica del punto diana pretendido en la implantación de electrodos y otras estructuras anatómicas (cuya estimulación produce efectos secundarios), mediante condiciones marginales anatómicas individuales especiales (por ejemplo en el sentido de la posición de vasos sanguíneos, que deben cuidarse en la implantación de los electrodos) o también mediante implantación de electrodos deficiente o incluso errónea.

50 Por ejemplo pueden aparecer efectos secundarios mediante electrodos colocados desventajosamente, que solo desaparecen, cuando la intensidad de estimulación se reduce tan intensamente que los efectos deseados no aparecen en suficiente medida o incluso ni aparecen. De manera análoga no puede compensarse un efecto de estimulación mediante un crecimiento de intensidad discrecional de la intensidad de estimulación, dado que por ello normalmente se producen efectos secundarios o incluso daños del tejido. Dado el caso, debe implantarse nuevamente electrodos
55 mal colocados u otras unidades de estimulación, para colocarlos de modo que el tratamiento sea eficiente. Una nueva implantación va unida siempre a un riesgo, por ejemplo mediante un daño en los vasos o una infección.

Un dispositivo convencional para reprimir una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica con las características del preámbulo de la reivindicación 1 se conoce por el documento US 2011 / 0 201 977 A1.

La invención se basa en el objetivo de indicar un dispositivo, que permita, mediante estimulación con intensidades de estímulo mínimas buenos efectos terapéuticos y en particular de larga duración.

La formulación de objetivos en la que se basa la invención se resuelve mediante las características de la reivindicación 1. En las reivindicaciones dependientes se indican perfeccionamientos y configuraciones ventajosas de la invención.

5 La invención se explica con más detalle a continuación de manera ejemplar con referencia a los dibujos. En estos muestran:

- La figura 1 una representación esquemática de un dispositivo para reprimir una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica y en particular para la desincronización de neuronas con una actividad oscilatoria y patológicamente sincrónica y de acuerdo con una primera configuración;
- La figura 2 una representación esquemática de un dispositivo para reprimir una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica y en particular para desincronizar neuronas con una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica de acuerdo con una segunda configuración;
- La figura 3 un diagrama de flujo para ilustrar una regulación de las longitudes de fases de estimulación y pausas de estimulación de acuerdo con una primera variante;
- La figura 4 un diagrama de flujo para ilustrar una regulación de las longitudes de fases de estimulación y pausas de estimulación de acuerdo con una segunda variante;
- La figura 5 una representación esquemática de un dispositivo para la estimulación eléctrica de neuronas con una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica;
- La figura 6 una representación esquemática de una sucesión de estímulos CR para la estimulación de una población de neuronas;
- La figura 7 gráficos para ilustrar una estimulación CR efectiva y una inefectiva;
- La figura 8 a 12 gráficos para ilustrar estimulaciones CR con diferentes longitudes de fase de estimulación y longitudes de pausa de estimulación; y
- La figura 13 un diagrama para la representación de la efectividad de estimulaciones CR con diferentes longitudes de fase de estimulación y longitudes de pausa de estimulación.

10 En la figura 1 se representa esquemáticamente un dispositivo 1 para la estimulación de neuronas con una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica. El dispositivo 1 se compone de una unidad de control y de análisis 10 y una unidad de estimulación 11. Durante el funcionamiento del dispositivo 1 la unidad de control y de análisis 10 lleva a cabo un control de la unidad de estimulación 11. Para ello la unidad de control y de análisis 10 genera señales de control 21, que se reciben por la unidad de estimulación 11.

15 La unidad de estimulación 11 se implanta de manera operativa en el cuerpo del paciente y mediante las señales de control 21 genera estímulos eléctricos y/o ópticos 22, que se suministran al cerebro y/o médula espinal 25 del paciente. Los estímulos 22 están diseñados para reprimir la actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica en caso de una administración al paciente y en particular desincronizar las neuronas con la actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica.

La unidad de control y de análisis 10 puede ser una unidad no invasiva, es decir, durante el funcionamiento del dispositivo 1 está situada fuera del cuerpo del paciente y no se implanta operativamente en el cuerpo del paciente.

20 Durante el funcionamiento del dispositivo 1, en el caso de que se constate un efecto de estimulación insuficiente, puede mejorarse la eficiencia de la estimulación mediante la introducción de pausas de estimulación, por ejemplo mediante el médico o el usuario, en caso de intensidades de estímulo reducidas. Durante las pausas de estimulación no tiene lugar ninguna aplicación de estímulos, que pudieran reprimir la actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica. Sin embargo es concebible que otros estímulos, que no están diseñados para reprimir la actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica, se apliquen durante las pausas de estimulación en particular con la unidad de estimulación 11. De acuerdo con una forma de realización adicional, durante las pausas de estimulación se renuncia a estimulación de cualquier tipo con ayuda de la unidad de estimulación 11. Además, por ejemplo en el caso de efectos secundarios y/o electrodos colocados desventajosamente pueden introducirse las pausas de estimulación anteriormente descritas, para hacer posible una estimulación eficiente en caso de intensidades de estímulo reducidas. La duración de las pausas de estimulación puede mantenerse constante, ajustarse por el
30 médico o usuario o regularse como va a describirse más adelante.

La invención utiliza un contexto contraintuitivo: Cuanto menor sea el éxito alcanzado mediante la estimulación débil, se introducirán pausas más largas en la operación de estimulación. En particular mediante la introducción de tales pausas puede provocarse que una estimulación por lo demás sin efecto sea efectiva.

El mecanismo contraintuitivo en el que se basa la invención puede hacerse plausible mediante las siguientes reflexiones. A consecuencia de la plasticidad sináptica los grupos de neuronas son muy plásticos, es decir, pueden presentarse múltiples estados estables diferentes. Por ejemplo, en estados con intensidad de conexión sináptica baja media y actividad neuronal asincrónica, es decir, las neuronas se activan de modo no correlacionado, o en estados con intensidad de conexión sináptica media intensamente marcada y actividad neuronal sincrónica, es decir, las neuronas se activan de modo correlacionado, por ejemplo por ciclos, es decir de modo coincidente. Entre estos dos extremos hay normalmente múltiples estados estables con intensidad de conexión sináptica media de manera intermediaria y rasgo intermediario de la sincronización neuronal. Por lo tanto en el sentido matemático se presenta una multiestabilidad. La invención aprovecha el hecho sorprendente de que el sistema, es decir, la población de neuronas estimulada, incluso con estimulación débil puede desplazarse de un atractor (estado estable) al siguiente atractor, cuando entre las pausas de estimulación existe una pausa suficientemente larga, mientras que el sistema entra en el nuevo atractor de manera espontánea (es decir, sin estimulación), lo que no sería posible bajo estimulación. Mediante la estimulación dividida el sistema llega casi paso a paso desde atractores de sincronía intensa a atractores con sincronía cada vez más debilitada.

La inserción de pausas de estimulación suficientemente largas permite una estimulación eficiente en caso de intensidades de estímulo bajas. La intensidad de estímulo puede ser entonces hasta un factor 2 a 3 veces más baja que la intensidad de estímulo mínima, que en caso de una estimulación permanente, es decir, en una estimulación sin las pausas de estimulación descritas en la presente memoria, lleva a una desincronización de larga duración. En particular la intensidad de estímulo de la estimulación de acuerdo con la invención con pausas de estimulación puede situarse en un intervalo de 1/3 de la intensidad de estimulación mínima hasta 2/3 de la intensidad de estimulación mínima, que en una estimulación permanente sin las pausas de estimulación de acuerdo con la invención lleva a una desincronización de larga duración.

La longitud de una pausa de estimulación entre dos secciones de estimulación consecutivas puede ser de al menos 3 minutos, pero también puede ser esencialmente más larga y por ejemplo ser de al menos 5 minutos o al menos 10 minutos o al menos 20 minutos o al menos 30 minutos o al menos 1 hora o al menos 2 horas o al menos 3 horas. Para conseguir primeros efectos, la longitud de pausa de estimulación al menos de aproximadamente 200 periodos debe corresponderse con la oscilación que va a desincronizarse. Una desincronización marcada puede alcanzarse solo a partir de aproximadamente 1000 hasta incluso 22000 periodos. En el caso de una oscilación delta con una frecuencia en el intervalo de 1 a 4 Hz la longitud de periodo es de por ejemplo 500 ms a 2 Hz. Es decir, se arrojan buenos efectos en pausas en el intervalo de minutos o de incluso horas (1000 o 22000 periodos se corresponden entonces con aproximadamente 8,3 min o 3 horas). El periodo de la oscilación patológica puede medirse por ejemplo en el paciente, sin embargo pueden emplearse también valores tomados de la bibliografía o de la experiencia.

Además, preferentemente además de la longitud de las pausas de estimulación también puede ajustarse la longitud de las fases de estimulación, en las que tiene lugar una estimulación, para mejorar la eficiencia de la estimulación en casos de intensidad de estimulación reducidos. La longitud de las fases de estimulación puede mantenerse constante de igual modo que la longitud de las pausas de estimulación, ajustarse por el médico o usuario o regularse como va a describirse más adelante.

Preferentemente las pausas de estimulación pueden prolongarse en el caso de un efecto de estimulación demasiado escaso y las fases de estimulación pueden prolongarse igualmente.

Por ejemplo las pausas de estimulación y fases de estimulación pueden ser de la misma longitud en cada caso y por consiguiente aumentar igualmente. Además, las fases de estimulación también al comienzo pueden ser más cortas que las pausas de estimulación y en el caso de un efecto de estimulación demasiado reducido aumentar de manera desproporcionada. Además, puede ajustarse cada relación diferente adecuada entre la duración de las pausas de estimulación y la duración de las fases de estimulación.

En la figura 2 se representa esquemáticamente un dispositivo 2 para la estimulación de neuronas con una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica. El dispositivo 2 representa un perfeccionamiento del dispositivo 1 representado en la figura 1. El dispositivo 2 presenta al igual que el dispositivo 1 una unidad de control y de análisis 10 y una unidad de estimulación 11. Durante el funcionamiento del dispositivo 1 la unidad de control y de análisis 10 lleva a cabo un control de la unidad de estimulación 11. Para ello la unidad de control y de análisis 10 genera señales de control 21, que se reciben por la unidad de estimulación 11.

Tal como se describió anteriormente la unidad de estimulación 11 se implanta de manera operativa en el cuerpo del paciente y mediante las señales de control 21 genera estímulos eléctricos y/o ópticos 22, que se suministran al cerebro y/o médula espinal 25 del paciente.

Además, el dispositivo 2 comprende una unidad de medición 12. El efecto de estimulación alcanzado mediante los estímulos 22 se vigila con ayuda de la unidad de medición 12. La unidad de medición 12 registra una o varias señales de medición 23 medidas en el paciente, transforma estas, dado el caso en señales eléctricas 24 y las alimenta a la unidad de control y de análisis 10. En particular, mediante la unidad de medición 12 puede medirse la actividad neuronal en la zona diana estimulada o una zona unida a la zona diana, estando correlacionada de manera suficientemente estrecha la actividad neuronal de esta zona con la actividad neuronal de la zona diana. Mediante la

unidad de medición 12 puede medirse también una actividad no neuronal, por ejemplo muscular o la actividad del sistema nervioso autónomo, siempre y cuando estas estén correlacionadas de manera suficientemente estrecha con la actividad neuronal de la zona diana.

5 La unidad de medición 12 contiene uno o varios sensores, que permiten en particular, comprobar una reducción o incremento de la amplitud de la actividad oscilatoria patológica.

10 Como sensores pueden utilizarse sensores no invasivos, por ejemplo electrodos de electroencefalografía (EEG), sensores de magnetoencefalografía (MEG) y sensores para la medición de potenciales de campo locales (LFP). La actividad neuronal puede determinarse también indirectamente mediante medición de la actividad muscular asociada a ella mediante electromiografía (EMG) o indirectamente mediante medición de la activación del sistema nervioso autónomo mediante la medición de la respuesta galvánica de la piel.

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

20 La unidad de control y de análisis 10 procesa las señales 24, por ejemplo las señales 24 pueden amplificarse y/o filtrarse, y analiza las señales procesadas 24. Mediante los resultados de estos análisis la unidad de control y de análisis 10 controla en particular la unidad de estimulación 11. Para llevar a cabo sus tareas la unidad de control y de análisis 10 puede contener, por ejemplo, un procesador (por ejemplo un microcontrolador). La unidad de control y de análisis 10 comprueba mediante las señales de medición captadas como reacción a la aplicación de los estímulos el éxito de estimulación y ajusta los parámetros de estimulación, en particular las longitudes de las pausas de estimulación descritas anteriormente con relación a la figura 1, dependiendo del éxito de estimulación. En el caso de efectos secundarios y/o electrodos colocados desventajosamente y/o en general en caso de un efecto de estimulación insuficiente en el funcionamiento en caso de intensidades de estímulo reducidas la eficiencia de la estimulación puede mejorarse mediante la adaptación de las pausas de estimulación. La duración de las pausas de estimulación y la duración de las fases de estimulación en el caso de un efecto de estimulación demasiado reducido puede regularse de modo que se ajuste de nuevo un efecto de estimulación.

30 El éxito de estimulación puede comprobarse en particular mediante una comparación de valores umbral. En función de las señales a las que se recurre para determinar el éxito de estimulación, se producen comparaciones de valor umbral diferentes. Si, por ejemplo, la sincronización neuronal patológica se mide a través de los sensores de la unidad de medición 12, por ejemplo electrodos EEG o electrodos profundos como señal LFP), según la experiencia es suficiente la bajada de la sincronización en por ejemplo al menos 20 % en comparación para la situación sin estimulación, para constatar un éxito de estimulación suficiente. De acuerdo con una configuración puede constatarse un éxito de estimulación no suficiente, cuando la sincronización neuronal patológica no se reduce mediante la aplicación de los estímulos 22 en al menos un valor predeterminado. En el caso de que se recurra a síntomas del paciente para determinar el éxito de estimulación, dependerá del tipo de los parámetros clínicos aplicados, disminución que ha de considerarse como mejora clínicamente relevante. Tales valores de disminución (por ejemplo en el sentido de la denominada mejora mínima clínicamente perceptible) son conocidos por el experto en la materia.

40 En un orden alterno pueden realizarse fases de estimulación, en las que el cerebro y/o médula espinal 25 del paciente se estimula con los estímulos 22 generados por la unidad de estimulación 11, y pausas de estimulación, en las que no se aplican estímulos 22.

45 Para la regulación de la duración L_{estim} de las fases de estimulación y de la duración L_{pausa} de las pausas de estimulación pueden aplicarse por ejemplo procedimientos estándar de la regulación de dos magnitudes. Sin embargo, puede aplicarse también un conocimiento médico a priori, aumentándose las longitudes L_{estim} y L_{pausa} desde un valor inicial en el plano (L_{estim} , L_{pausa}) con amplitud de paso constante o creciente sucesivamente o que varía de manera determinística y/o caótica a lo largo de una recta o curva arqueada. Por ejemplo la relación L_{estim}/L_{pausa} en el marco de esta operación de regulación puede crecer de $1/n$ a n , n por ejemplo un número en el intervalo de 2 a 10, por ejemplo 3 o 4 o 5.

50 La figura 3 muestra un diagrama de flujo para una regulación a modo de ejemplo de las longitudes L_{estim} y L_{pausa} de las fases y pausas de estimulación de una primera variante. Las longitudes L_{estim} y L_{pausa} pueden ser del mismo tamaño, por ejemplo durante toda la operación, es decir, se aplica $L_{estim} = L_{pausa} = A$. Como magnitud de ajuste para el procedimiento de regulación puede recurrirse también a la relación L_{estim}/L_{pausa} . En el último caso, la longitud L_{estim} , por ejemplo puede desviarse hasta $\pm 5\%$ o hasta $\pm 10\%$ o hasta $\pm 25\%$ de la longitud L_{pausa} , es decir, se aplica $L_{estim} = (1+\epsilon)L_{pausa} = A$, siendo ϵ en los casos mencionados anteriormente hasta $\pm 0,05$ o $\pm 0,1$ o $\pm 0,25$.

El parámetro A se mantiene constante partiendo de un valor inicial previamente ajustado, hasta que la unidad de control y de análisis 10 clasifique la estimulación como no exitosa. Entonces el parámetro A en particular se aumenta paso a paso, hasta que la unidad de control y de análisis 10 mediante las señales de medición 24 recibidas por la

unidad de medición 12 constata que la estimulación ha sido de nuevo lo suficientemente exitosa.

De acuerdo con una configuración el parámetro A en caso de un éxito de estimulación insuficiente se aumenta en particular paso a paso, hasta que se constata un éxito de estimulación suficiente o se cumple un criterio de interrupción. El criterio de interrupción debe determinar, cuándo no ha de esperarse un éxito de estimulación insuficiente a pesar de una complejidad suficientemente grande y suficientemente justificable.

El criterio de interrupción puede cumplirse, por ejemplo, cuando se cumple al menos uno de varios criterios. Un criterio de interrupción K1 puede cumplirse, por ejemplo, cuando se supera una duración de tratamiento predeterminada, por ejemplo de 12 semanas, y por lo demás no se cumple. La selección de la duración de tratamiento predeterminada depende del estadio de la enfermedad o del cuadro clínico respectivo y refleja la experiencia médica.

La figura 4 muestra un diagrama de flujo para una regulación ejemplar adicional de las longitudes L_{estim} y L_{pausa} de las fases y pausas de estimulación de acuerdo con una segunda variante. La regulación representada en la figura 4 es en muchas partes idéntica a la regulación de la figura 3, pero más compleja en cuanto a lo siguiente. Empíricamente se ha demostrado que la regulación mostrada en la figura 3 funciona de manera robusta. Pero normalmente puede ahorrarse tiempo de forma clara, cuando- como se describió anteriormente- la relación L_{estim}/L_{pausa} crece en el marco de esta operación de regulación de $1/n$ a n adaptada al éxito de estimulación, siendo n por ejemplo un número en el intervalo de 2 y 10, por ejemplo 3 o 4 o 5. Si esta regla de adaptación no funcionara lo suficiente, se cumple el criterio "se necesita optimización". En este caso el dispositivo de acuerdo con la invención cambia al procedimiento de regulación más robusto representado en la figura 3. En concreto el criterio "se necesita optimización" es análogo a un criterio de interrupción, es decir, dentro de un tiempo determinado o después de un número determinado de etapas de regulación no aparece ningún éxito terapéutico suficientemente significativo.

De acuerdo con una configuración se cumple un criterio de optimización K2, si los biomarcadores y/o escalas de autoevaluación medidos mediante sensores invasivos y/o no invasivos, por ejemplo escalas de bienestar psíquico o escalas de calidad de vida, que se introducen, por ejemplo, a través de un terminal móvil (como un iPhone) y se evalúan de manera correspondiente, no mejoran lo suficiente. Para los sensores invasivos y/o no invasivos empleados en este caso pueden emplearse los sensores de la unidad de medición 12. En particular pueden utilizarse diferentes formas de electrodos, por ejemplo electrodos profundos o electrodos epicorticales, como sensores invasivos. Como sensores no invasivos se consideran, por ejemplo, electrodos EGG utilizados crónicamente o intermitentemente o acelerómetros para la detección de patrones de movimiento característicos, como por ejemplo temblor, aquinesia o ataques epilépticos. Un biomarcador es, por ejemplo, la densidad espectral en una gama de frecuencia característica, conocida por el experto en la materia (por ejemplo la banda Beta que discurre desde aproximadamente 8 a 30 Hz en pacientes de Parkinson) del potencial de campo local deducido a través de electrodos profundos.

Cuando el o los biomarcador o las escalas de autoevaluación (i) no disminuyen dentro de un tiempo predeterminado, por ejemplo 4 semanas, en un porcentaje determinado desde el valor inicial, por ejemplo 20 % o 50 % en un promedio de varios días según la enfermedad o estadio de enfermedad, y/o (ii) no han disminuido después de la etapa de adaptación de orden m del parámetro A, por ejemplo $m = 3$, en este porcentaje desde el valor inicial, se cumple el criterio K2 de acuerdo con una configuración. Por lo demás el criterio K2 no se cumple. En este sentido las etapas de adaptación de A son constantes o han aumentado sucesivamente o se modifican de manera determinística y/o caótica. El número de repeticiones m se corresponde con la experiencia clínica, es decir, con la escala de tiempo, a la que puede ajustarse el éxito terapéutico en la enfermedad respectiva.

En lugar de las regulaciones representadas en las figuras 3 y 4 puede llevarse a cabo también una estimulación, en la que las longitudes L_{estim} de las fases de estimulación y las longitudes L_{pausa} de las pausas de estimulación sean constantes, es decir, $L_{estim} = L_{pausa} = A$ o $L_{estim} = (1+\epsilon)L_{pausa} = A$ con ϵ en el intervalo de $\pm 0,05$, $\pm 0,1$ o $\pm 0,25$, y la estimulación con A constante se lleva a cabo, hasta que la estimulación se clasifica mediante la unidad de control y de análisis 10 como no exitosa, es decir, hasta que se hay cumplido un criterio de interrupción descrito en relación con la regulación según la figura 3. La estimulación finaliza entonces. El dispositivo 2 puede producir un mensaje correspondiente ("estimulación interrumpida") para el paciente, por ejemplo en una pantalla o mediante una lamparita de control parpadeante o similar. Este mensaje puede llegar también por teléfono móvil, por ejemplo como SMS, correo electrónico o similar, al médico. Como alternativa a esto, al alcanzar el criterio de interrupción el tratamiento puede seguir llevándose a cabo también, el mensaje correspondiente al paciente reza por ejemplo "Por favor visitar a un médico", y el SMS/correo electrónico se dirige al médico encargado del tratamiento, para informarle de la terapia insuficiente.

La estimulación invasiva, por ejemplo estimación CR invasiva, puede ser una estimulación de "bucle abierto" o una estimulación de "bucle cerrado". En el caso de la estimulación de "bucle cerrado" se emplean sensores de la unidad de medición 12, por ejemplo electrodos profundos, electrodos epicorticales, y/o sensores no implantados de la unidad de medición 12, por ejemplo electrodos EEG utilizados de manera crónica o intermitente o acelerómetros para la detección de patrones de movimiento (temblor, aquinesia, ataques epilépticos) o electrodos para la medición de la respuesta galvánica de la piel, para controlar la estimulación. Estos sensores pueden emplearse también, (i) para realizar la regulación de las fases de estimulación y pausas de estimulación, es decir, su adaptación al efecto terapéutico, o (ii) para determinar criterios de optimización o de interrupción, como se ha descrito en relación con las figuras 3 y 4. Sin embargo, también para la regulación de las longitudes L_{estim} y L_{pausa} de las fases y pausas de

estimulación pueden emplearse otros sensores u otras señales u otros componentes de señal u otros biomarcadores dinámicos (dado el caso, determinados de las mismas señales de salida) para la estimulación de "bucle cerrado".

5 Los componentes individuales de los dispositivos 1 y 2, en particular la unidad de control y de análisis 10, la unidad de estimulación 11 y/o la unidad de medición 12, pueden ser independientes unos de otros en cuanto a la construcción. Por lo tanto los dispositivos 1 y 2 pueden entenderse también como sistemas.

10 La unidad de estimulación 11 puede ser por ejemplo un marcapasos cerebral y presenta en este caso uno o varios electrodos implantables, por ejemplo electrodos profundos, así como, dado el caso, cables de conexión conectados entre los mismos. Los electrodos de la unidad de estimulación 11 constan normalmente de un adaptador de electrodos aislado y de una multitud de superficies de contacto de estimulación, que se han introducido en el adaptador de electrodos.

15 La figura 5 muestra esquemáticamente un dispositivo 30 para la estimulación de neuronas invasiva, eléctrica con una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica de acuerdo con una forma de realización de la invención. El dispositivo 30 comprende dos electrodos 31, 32, que están implantados en el cerebro del paciente y están conectados a través de cables 33 con un conector 34. El conector 34 a su vez está conectado a través de un cable 35 con una unidad de análisis y de control 36. El dispositivo 30 puede presentar las funciones de los dispositivos 1 y 2 descritos anteriormente.

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

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

40 Las enfermedades mencionadas anteriormente pueden estar provocadas por una interferencia de la comunicación bioeléctrica de los grupos neuronales, que están agrupados en circuitos de conmutación específicos. En este sentido una población de neuronas genera constantemente actividad neuronal patológica y posiblemente una conectividad patológica asociada a esto (estructura de red). A este respecto un gran número de neuronas configura potenciales de acción en sincronía, es decir, las neuronas afectadas se activan con sincronía excesiva. A esto se añade que la población de neuronas enferma presenta una actividad neuronal oscilatoria, es decir, las neuronas se activan rítmicamente. En el caso de enfermedades neurológicas o psiquiátricas la frecuencia media de la actividad rítmica patológica de los grupos de neuronas afectados se sitúa aproximadamente en el intervalo de 1 a 50 Hz, puede situarse sin embargo también fuera de este intervalo. En cambio, en el caso de personas sanas las neuronas se activan cualitativamente de otra forma, por ejemplo de una manera no correlativa.

50 En la estimulación CR mencionada anteriormente una población de neuronas en el cerebro y/o médula, que presenta una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica, con los estímulos eléctricos y/u ópticos o se estimula directamente o los estímulos se transfieren a través del sistema nervioso a la población de neuronas patológicamente activa. Los estímulos están configurados de modo que la actividad patológicamente sincrónica de la población de neuronas se desincroniza. Una bajada provocada mediante la estimulación de la tasa de coincidencia de las neuronas puede llevar a una bajada de los pesos sinápticos y por consiguiente a un olvido de la tendencia a producir actividad patológicamente sincrónica.

55 Los estímulos administrados en la estimulación CR provocan en la población de neuronas una reinicialización, un denominado reset, de la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas. Mediante la reinicialización, la fase de las neuronas estimuladas independientemente del valor de fase actual se lleva a un valor de fase determinado o casi determinado, por ejemplo 0°, (en la práctica no es posible, ajustar un valor de fase exactamente, sin embargo esto tampoco es necesario para una estimulación CR). Por consiguiente la fase de la actividad neuronal de la población

de neuronas enferma se controla mediante una estimulación encauzada. Además, la población de neuronas enferma se estimula mediante varios contactos de estimulación de la unidad de estimulación en diferentes lugares, de modo que la fase de la actividad neuronal de la población de neuronas enferma puede reiniciarse en los diferentes lugares de estimulación en diferentes momentos. Como resultado, por ello la población de neuronas enferma, cuyas neuronas estaban previamente sincronizadas y activas con la misma frecuencia y fase, se divide en varias subpoblaciones. Dentro de cada una de las subpoblaciones las neuronas tras la reinicialización de la fase siguen siendo sincrónicas y siguen activándose con la misma frecuencia patológica, pero cada una de las subpoblaciones presenta con respecto a su actividad neuronal la fase, que le fue impuesta mediante el estímulo generado por el contacto de estimulación respectivo. Esto significa que las actividades neuronales de las subpoblaciones individuales tras la reinicialización de sus fases tienen un curso aproximadamente sinusoidal tras la reinicialización de sus fases con la misma frecuencia patológica, pero fases diferentes.

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

La figura 6 muestra un ejemplo de una estimulación CR con cuatro canales en total. A través de los cuatro canales se estimula una subpoblación de la población de neuronas enferma. En cada uno de los cuatro canales se aplican estímulos eléctricos y/u ópticos 40 en una secuencia periódicamente con el periodo T_{estim} , pudiendo situarse el periodo T_{estim} cerca en caso del periodo promedio de la oscilación patológica de la población de neuronas o desviándose en hasta $\pm 5\%$, $\pm 10\%$ o $\pm 20\%$ de los valores tomados de la bibliografía (normalmente $f_{estim} = 1/T_{estim}$ se sitúa en el intervalo de 1 a 30 Hz). Los estímulos 40 provocan una reinicialización de fase de la actividad neuronal de la subpoblación estimulada en cada caso. Además el retardo de tiempo entre las secuencias de canales contiguos T_{estim} asciende a $1/4$, dado que están presentes cuatro canales. Para el caso general de N canales el retardo de tiempo de canales contiguos T_{estim} ascendería a $1/N$ (de este valor también puede desviarse por ejemplo hasta $\pm 5\%$, $\pm 10\%$ o $\pm 20\%$). Además, el orden de la administración de estímulos a través de los N canales no tiene que ser idéntica en cada ciclo de estimulación, sino que puede variarse por ejemplo también de ciclo de estimulación a ciclo de estimulación de manera aleatoria.

Además, en la figura 6 están representadas las longitudes L_{estim} de las fases de estimulación y las longitudes L_{pausa} de las pausas de estimulación, que pueden ajustarse o regularse como se describió anteriormente. Cabe observar que en la figura 6 las longitudes L_{estim} y L_{pausa} y las longitudes de los estímulos 40 de reinicialización de fase no están representados de acuerdo con una escala.

Cabe indicar que también en caso de procedimientos de estimulación convencionales pueden realizarse pausas, en las que no se aplica ningún estímulo. Por ejemplo, en la estimulación CR se estimula para n ciclos y para los siguientes m ciclos no se estimula y este patrón de estimulación puede continuarse periódicamente, siendo n y m números enteros pequeños. Tales pausas pueden realizarse de acuerdo con la invención también durante las fases de estimulación de la longitud L_{estim} . Sin embargo, las pausas de estimulación de acuerdo con la invención de la longitud L_{pausa} se diferencian de las pausas durante las fases de estimulación en que solo se realizan, cuando previamente se han constatado que el éxito de estimulación alcanzado mediante la estimulación no es suficiente, y/o aparecen efectos secundarios y/o la unidad de estimulación está colocada desventajosamente en el cuerpo del paciente.

En lugar de la estimulación CR pueden emplearse también otras formas de estimulación, siempre y cuando con estas formas de estimulación pueden alcanzarse efectos terapéuticos de larga duración en la desincronización de poblaciones de neuronas patológicamente activas.

En las figuras 7 a 13 se ilustran los efectos que pueden alcanzarse con la invención descrita en la presente memoria mediante resultados de estimulación.

En las figuras 7(a) y 7(b) están representados el grado de la sincronización y la conectividad sináptica de una población de neuronas con una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica, durante y tras una estimulación CR. Las barras horizontales dibujadas arriba en ambas representaciones indican el espacio de tiempo, en el que se aplica la estimulación CR.

Tal como muestran las figuras 7(a) y 7(b), una estimulación CR efectiva provoca una desincronización rápida de la población de neuronas, así como una reducción intensa de la conectividad. Sin embargo, en determinadas circunstancias, puede aparecer un éxito de estimulación solo reducido, lo que permite deducir que el grado de sincronización y la conectividad dentro de la población de neuronas estimulada puede reducirse solo linealmente a pesar de la estimulación CR.

Con los dispositivos 1 y 2 anteriormente descritos puede mejorarse la eficiencia de la estimulación CR mediante la introducción de pausas de estimulación en intensidades de estímulo reducidas. Además, por ejemplo en el caso de electrodos colocados desventajosamente y/o efectos secundarios pueden introducirse pausas de estimulación, para

hacer posible una estimulación eficiente en caso de intensidades de estímulo reducidas.

5 Un electrodo colocado desventajosamente es un electrodo, en el que son inefectivos demasiados de sus contactos de estimulación. En particular un electrodo se evalúa entonces como colocado desventajosamente, cuando son inefectivos tantos contactos de estimulación del electrodo que ni siquiera están presentes al menos 3 contactos de estimulación efectivos. Un contacto de estimulación es ineficiente, cuando una estimulación con un conjunto de estímulos individuales a través del contacto de estimulación en cuestión no lleva a una reinicialización de fase de la oscilación patológica sincrónica (en comparación con la base previa al estímulo) o en el que una estimulación periódica no lleva a una sincronización de fase n:m suficientemente intensa entre estímulo periódico y oscilación sincrónica.

10 Los efectos secundarios dependen de la enfermedad respectiva y la zona diana seleccionada en cada caso. Por ejemplo, como efecto secundario de electrodos mal colocados pueden aparecer disquinesias, que se muestran mediante una coactivación (en lugar de una activación alternante) de músculos antagonistas (por ejemplo músculos flexores y músculos extensores). Los efectos secundarios pueden mostrarse también mediante un aumento dependiente de la estimulación de actividad sincrónica en sensores correspondientes.

15 Las figuras 8(a) y 8(b) muestran los resultados de una estimulación, que comprende fases de estimulación alternantes, en las que se lleva a cabo una estimulación CR, y pausas de estimulación, en las que no se lleva a cabo una estimulación CR. Las fases de estimulación están señaladas en las figuras 8(a) y 8(b) mediante barras horizontales. Las longitudes L_{estim} y L_{pausa} de las fases y pausas de estimulación en el ejemplo presente son de la misma longitud y ascienden en cada caso a 3.600 s. Excepto las pausas de estimulación para las simulaciones representadas en las figuras 8(a) y 8(b) se emplearon los mismos parámetros de estimulación que para la simulación mostrada en las figuras 20 7(a) y 7(b). La inserción de las pausas de estimulación lleva a una reducción clara del grado de sincronización y de la conectividad. La inserción de las pausas de estimulación provoca por consiguiente que una estimulación por lo demás sin efecto sea efectiva. Además, con esta forma de estimulación pueden alcanzarse efectos terapéuticos de larga duración. También tras la completa desconexión de la estimulación el grado de sincronización y la conectividad permanecen a un nivel muy bajo.

25 Para el éxito de la forma de estimulación de acuerdo con la invención es importante, determinar longitudes L_{estim} y L_{pausa} adecuadas para las fases y pausas de estimulación. Las figuras 9 a 12 muestran los resultados de distintas simulaciones, para las que se emplearon diferentes valores para L_{estim} y L_{pausa} en caso de parámetros de estimulación por lo demás iguales. Estos valores están expuestos en la siguiente tabla.

	L_{estim}	L_{pausa}
Figura 9	24 s	24 s
Figura 10	24 s	56 s
Figura 11	24 s	80 s
Figura 12	960 s	720 s

30 En las figuras 9 a 12 mediante las barras horizontales están expuestos los espacios de tiempo, en los que la estimulación CR de acuerdo con la invención se lleva a cabo con fases y pausas de estimulación alternas entre sí.

35 Para fases y pausas de estimulación solo muy cortas aparece un efecto solo muy reducido (compárese la figura 9), que además después de la finalización de la operación de estimulación es de duración solo corta. Se alcanzaron mejores resultados, cuando en caso de una longitud estable L_{estim} de las fases de estimulación la longitud L_{pausa} de las pausas de estimulación se aumenta (compárese las figura s 10 y 11). Los mejores resultados se consiguen en caso de las simulaciones representadas en la presente memoria para valores relativamente grandes de varios minutos para las longitudes L_{estim} y L_{pausa} (compárese la figura 12).

40 En la figura 13 están representados los resultados de diferentes estimulaciones CR de acuerdo con la invención en un plano (L_{estim} , L_{pausa}). Los símbolos circulares muestran estimulaciones inefectivas, todos los otros símbolos representan estimulaciones efectivas. Además, el plano (L_{estim} , L_{pausa}) en la figura 12 se subdivide mediante una línea en una zona de estimulación inefectiva y una zona de estimulación efectiva. Tal como puede deducirse de la figura 12, las estimulaciones con solo valores cortos para L_{estim} y L_{pausa} , así como estimulaciones, en las que L_{estim} en comparación con L_{pausa} es demasiado larga, son inefectivas. Los mejores resultados de estimulación se alcanzaron para valores de parámetro de la zona derecha superior del plano (L_{estim} , L_{pausa}).

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo (2) para reprimir una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica, que comprende
- una unidad de estimulación (11) implantable en el cuerpo de un paciente para la estimulación de neuronas en el cerebro y/o en la médula espinal del paciente, que presentan una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica, con estímulos eléctricos y/u ópticos (22), en donde los estímulos (22) están diseñados para reprimir la actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica en caso de una administración al paciente,
 - una unidad de medición (12) para recibir señales de medición (23), que reproducen una actividad neuronal de las neuronas estimuladas, y
 - una unidad de control y de análisis (10) para el control de la unidad de estimulación (11) y para el análisis de las señales de medición (23), en donde la unidad de control y de análisis (10) está configurada además de tal modo que
 - controla la unidad de estimulación (11) de tal modo que la unidad de estimulación (11) aplica estímulos (22), y
 - mediante las señales de medición (23) recibidas como reacción a la aplicación de los estímulos (22) comprueba el éxito de estimulación,
- caracterizado porque**
- la unidad de control y de análisis (10) está configurada además de tal modo que, en el caso de que el éxito de estimulación no sea suficiente, introduce una o varias pausas de estimulación en la aplicación de los estímulos (22) o prolonga una o varias pausas de estimulación, no aplicándose durante las pausas de estimulación ningún estímulo, que pudiera reprimir la actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica.
2. Dispositivo (2) según la reivindicación 1, en el que la unidad de control y de análisis (10) está configurada además de tal modo que prolonga la duración de las pausas de estimulación en particular paso a paso, hasta que la unidad de control y de análisis (10) constata que el éxito de estimulación es suficiente.
3. Dispositivo (2) según la reivindicación 2, en el que la unidad de control y de análisis (10) está configurada además de tal modo que, además de la duración de las pausas de estimulación prolonga la duración de las fases de estimulación en particular paso a paso, hasta que la unidad de control y de análisis (10) constata que el éxito de estimulación es suficiente.
4. Dispositivo (2) según una de las reivindicaciones anteriores, en el que
- las fases de estimulación presentan en cada caso una duración L_{estim} y las pausas de estimulación realizadas entre fases de estimulación consecutivas presentan en cada caso una duración L_{pauza} y se cumple que $A = L_{estim} = L_{pauza}$ o $A = L_{estim}/L_{pauza}$ y
 - la unidad de control y de análisis (10) está configurada además de tal modo que, en el caso de que el éxito de estimulación no sea suficiente, A aumenta en particular paso a paso.
5. Dispositivo (2) según la reivindicación 4, en el que la unidad de control y de análisis (10) está configurada además de tal modo que, en el caso de que el éxito de estimulación no sea suficiente, aumenta A para $A = L_{estim}/L_{pauza}$ de $1/n$ a n en particular paso a paso, siendo n en particular un número en el intervalo de 2 a 10.
6. Dispositivo (2) según las reivindicaciones 4 o 5, en el que la unidad de control y de análisis (10) está configurada además de tal modo que mantiene A constante, hasta que la unidad de control y de análisis (10) constata que el éxito de estimulación no es suficiente.
7. Dispositivo (2) según una de las reivindicaciones 4 a 6, en el que la unidad de control y de análisis (10) está configurada además de tal modo que aumenta A en caso de un éxito de estimulación insuficiente, hasta que la unidad de control y de análisis (10) constata que el éxito de estimulación no es suficiente o se cumple un criterio de interrupción.
8. Dispositivo (2) según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la duración de una pausa de estimulación es de al menos 3 minutos.
9. Dispositivo (2) según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la duración de una pausa de estimulación se corresponde con la duración de al menos 200 o al menos 1000 periodos de la actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica.

Fig.1

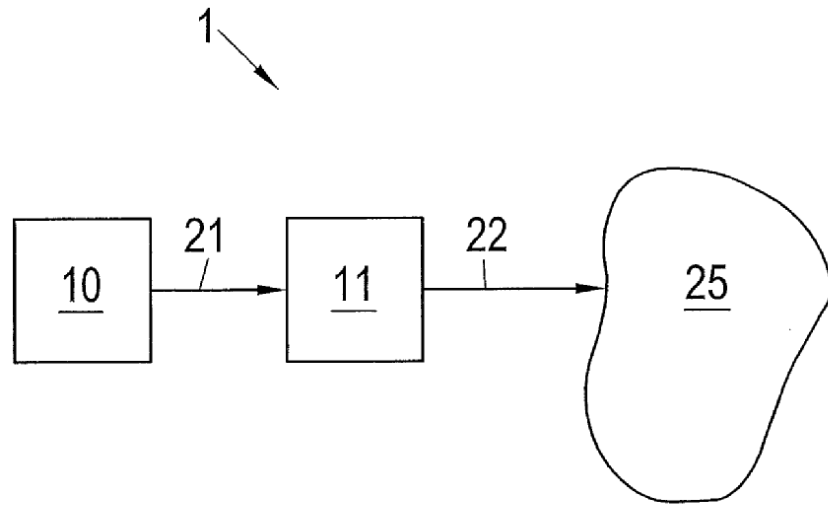


Fig.2

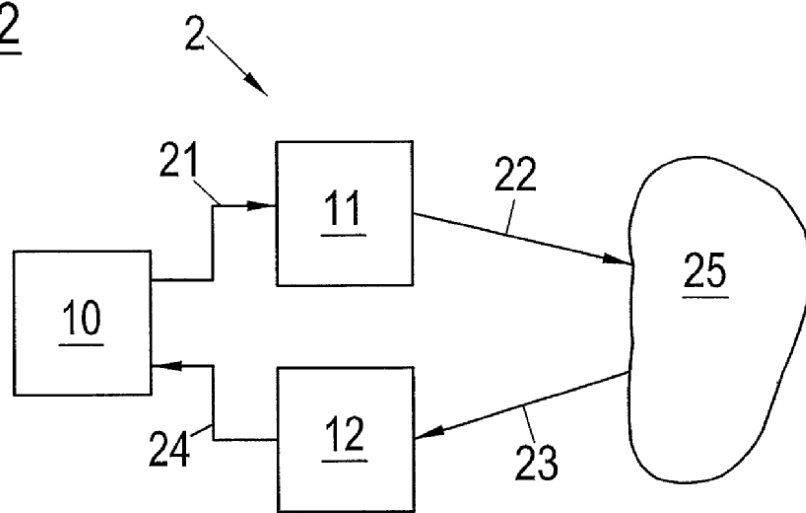


Fig.3

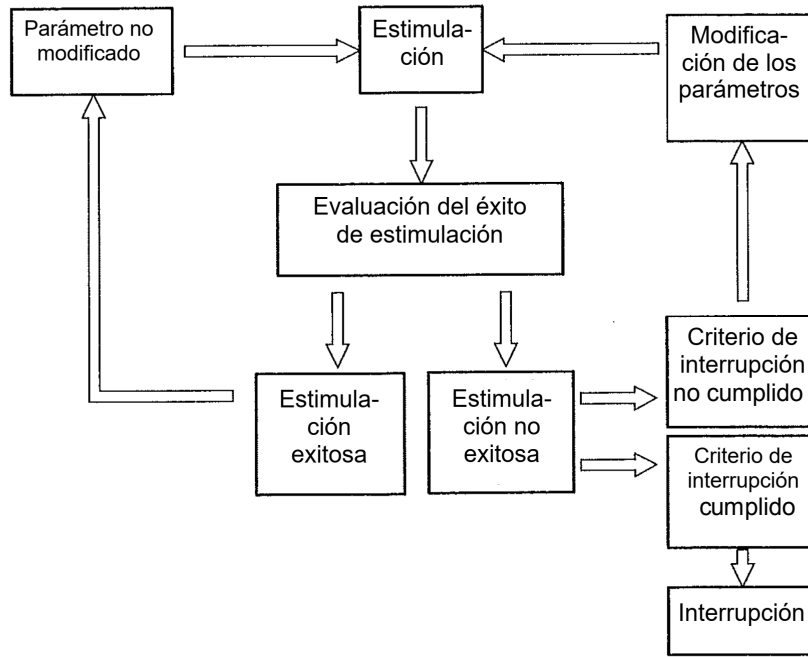


Fig.4

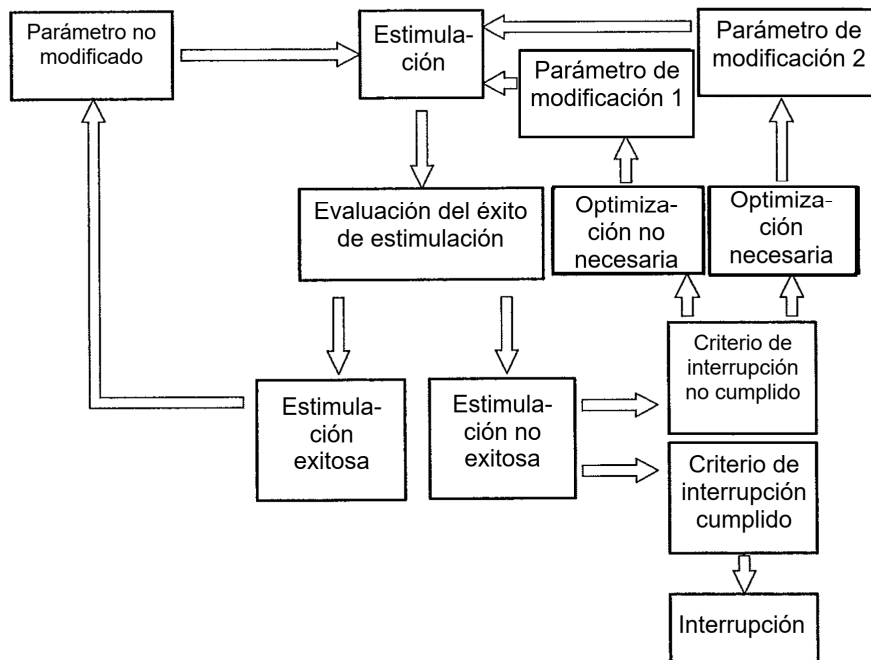


Fig.5

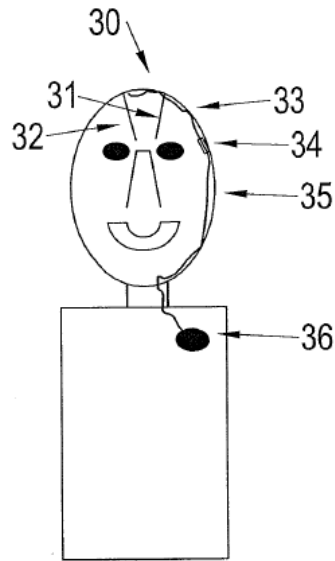


Fig.6

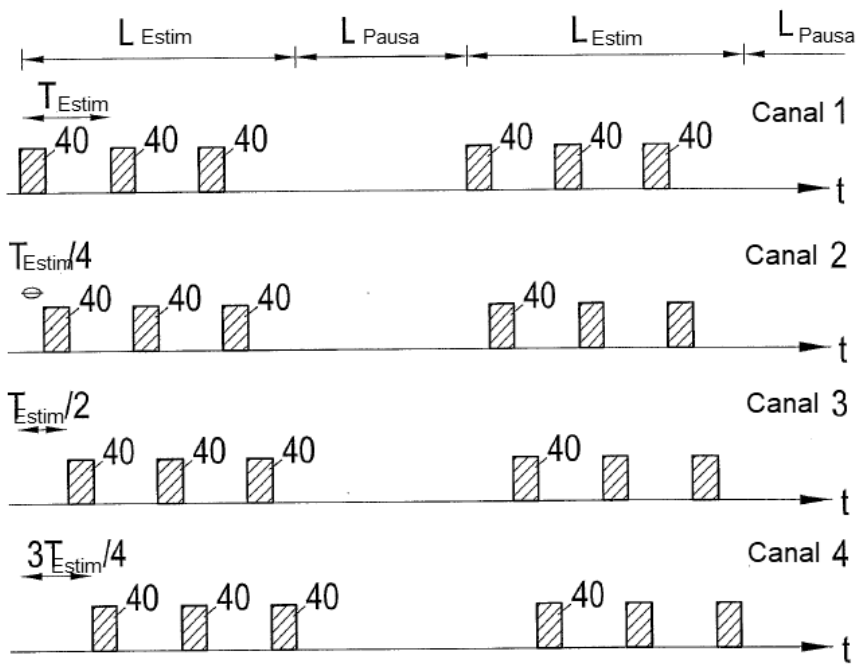


Fig.7

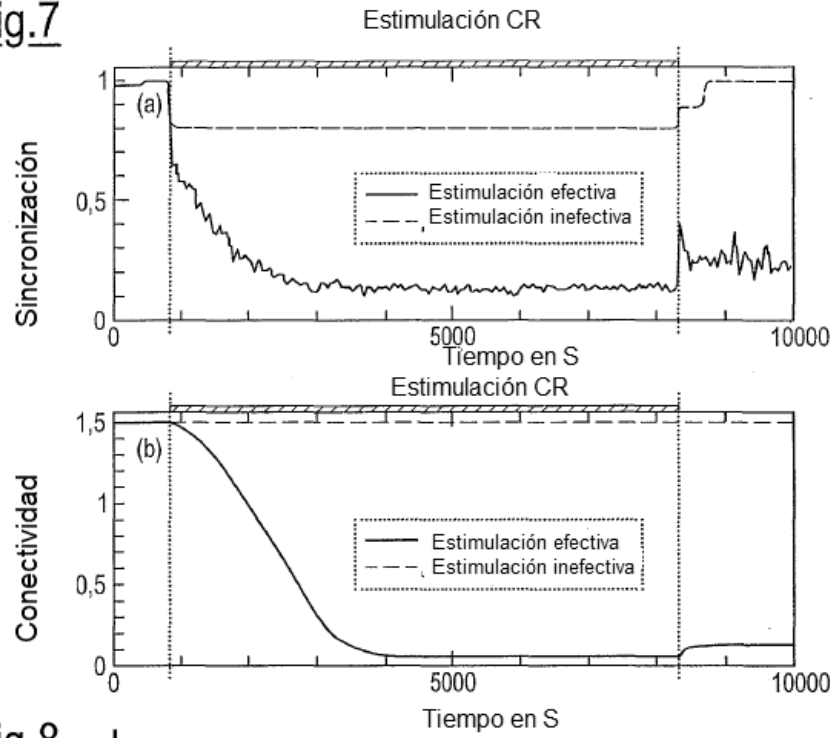


Fig.8

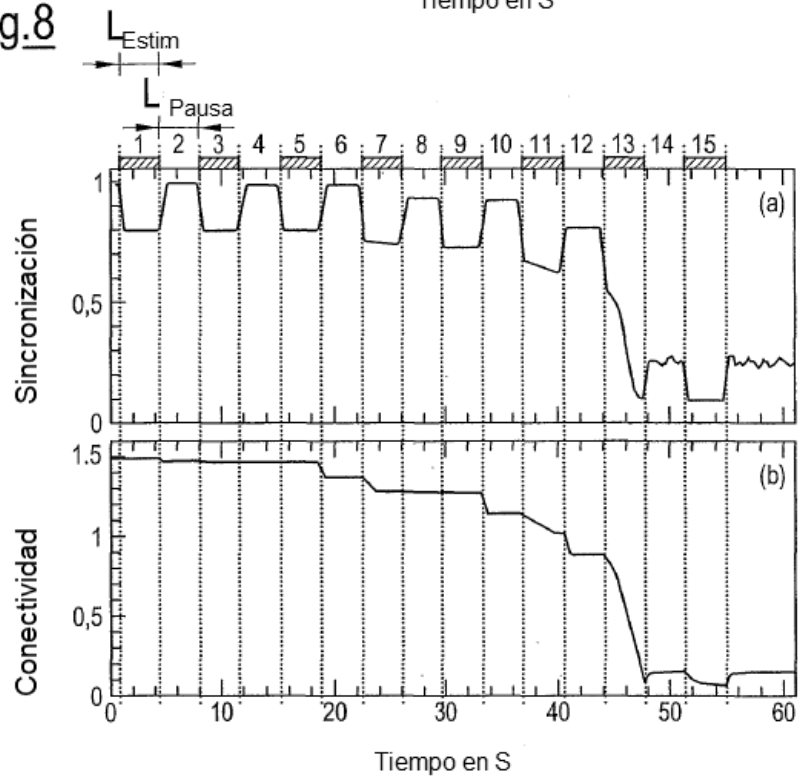


Fig.9

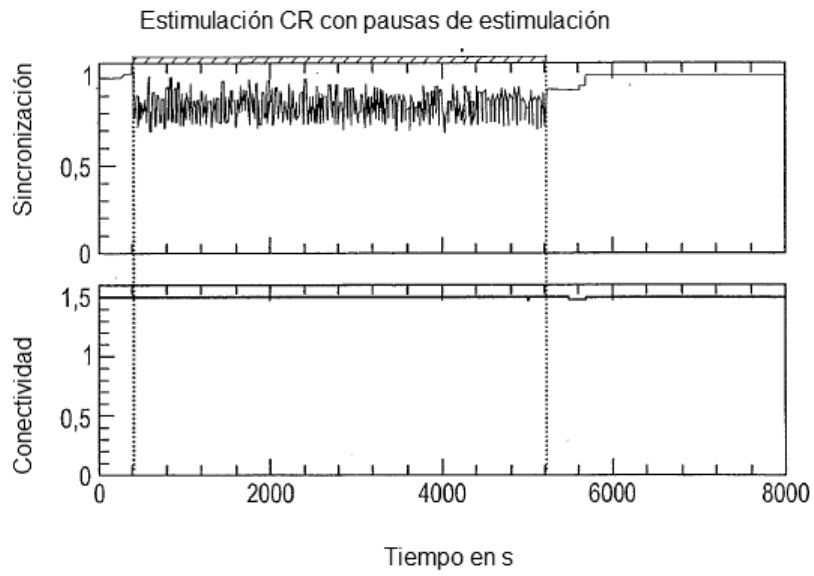


Fig.10

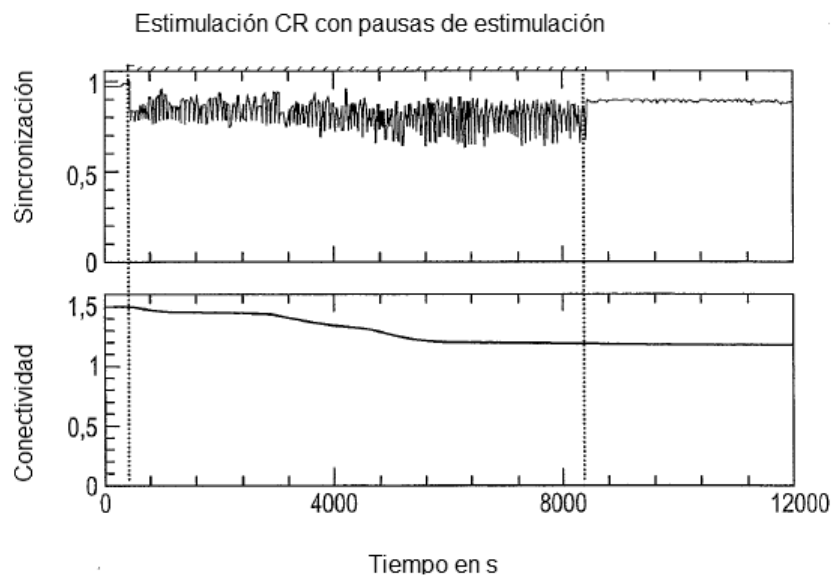


Fig.11

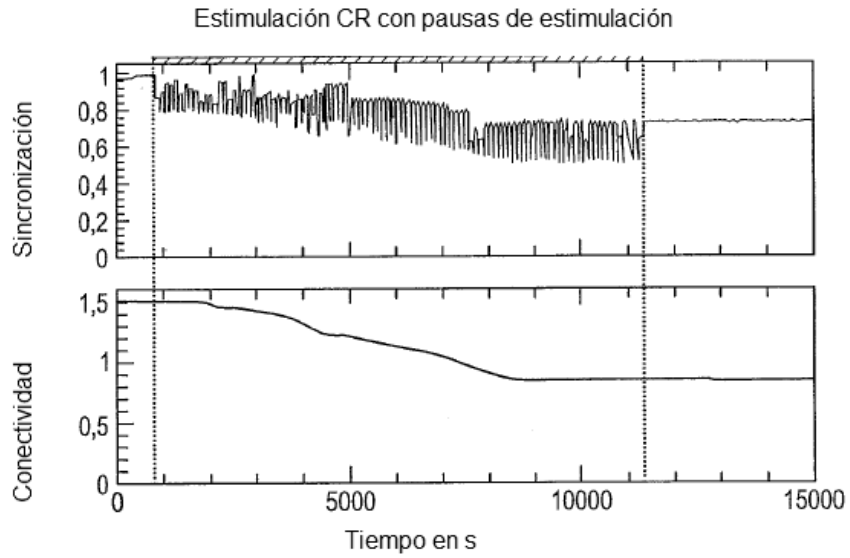
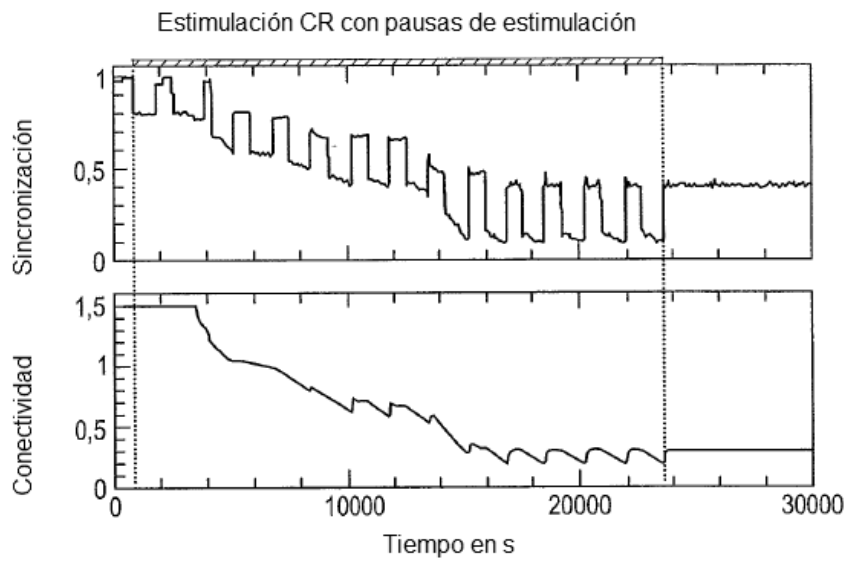


Fig.12



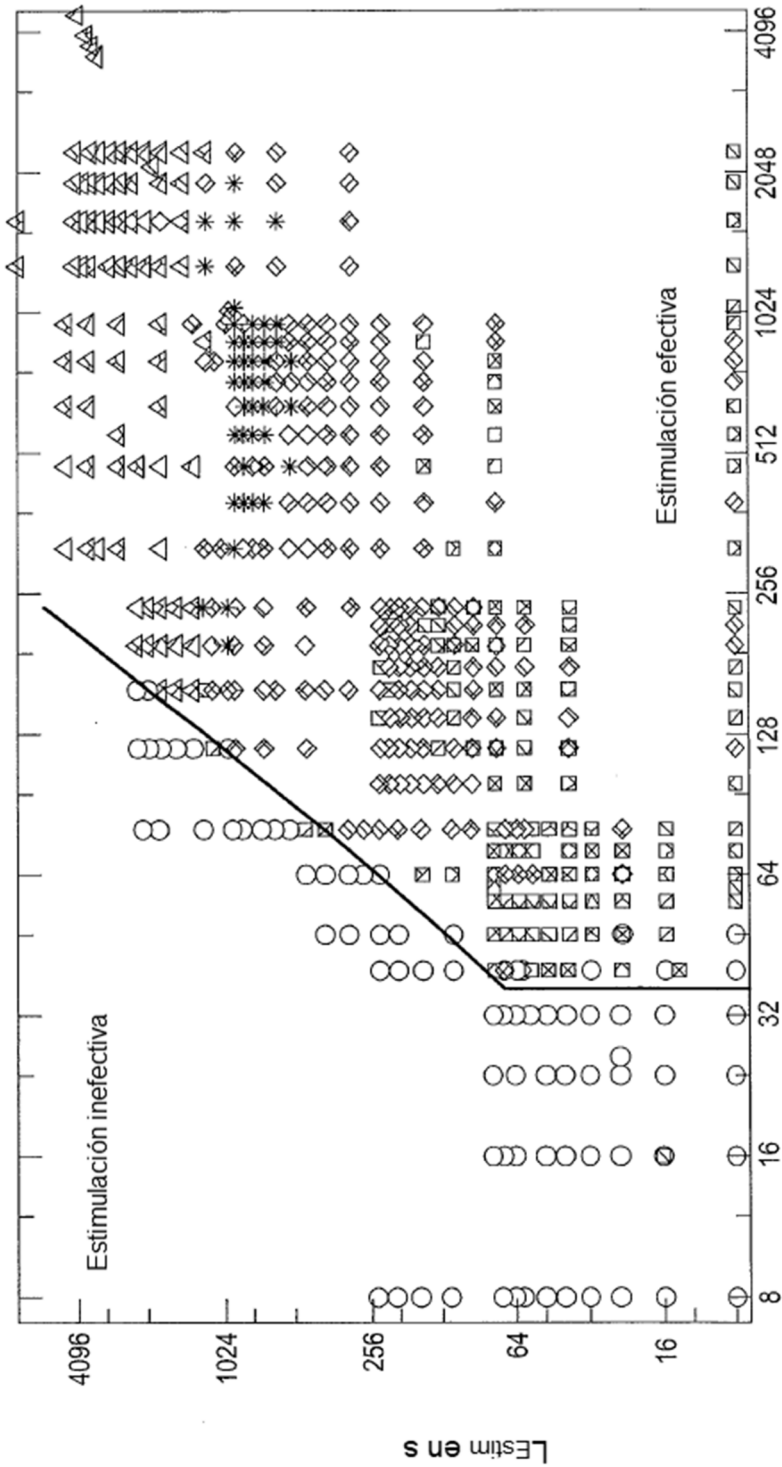


Fig.13

L Pausa en s