

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 365**

51 Int. Cl.:

**A61N 1/36** (2006.01)

**A61B 5/04** (2006.01)

**A61H 23/00** (2006.01)

**A61F 7/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2016 PCT/EP2016/051896**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2016 WO16120435**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2016 E 16702521 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 3188794**

54 Título: **Dispositivo para la neuroestimulación no invasiva por medio de ráfagas multicanal**

30 Prioridad:

**30.01.2015 DE 102015101371**

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

**05.05.2020**

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 2 758 365 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 no invasiva por medio de ráfagas multicanal

- 5 La invención se refiere a un dispositivo y a un procedimiento para la neuroestimulación no invasiva por medio de ráfagas multicanal.

10 En pacientes con enfermedades neurológicas o psiquiátricas, por ejemplo enfermedad de Parkinson, temblor esencial, distonía, trastornos funcionales tras accidente cerebrovascular, migraña, trastornos obsesivos compulsivos, epilepsia, acúfenos, esquizofrenia, depresión, trastorno límite de la personalidad así como síndrome del intestino irritable, asociaciones de células nerviosas en zonas circunscritas del cerebro son activas de manera patológicamente sincrónica. En este caso, un gran número de neuronas forma de manera sincrónica potenciales de acción, es decir, las neuronas implicadas se disparan de manera excesivamente sincrónica. En una persona sana, por el contrario, las neuronas se disparan en estas áreas cerebrales de manera cualitativamente distinta, por ejemplo de manera no correlacionada.

15 En la enfermedad de Parkinson, la actividad patológicamente sincrónica en el tálamo y en los núcleos basales altera la actividad neuronal en otras áreas cerebrales, por ejemplo en áreas 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 de corteza cerebral, de modo que finalmente los músculos controlados por estas áreas desarrollan una actividad patológica, por ejemplo un temblor rítmico (temblor). En el caso de acúfenos subjetivos crónicos se encuentra actividad sincrónica patológica en una red de áreas cerebrales auditivas así como no auditivas.

20 En pacientes con enfermedades cerebrales y enfermedades de la médula espinal, que se caracterizan por una actividad neuronal excesivamente sincronizada, se aplican patrones de estímulos espacio-temporales determinados de manera no invasiva, en particular la estimulación "Coordinated Reset" (reiniciación coordinada) (estimulación CR), para conseguir un alivio duradero. La estimulación CR no invasiva puede realizarse por medio de distintos modos de estimulación:

- 30 (i) mediante estimulación sensorial, es decir mediante estimulación fisiológica de receptores, tal como por ejemplo estimulación acústica del oído interno, estimulación visual de la retina o estimulación mecánica (por ejemplo vibrotáctil) o térmica de receptores cutáneos, subcutáneos, musculares y tendinosos;
- 35 (ii) mediante estimulación de nervios periféricos (y receptores correspondientes) por ejemplo por medio de corriente eléctrica (por ejemplo electroestimulación transcutánea), por medio de campos magnéticos (estimulación magnética transdérmica) o por medio de ultrasonidos; y
- 40 (iii) mediante estimulación del cerebro o médula espinal, por ejemplo por medio de corriente eléctrica (por ejemplo neuroestimulación craneal o transcraneal externa), por medio de campos magnéticos (por ejemplo estimulación magnética transcraneal) o por medio de ultrasonidos.

45 Para el tratamiento de acúfenos de banda estrecha o tonales crónicamente subjetivos se usa la estimulación CR acústica. Para ello los tonos de terapia se adaptan al tono de los acúfenos dominante y se aplican en el sentido de la estimulación CR para conseguir una desincronización que se mantiene durante un largo tiempo, que dura claramente más tiempo que la desconexión de la estimulación de la actividad patológicamente sincrónica o incluso una desincronización continua de la misma. La estimulación CR acústica para el tratamiento de los acúfenos provoca una disminución significativa y claramente marcada de los síntomas (véase P. A. Tass, I. Adamchic, H.-J. Freund, T. von Stackelberg, C. Hauptmann: Counteracting tinnitus by acoustic coordinated reset neuromodulation. Restorative Neurology and Neuroscience 30, 137- 159 (2012)), una disminución significativa de la sincronización neuronal patológica en una red de áreas cerebrales auditivas y no auditivas (véase P. A. Tass, I. Adamchic, H.-J. Freund, T. von Stackelberg, C. Hauptmann: Counteracting tinnitus by acoustic coordinated reset neuromodulation. Restorative Neurology and Neuroscience 30, 137- 159 (2012); I. Adamchic, T. Toth, C. Hauptmann, P. A. Tass: Reversing pathologically increased EEG power by acoustic CR neuromodulation. Human Brain Mapping 35, 2099-21 18 (2014)), una disminución significativa de las interacciones patológicas entre diferentes áreas cerebrales en las mismas (véase A. N. Silchenko, I. Adamchic, C. Hauptmann, P. A. Tass: Impact of acoustic coordinated reset neuromodulation on effective Connectivity in a neural network of phantom sound. Neuroimage 77, 133- 147 (2013)) así como en diferentes (véase I. Adamchic, B. Langguth, C. Hauptmann, P. A. Tass: Abnormal brain activity and cross-frequency coupling in the tinnitus network. Frontiers in Neuroscience 8, 284 (2014)) intervalos de frecuencia.

50 El documento DE 10 2012 002 436 A1 divulga un dispositivo para la estimulación de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria con una unidad de estimulación no invasiva para la aplicación de estímulos que estimulan las neuronas de un paciente, una unidad de medición para registrar señales de medición, que expresan una actividad neuronal de las neuronas estimuladas, y una unidad de control y análisis para el control de la unidad de estimulación y para el análisis de las señales de medición, aplicando la unidad de estimulación primeros estímulos, por medio de las señales de medición registradas en reacción a la aplicación de los primeros estímulos se seleccionan los primeros estímulos que provocan un reinicio de fase de la actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria de las neuronas estimuladas, a continuación la unidad de estimulación aplica

con desfase temporal los primeros estímulos seleccionados, y por medio de las señales de medición registradas en reacción a los estímulos aplicados con desfase temporal se comprueba si los estímulos aplicados con desfase temporal suprimen la actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria de las neuronas estimuladas.

5 De manera análoga, la enfermedad de Parkinson puede tratarse por medio de estimulación CR vibrotáctil. Otras indicaciones representan por ejemplo trastornos epilépticos, trastornos funcionales tras accidente cerebrovascular, síndrome de dolor crónico (por medio de estimulación CR vibrotáctil y/o térmica), migraña (por ejemplo por medio de estimulación CR visual). Además, estas enfermedades pueden tratarse con estimulación magnética transcraneal o estimulación eléctrica directa del cerebro o estimulación cerebral directa por medio de ultrasonidos.

10 Para las modalidades de estimulación (i) a (iii) expuestas anteriormente, por los motivos expuestos a continuación para evitar efectos secundarios y/o para aumentar la eficacia terapéutica, pueden estimularse con estímulos de baja intensidad:

15 (i) en el caso de la estimulación sensorial es importante poder conseguir los efectos de estimulación deseados (por ejemplo un reinicio de fase de la actividad oscilatoria patológicamente sincronizada en el cerebro o médula espinal) con la menor intensidad de estímulo posible. Por ejemplo, en el caso de la estimulación CR acústica para el tratamiento de los acúfenos normalmente tienen que tratarse pacientes hipoacúsicos. La estimulación con tonos fuertes puede dañar el oído interno, dificulta la comunicación con otros así como se cubren sonidos de  
20 aviso (por ejemplo bocina de automóviles, timbre de bicicleta) o, debido al umbral de intolerancia que discurre relativamente cerca del umbral auditivo se percibe de manera claramente desagradable, y la estimulación fuerte oírse también desde el entorno del paciente y percibirse como perturbador. En el caso de la estimulación CR visual, en particular en el caso de pacientes con migraña, pueden producirse efectos de deslumbramiento desagradables. En el caso de la estimulación CR mecánica, por ejemplo vibrotáctil o térmica de pacientes con  
25 síndromes de dolor crónico (por ejemplo con enfermedad de Sudeck o neuralgias), ya contactos ligeros o estímulos térmicos, pueden percibirse como desagradables o incluso como dolorosos. Cuando en tales casos, por ejemplo tiene que tratarse a través de la extremidad contralateral o las mitades de la cara o corporales, el efecto del estímulo no es muy marcado como consecuencia de la aplicación en la mitad corporal sana. En conjunto, en el caso de la estimulación CR sensorial es muy ventajoso cuando puede estimularse con  
30 intensidades de estímulo muy bajas, dado que estímulos sensoriales (por ejemplo tonos, variaciones de claridad de gafas de transmisión, etc.) pueden perturbar el procesamiento fisiológico de estímulos.

(ii) Para poder estimular de la manera más focalizada posible nervios periféricos durante la estimulación eléctrica o magnética y poder evitar efectos secundarios, que se provocan por la estimulación conjunta de estructuras  
35 adyacentes (por ejemplo contracciones musculares, sensibilidades al dolor, etc.), es importante usar las menores intensidades de estímulo posibles.

(iii) Tanto la estimulación eléctrica como la estimulación magnética del cerebro o médula espinal no están muy focalizadas. En particular, la estimulación eléctrica directa del cerebro lleva incluso en el caso más favorable a la  
40 estimulación a través de una pluralidad de pequeños electrodos y en el caso del uso de modelos de cabeza costosos, además de una fuerte estimulación focalizada a una estimulación conjunta de áreas cerebrales muy extendidas, que deberá evitarse o reducirse precisamente en el caso de estimulación crónica forzosamente. De la misma manera, la estimulación por ultrasonidos se limitará al campo objetivo real en el cerebro.

45 Es decir, en estos casos es necesario, poder tratar con las menores intensidades de estímulo posibles, para reducir la estimulación conjunta indeseada de áreas no objetivo. No obstante, esto lleva con frecuencia a que el tratamiento no sea suficientemente efectivo.

Además, el efecto de estimulación deberá ser lo más constante posible, para garantizar el cumplimiento, es decir la  
50 cooperación y "adherencia a la terapia" de los pacientes.

Por lo tanto la invención se basa en el objetivo de proporcionar un dispositivo así como un procedimiento que permiten, incluso a intensidades de estímulo muy bajas, conseguir efectos terapéuticos buenos, robustos y en particular que se mantienen durante largo tiempo.

55 El planteamiento de objetivos en el que se basa la invención se consigue mediante las características de las reivindicaciones independientes. Perfeccionamientos y configuraciones ventajosos de la invención están indicados en las reivindicaciones dependientes.

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

La Figura 1 una representación esquemática de un dispositivo para la supresión de una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria y en particular para la desincronización de neuronas con una actividad patológicamente sincrónica y oscilatoria de acuerdo con una primera configuración;

- La Figura 2 una representación esquemática de una estimulación con ráfagas multicanal;
- La Figura 3 una representación esquemática de un dispositivo para la supresión de una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria y en particular para la desincronización de neuronas con una actividad patológicamente sincrónica y oscilatoria de acuerdo con una segunda configuración;
- La Figura 4A una representación esquemática de un dispositivo para la estimulación acústica de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria;
- La Figura 4B una representación esquemática de una ráfaga que comprende varios estímulos acústicos;
- La Figura 5 una representación esquemática de un dispositivo para la estimulación visual de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria; y
- La Figura 6 una representación esquemática de un dispositivo para la estimulación táctil, vibratoria, térmica, eléctrica transcutánea y/o magnética transcutánea y/o estimulación por ultrasonidos de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria.

En la Figura 1 está representado esquemáticamente un dispositivo 1 para la estimulación de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria. El dispositivo 1 se compone de una unidad de control 10 y una unidad de estimulación 11, que a través de una pluralidad de canales de estimulación estimula neuronas en el cerebro y/o médula espinal 30 de un paciente. Cada canal de estimulación permite la estimulación de otro campo objetivo en el cerebro y/o médula espinal 30 del paciente, en donde los campos objetivo asociados a los canales de estimulación no tienen que estar necesariamente apartados, es decir totalmente separados entre sí, sino que también pueden solaparse. En la Figura 1 está representada a modo de ejemplo la estimulación a través de cuatro canales de estimulación 12, 13, 14 y 15. Pero naturalmente también puede estimularse a través de otro número de canales de estimulación.

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

La unidad de estimulación 11, por medio de las señales de control 21 genera estímulos 22 en los canales de estimulación 12 a 15, que se administran al paciente. Los estímulos 22 pueden ser estímulos sensoriales, por ejemplo estímulos acústicos, visuales, táctiles, vibratorios, térmicos, olfativos, gustativos, eléctricos transcutáneos, magnéticos transcutáneos, eléctricos transcraneales y/o magnéticos transcraneales y/o estímulos por ultrasonidos. En particular estímulos táctiles y vibratorios 22 se aplican también conjuntamente y se denominan entonces como estímulos vibrotáctiles 22. Los estímulos 22 pueden ser en particular conscientemente perceptibles por el paciente. Los parámetros de los estímulos 22 se ajustan por la unidad de control 10.

La unidad de estimulación 11 y en particular también la unidad de control 10 son unidades no invasivas, es decir, durante del funcionamiento del dispositivo 1 se encuentran fuera del cuerpo del paciente y no se implantan por cirugía en el cuerpo del paciente.

El dispositivo 1 y el dispositivo 2 descrito más adelante en relación con la Figura 3, pueden emplearse en particular para el tratamiento de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, por ejemplo enfermedad de Parkinson, temblor esencial, temblor como consecuencia de esclerosis múltiple así como otros temblores patológicos, distonía, epilepsia, depresión, trastornos del movimiento, cerebelopatías, trastornos obsesivos compulsivos, enfermedades de demencia, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Tourette, autismo, trastornos funcionales tras accidente cerebrovascular, espasticidad, acúfenos, trastornos del sueño, esquizofrenia, síndrome del intestino irritable, enfermedades por adicción, trastorno límite de personalidad, síndrome de déficit de atención, síndrome por déficit de atención e hiperactividad, adicción al juego, neurosis, bulimia, anorexia, disorexias, síndrome de desgaste profesional, fibromialgia, migraña, cefalea en brotes, cefalea general, neuralgia, ataxia, trastorno de tics o hipertonia, así como otras enfermedades, que se caracterizan por sincronización neuronal patológicamente aumentada.

Las enfermedades mencionadas anteriormente pueden provocarse por un trastorno de la comunicación bioeléctrica de asociaciones de neuronas, que están unidos en circuitos específicos. En este sentido, una población de neuronas genera actividad neuronal patológica continua y posiblemente una conectividad patológica relacionada con ello (estructura de red). A este respecto, un gran número de neuronas forma potenciales de acción de manera sincrónica, es decir, las neuronas implicadas se disparan de manera excesivamente sincrónica. A esto se añade que la población de neuronas enfermas presenta una actividad neuronal oscilatoria, es decir, las neuronas se disparan de manera rítmica. En el caso de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, la frecuencia media de la actividad rítmica patológica de las agrupaciones de neuronas en cuestión se encuentra aproximadamente en el intervalo de 1 a 30 Hz, pero puede encontrarse también fuera de este intervalo. En seres humanos sanos, las neuronas se disparan por el contrario de manera cualitativamente distinta, por ejemplo de manera no correlacionada.

En la Figura 1, está representado el dispositivo 1 durante una estimulación de neuronas patológicas. En el cerebro y/o médula espinal 30 del paciente, al menos una población de neuronas 31 presenta una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria tal como se describe anteriormente. La unidad de estimulación 11 genera estímulos sensoriales 22 que se registran por el paciente y se transmiten a través del sistema nervioso a la población de neuronas patológicamente activas 31 en el cerebro y/o médula espinal 30. Dado que la población de neuronas patológicas 31 se estimula a través de los canales de estimulación 12 a 15 en sitios diferentes, se estimulan por lo tanto subpoblaciones diferentes de la población de neuronas por los estímulos 22. En la Figura 1 están representadas a modo de ejemplo cuatro subpoblaciones 32 a 35 de este tipo. En el presente ejemplo de realización, la subpoblación 32 se estimula a través del canal de estimulación 12, la subpoblación 33 se estimula a través del canal de estimulación 13, la subpoblación 34 se estimula a través del canal de estimulación 14 y la subpoblación 35 se estimula a través del canal de estimulación 15. El volumen respectivo de las subpoblaciones 32 a 35 depende de la intensidad de los estímulos 22 que estimulan en cada caso. Cuanto mayor es la intensidad de estímulo mayor es la extensión de la subpoblación estimulada con ello.

En la Figura 2 están representados en mayor detalle los estímulos 22 generados por la unidad de estimulación 11 en los canales de estimulación 12 a 15. De acuerdo con una configuración, en los canales de estimulación 12 a 15 se generan de manera repetitiva ráfagas 36, conteniendo cada una de las ráfagas 36 varios estímulos 37. En el caso de los estímulos 37 se trata en cada caso en particular de estímulos individuales o pulsos individuales. En la Figura 2 están representadas una debajo de otra las ráfagas 36 generadas en los canales de estimulación 12 a 15 frente al tiempo  $t$ . Las ráfagas 36 se generan en un retículo de tiempo predeterminado, que consiste en ciclos consecutivos. Cada ciclo presenta una duración  $T_{estim}$ , cumpliéndose  $T_{estim} = 1/f_{estim}$  y siendo  $f_{estim}$  una frecuencia en el intervalo de 1 a 30 Hz. En la Figura 2 están representados a modo de ejemplo dos de los ciclos. Además, los ciclos de duración  $T_{estim}$  están subdivididos en subciclos de igual duración, que en el ejemplo de realización representado en la Figura 2 presentan en cada caso una duración de  $T_{estim}/4$ . En general, la duración de los subciclos es igual a la duración  $T_{estim}$  está dividida por el número de canales de estimulación, en los que se generan las ráfagas 36. Se estimula en consecuencia a través de  $S$  canales de estimulación, de modo que la duración de uno de los subciclos asciende a  $T_{estim}/S$ . El patrón mostrado en la Figura 2 de los ciclos y subciclos se continúa de manera periódica.

En cada ciclo de la duración  $T_{estim}$ , la unidad de estimulación 11 genera en cada uno de los canales de estimulación 12 a 15 exactamente una ráfaga 36, y en cada subciclo de la duración  $T_{estim}/4$  (o  $T_{estim}/S$  en el caso general), la unidad de estimulación 11 genera en exactamente uno de los canales de estimulación 12 a 15 exactamente una ráfaga 36. Por ciclo se genera una secuencia de cuatro ráfagas 36 (o  $S$  ráfagas 36 en el caso general), conteniendo cada secuencia exactamente una ráfaga 36 por canal de estimulación.

El orden de los canales de estimulación 12 a 15, en los que se generan las ráfagas 36 dentro de una secuencia, puede ser constante. Como alternativa, el orden puede variarse también según el número determinado de ciclos. La variación de los órdenes puede tener lugar por ejemplo de manera estocástica o determinística o de manera mixta estocástica-determinística. En los ciclos mostrados en la Figura 2 se generan las ráfagas 36 en los canales de estimulación 12 a 15 en el orden 12-14-13-15.

Ráfagas 36 directamente consecutivas en el tiempo, generadas en diferentes canales de estimulación, tienen un desfase temporal de  $T_{estim}/4$  en el presente caso con cuatro canales de estimulación (o  $T_{estim}/S$  en el caso general con  $S$  canales de estimulación). Del valor  $T_{estim}/S$  para el desfase temporal entre ráfagas inmediatamente consecutivas 36 puede desviarse de acuerdo con una configuración en por ejemplo hasta  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$  o  $\pm 20\%$ . El desfase temporal puede referirse en particular a los tiempos de inicio de las ráfagas 36. Siempre que el orden de los canales de estimulación 12 a 15 dentro de una secuencia permanezca constante, las ráfagas 36 se repiten en cada uno de los canales de estimulación 12 a 15 de manera periódica con la frecuencia  $f_{estim} = 1/T_{estim}$ .

Las ráfagas 36 consisten en cada caso en una sucesión de estímulos cortos 37, conteniendo una ráfaga 36 por ejemplo de 2 a 20, en particular de 3 a 9 estímulos 37. Los estímulos 37 pueden ser en cada caso pulsos, en particular pulsos individuales. En este caso, las ráfagas 36 pueden considerarse también como trenes de pulsos. Una ráfaga 36 puede presentar una duración  $L$  en el intervalo de 50 ms a 200 ms. En la Figura 2,  $D$  es la duración de los estímulos individuales 37, y  $P$  es la pausa entre dos estímulos 37 directamente consecutivos dentro de una ráfaga 36. El periodo, con el que se repiten los estímulos 37 dentro de una ráfaga 36, asciende a  $T_{ráfaga}$ . La frecuencia  $f_{ráfaga} = 1/T_{ráfaga}$  puede encontrarse en el intervalo de 7 Hz a 50 Hz.

La duración  $D$  y la pausa  $P$  pueden, pero no tienen que ser iguales. Asimismo, la duración  $D$  y la pausa  $P$  pueden mantenerse constantes durante una ráfaga 36 en cada caso, pero también pueden variarse dentro de una ráfaga 36 o de ráfaga 36 a ráfaga 36. Por ejemplo, dentro de una ráfaga 36 pueden preverse estímulos individuales 37 de diferente duración y/o pausas de diferente duración  $P$  entre los estímulos individuales 37. Asimismo, la duración  $D$  y/o la pausa  $P$  pueden variarse de ráfaga 36 a ráfaga 36 dentro de un canal de estimulación  $s$  y/o entre canales de estimulación. Las variaciones pueden tener lugar según legitimidades determinísticas, estocásticas o mixtas determinísticas-estocásticas.

Las ráfagas 36 administradas al paciente están diseñada de modo que no provocan ningún reinicio en la población

de neuronas estimuladas 31, es decir ningún restablecimiento, de la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas. Mediante el reinicio, la fase de las neuronas estimuladas se establecería independientemente del valor de fase actual a un valor de fase o cerca de un valor de fase determinado, por ejemplo 0°. En el caso de la estimulación usada en este caso, las ráfagas 36 están realizadas de tal manera que no se provoca precisamente un reinicio de fase de este tipo. Más bien, la invención usa otro principio de acción: Mediante la estimulación con desfase temporal de la subpoblación respectiva se aumenta fácilmente con desfase temporal la sincronización en las subpoblaciones respectiva. En total, toda la población de neuronas 31 reacciona sorprendentemente de esta manera a la estimulación, reduciendo de manera compensatoria la red sináptica media. De esta manera, en el transcurso del tratamiento pueden conseguirse efectos terapéuticos sostenidos.

De acuerdo con una configuración, están previstos ciclos, en los que se mantienen pausas de estimulación. De este modo, durante n ciclos consecutivos de la duración  $T_{estim}$ , tal como se muestra en la Figura 2, pueden generarse ráfagas 36 y durante los m ciclos siguientes no puede generarse ninguna ráfaga 36, siendo n y m números enteros no negativos. El patrón de n ciclos con estimulación y m ciclos sin estimulación puede continuarse de manera periódica.

El periodo  $T_{estim}$ , que indica, por un lado, la duración de un ciclo y, por otro lado, el periodo con el que en el caso de secuencias constantes, se repiten las ráfagas 36 generadas en un canal de estimulación 12 a 15 respectivo, puede encontrarse cerca en el caso del periodo medio de la oscilación patológica de la población de neuronas 31 con la actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria o se desvían en hasta  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$  o  $\pm 20\%$  von der periodo medio. Normalmente, la frecuencia  $f_{estim} = 1/T_{estim}$  se encuentra en el intervalo de 1 a 30 Hz. El periodo der oscilación patológica de la población de neuronas 31 que va a estimularse puede medirse por ejemplo por medio de la unidad de medición 16 descrita anteriormente, en particular por medio de EEG. Para ello se mide en particular la frecuencia dominante promediada de la actividad neuronal oscilatoria sincronizada patológica en un intervalo temporal en particular planeado. En cambio, es también posible, durante el periodo de la oscilación patológica usar valores bibliográficos o experimentales, que se refieren a la enfermedad respectiva que va a tratarse.

En principio, puede ser posible, por medio de la unidad de estimulación 11 estimular a través de un número A cualquiera de canales de estimulación ( $A \geq 2$ ), sin embargo, en el caso de una estimulación no se generan forzosamente en todos los L canales de estimulación ráfagas 36, pueden generarse por ejemplo también en solo una selección de B de los A canales de estimulación las ráfagas 36 ( $2 \leq B \leq A$ ).

Mediante la estimulación llevada a cabo con el dispositivo 1, a pesar de intensidades de estímulo solo bajas, se provoca una supresión y en particular una desincronización de la actividad patológicamente sincrónica y oscilatoria de la población de neuronas 31. Una disminución de los pesos sinápticos conseguida por la estimulación, puede llevar a perder la tendencia a la producción de actividad patológicamente sincrónica. Además, mediante la estimulación puede conseguirse una reorganización de la conectividad de las redes neuronales alteradas, de modo que pueden provocarse efectos terapéuticos que se mantienen durante mucho tiempo. La transformación sináptica conseguida tiene gran importancia para el tratamiento efectivo de enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

El dispositivo 1 representado en la Figura 1 para la estimulación de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria lleva a cabo una denominada estimulación "open loop" (de bucle abierto), es decir, una estimulación sin sensores, que se usan para la información de retorno y/o el control de la estimulación.

La Figura 3 muestra esquemáticamente un dispositivo 2 para la estimulación de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria, con el que puede llevarse a cabo una estimulación "closed loop" (de bucle cerrado). El dispositivo 2 es un perfeccionamiento del dispositivo 1 representado en la Figura 1 y contiene, al igual que el dispositivo 1, una unidad de control 10 y una unidad de estimulación no invasiva 11, que presentan las mismas funciones que las unidades de control y estimulación 10, 11 descritas anteriormente del dispositivo 1.

Además, el dispositivo 2 comprende una unidad de medición 16. El efecto de estimulación conseguido por los estímulos 22 se monitoriza con ayuda de la unidad de medición 16. La unidad de medición 16 registra una o varias señales de medición 23 medidas en el paciente, las convierte dado el caso en señales eléctricas 24 y las lleva a la unidad de control 10. En particular, por medio de la unidad de medición 16 puede medirse la actividad neuronal en el campo objetivo estimulado o en un campo relacionado con el campo objetivo, estando estrechamente correlacionada de manera suficiente la actividad neuronal de este campo con la actividad neuronal del campo objetivo. Por medio de la unidad de medición 16 puede medirse también una actividad no neuronal, por ejemplo actividad muscular o la activación del sistema nervioso autónomo, siempre que estas estén estrechamente relacionadas de manera suficiente con la actividad neuronal del campo objetivo.

La unidad de medición 16 contiene uno o varios sensores que permiten en particular detectar un aumento o disminución de la amplitud de la actividad oscilatoria patológica.

Como sensores pueden emplearse sensores no invasivos, por ejemplo electrodos de electroencefalografía (EEG) o electromiografía (EMG) usados de manera crónica o intermitente o sensores de magneto encefalografía (MEG). La actividad neuronal puede determinarse también mediante detección de patrones de movimiento característicos tales

como temblor, acinesia o ataques epilépticos con ayuda de un acelerómetro o giroscopio o indirectamente mediante medición de la activación del sistema nervioso autónomo por medio de medición de la resistencia conductora de la piel. Pueden usarse también valores de estado general, que se introducen por el paciente en aparatos portátiles, por ejemplo teléfonos inteligentes, para el control del éxito de estimulación.

5 Como alternativa, pero menos preferentemente, 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 localizados, electrodos cerebrales sub- o epidurales, electrodos EEG subcutáneos y electrodos de la médula espinal sub- o epidurales.

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

15 Con ayuda de las señales de medición 23 registradas por la unidad de medición 16 puede comprobarse asimismo si las ráfagas 36 aplicadas por la unidad de estimulación 11 no reinician la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas. Tal como se describe anteriormente, las ráfagas 36 no reiniciarán la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas. Un examen de este tipo puede efectuarse antes de la verdadera estimulación terapéutica, con la que se suprimirá o desincronizará la actividad patológicamente síncrona y oscilatoria de la población de neuronas 31.

20 Para ello, a través de un sensor de la unidad de medición 16 se mide una señal que representa suficientemente la actividad de la subpoblación estimulada a través del canal de estimulación  $j$ . Se obtiene esta señal o bien directamente de la subpoblación a través de una medición no invasiva, por ejemplo a través de electrodos de EEG o MEG, o una medición invasiva, por ejemplo a través de electrodos implantados, como EEG de superficie o como potencial de campo localizado a través de electrodos profundos. La señal puede determinarse también indirectamente a través de la medición de un parámetro correlacionado con la actividad de la subpoblación estimulada. Para ello son adecuadas por ejemplo señales EEG/MEG/IFP de la actividad neuronal de otra población de neuronas estrechamente acoplada con esta subpoblación o señales correspondientes de electromiografía, acelerómetro o giroscopio.

25 Dado las señales neuronales normalmente contienen actividad rítmica en diferentes bandas de frecuencia, en tales casos es ventajoso determinar, por ejemplo por medio de filtración de paso de banda o análisis de ondas pequeñas o descomposición en modo empírico, la señal  $x_j(t)$ , que representa la actividad oscilatoria patológica de la subpoblación estimulada por el canal de estimulación  $j$ .

30 Un modo de proceder poco costoso, para descartar un reinicio de fase por las ráfagas, consiste en determinar la respuesta a estímulo promedio. Para ello, en los tiempos  $\tau_1, \tau_2 \dots \tau_n$  se aplica una ráfaga con parámetros de estímulo idénticos. Las distancias entre las ráfagas individuales  $\tau_{k+1} - \tau_k$  serán suficientemente grandes y aleatorizadas, es decir no constantes, para evitar procesos de introducción (véase P. A. Tass: Transmission of stimulus-locked responses in two coupled phase oscillators.

35 Phys. Rev. E 69, 051909-1-24 (2004)). Normalmente, las distancias  $\tau_{k+1} - \tau_k$  se encontrarán en el intervalo de al menos el décuplo, mejor el céntuplo del periodo medio de la oscilación patológica. La respuesta a estímulos promediada a través de todas las ráfagas de la prueba 1 se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación:

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

40 Siempre que las distancias  $\tau_{k+1} - \tau_k$  entre las ráfagas individuales sean suficientemente grandes, en el intervalo preestímulo, es decir en el intervalo antes de la aplicación de una ráfaga respectiva, no se obtiene una respuesta a estímulo promedio (véase P. A. Tass: Transmission of stimulus-locked responses in two coupled phase oscillators. Phys. Rev. E 69, 051909-1-24 (2004)). Un reinicio de fase puede descartarse cuando no puede detectarse ninguna respuesta a estímulo promediada, es decir, cuando en el intervalo postestímulo, es decir en el intervalo para  $t > 0$ , representando  $t = 0$  el instante inicial de la ráfaga respectiva, no se encuentra ninguna respuesta a estímulo distinta de cero. Esto puede determinarse mediante inspección visual. Esto puede llevarse a cabo también por el dispositivo 2, en particular la unidad de control 10, considerándose la distribución preestímulo de  $\bar{x}_j(t)$  o  $|\bar{x}_j(t)|$  y determinándose un valor umbral característico, por ejemplo el percentil 99 de la distribución preestímulo de  $|\bar{x}_j(t)|$  o simplemente su máximo. Cuando ahora, por ejemplo, la magnitud de la respuesta postestímulo en principio o durante una duración mínima predeterminada, por ejemplo 20 ms, supera el valor umbral característico, existe una respuesta promedio distinta de cero. En este caso ya no puede descartarse un reinicio de fase. Es decir, la intensidad de estímulo deberá reducirse hasta que la respuesta postestímulo no se diferencie esencialmente de una línea cero. Además del procedimiento sencillo presentado en este caso, pero probado en la práctica, puede recurrirse también a otras pruebas estadísticas conocidas por el experto en la materia para el análisis de señales.

65 Una variante más precisa, pero más costosa para examinar si las ráfagas provocan un reinicio de fase, la ofrece el

análisis de la fase. Para ello se determina la fase  $\psi(t)$  de  $x_i(t)$ . Esto tiene lugar por medio de la transformación de Hilbert a partir de la señal determinada por medio de filtración de paso de banda o descomposición en modo empírico, que representa la actividad oscilatoria patológica. La descomposición en modo empírico permite, en comparación con la filtración de paso de banda, una determinación dependiente de parámetro de modos fisiológicamente relevantes en distintos 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 descomposición en modo empírico con transformación de Hilbert posterior se denomina 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  $\psi_j(t)$  puede determinarse también por medio de análisis de ondas cortas pequeñas.

Un reinicio de fase existe cuando la fase  $\psi_j(t)$ , mediante una ráfaga (con el inicio de ráfaga en  $t = 0$ ), se establece en un valor preferente después de un tiempo determinado. Es decir,  $\{\psi_j(\tau_k+t)\}_{k=1,\dots,l}$ , la distribución obtenida por las respuestas a estímulo 1 de los valores de la fase  $\psi_j(t)$  tiene en el tiempo  $t$  (con respecto al inicio de ráfaga en  $t = 0$ ), un punto de acumulación. El experto en la materia conoce diferentes métodos con los que puede detectarse que una distribución tiene un punto de acumulación (es decir, un pico). Un método habitual es la determinación del índice de reinicio de fase  $\rho(t)$  por medio de valor medio circular:

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

Un reinicio de fase existe cuando  $\rho(t)$  supera por ejemplo el máximo o el percentil 99 de la distribución de preestímulo de  $\rho(t)$  (en un instante o dentro de un pequeño intervalo de tiempo de por ejemplo 20 ms de amplitud).

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

Las ráfagas pueden calibrarse por consiguiente de la siguiente manera:

1. El usuario experimentado tiene valores experimentales correspondientes, que le permiten ajustar parámetros de estimulación adecuados en el transcurso de una terapia o incluso desde el principio. Es decir, puede sobrar una calibración.
2. Los estímulos pueden en cambio también calibrarse, por ejemplo reduciéndose, comenzando en mayores intensidades de estímulo, la intensidad de estímulo, por ejemplo (normalmente) la amplitud (intensidad) de los estímulos individuales de la ráfaga o el número de los estímulos individuales contenidos en la ráfaga, hasta que la ráfaga ya no genera reinicio de fase. Puede funcionar por ejemplo con la amplitud del 5 % o 10 % o 20 % o incluso aún más abajo la amplitud umbral necesaria para un reinicio de fase.

De acuerdo con una configuración, basándose en el análisis de las señales procesadas 24, se controlan los parámetros de las ráfagas 36 y/o la duración de la estimulación por la unidad de control 10. Por ejemplo, pueden controlarse la duración  $T_{estim}$  de los ciclos, la frecuencia de repetición ráfaga de los estímulos 37 en las ráfagas 36, la intensidad de los estímulos 37, la duración D de los estímulos 37, la duración P de las pausas entre estímulos 37 consecutivos, la selección de los canales de estimulación a través de los que tiene lugar la estimulación, así como una estimulación controlada según sea necesario, en la que solo se estimula en caso de existir marcadores patológicos medidos.

El éxito de la estimulación puede comprobarse en particular por medio de una comparación de valor umbral. En función de a qué señales se recurre para determinar el éxito de estimulación, resultan diferentes comparaciones de valor umbral. Si se mide por ejemplo la sincronización neuronal patológica a través de los sensores de la unidad de medición 16, por ejemplo electrodos EEG, es suficiente, de acuerdo con la experiencia, la reducción de la sincronización en por ejemplo al menos un 20 % en comparación con la situación sin estimulación, para establecer un éxito de estimulación suficiente. De acuerdo con una configuración puede establecerse un éxito de estimulación no suficiente cuando la sincronización neuronal patológica mediante la aplicación der ráfagas 36 no se reduce en al menos un valor predeterminado. En caso de recurrirse a síntomas del paciente para determinar el éxito de estimulación, depende del tipo de parámetros clínicos usados, qué disminución se considera una mejora clínicamente relevante. Valores de disminución de este tipo (por ejemplo en el sentido de la denominada mejora mínima clínicamente perceptible) son conocidos por el experto en la materia.

Además, los dispositivos 1 y 2 pueden comprender un aparato de entrada, que está acoplado con la unidad de control 10 y se maneja por el paciente o por una persona que trata al paciente, por ejemplo el médico encargado. En el aparato de entrada pueden introducirse evaluaciones del paciente, que expresan el éxito de estimulación percibido subjetivamente por el paciente. Por ejemplo, puede estar previsto que se modifiquen uno o varios parámetros de estimulación, en el caso del éxito de estimulación percibido por el paciente se reduce por debajo de un umbral predeterminado. Por ejemplo, en un caso de este tipo, la frecuencia de repetición ráfaga de los estímulos 37 puede variarse en las ráfagas 36, la intensidad de los estímulos 37, la duración D de los estímulos 37 y/o la duración P de las pausas entre estímulos consecutivos 37. En particular, la variación de los parámetros de estimulación puede tener lugar hasta que el éxito de estimulación percibido por el paciente supere un umbral predeterminado adicional.

Los componentes individuales de los dispositivos 1 y 2, en particular la unidad de control 10, la unidad de estimulación 11 y/o la unidad de medición 16, pueden estar constructivamente separados entre sí. Los dispositivos 1 y 2 pueden por lo tanto también entenderse como sistemas. Para llevar a cabo sus objetivos, la unidad de control 10 puede contener un procesador, por ejemplo un microcontrolador. Los procedimientos de estimulación descritos en este caso pueden depositarse como código de software en una memoria asociada a la unidad de control 10.

La Figura 4A muestra esquemáticamente un dispositivo 40 para la estimulación acústica no invasiva de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria de acuerdo con una forma de realización de la invención. Estímulos acústicos se administran al paciente a través de los cascos o auriculares 41 o altavoces diseñados de otra manera, en donde unos

cascos son un altavoz colocado en el canal auditivo. Las señales de control usadas para ello se generan por una unidad de control 42. Electrodo EEG 43 fijados de manera no invasiva, que están conectados a través de un cable 44, sirven para la estimulación "closed loop" (de bucle cerrado). La compensación correspondiente se lleva a cabo en un elemento constructivo pequeño 45, que contiene preferentemente un amplificador de medición y está conectado a través de cables 46, 47 con los electrodos EEG 43 o los cascos o auriculares 41, y/o en la verdadera unidad de control 42, que aloja la batería o el acumulador. La unidad de control 42 y el elemento constructivo 45 están conectados de manera telemétrica entre sí en la forma de realización representada en la Figura 4; en este caso, el elemento constructivo 45 (o un elemento constructivo conectado con el mismo a través de cables) contiene asimismo una batería o un acumulador. Como alternativa, la unidad de control 42 y el elemento constructivo 45 pueden estar conectados entre sí también a través de cables, de modo que el elemento constructivo 45 se alimenta a través de la fuente de alimentación por la unidad de control 42.

La Figura 4B muestra como ejemplo una ráfaga 36 que puede aplicarse con el dispositivo 40. La ráfaga 36 contiene tres estímulos acústicos 37 consecutivos diseñados como tonos individuales. En la representación de la Figura 4B, están normalizados tanto la señal de estimulación como el tiempo. Para ello, el máximo de la señal de estimulación y la duración total L de la ráfaga 36 están establecidos en cada caso en 1. Cada estímulo 37 consiste en una oscilación sinusoidal de alta frecuencia con una envolvente de menor frecuencia. La envolvente puede, tal como se muestra en la Figura 4B, ser una semioscilación sinusoidal o cosinusoidal. En cambio, esta puede ser también una ventana de Hanning, por ejemplo con  $\cos^2$ , o una ventana de Hamming u otra función de ventana, en la que alrededor de la frecuencia media se encuentra un espectro estrecho, mientras que fuera del centro se consiguen fuertes atenuaciones. Mediante la atenuación al comienzo y al final del estímulo 37 respectivo se evitan ruidos, que suenan para el paciente como un clic o un golpe sordo.

La frecuencia de la oscilación sinusoidal de alta frecuencia puede encontrarse en el intervalo de 200 Hz a 13 kHz. La duración D de un impulso 37 puede encontrarse por ejemplo en el intervalo de 10 ms a 60 ms y la pausa P entre estímulos consecutivos 37 dentro de una ráfaga 36 puede encontrarse en el intervalo de 10 ms a 50 ms.

La ráfaga 36 mostrada en la Figura 4B está diseñada para la estimulación a través de un canal de estimulación. Tal como se describe de forma detallada más adelante, en la estimulación acústica, cada canal de estimulación se asigna a un intervalo de frecuencia respectivo, a partir del que se seleccionan los tonos que se aplican como estímulos acústicos en el canal de estimulación respectivo. Por consiguiente, la oscilación sinusoidal de alta frecuencia mostrada en la Figura 4A de los estímulos 37 se encuentra en el intervalo de frecuencia del canal de estimulación deseado. Los estímulos 37 aplicados en otros canales de estimulación presentan oscilaciones sinusoidales con otras frecuencias.

La Figura 5 muestra esquemáticamente un dispositivo 50 para la estimulación visual no invasiva de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria de acuerdo con una forma de realización de la invención. En esta configuración, el paciente porta unas gafas de estimulación 51, que están fijadas por ejemplo a través de patillas 52 en la cabeza del paciente. Un elemento constructivo 53 contiene una unidad de compensación y de telemetría. Esta última sirve para la unión con la verdadera unidad de control 54 que aloja la batería o el acumulador. El elemento constructivo 53 y la unidad de control 54 están conectados entre sí de manera telemétrica; en este caso, el elemento constructivo 53 (o un elemento constructivo conectado con el mismo a través de cables) contiene asimismo una batería o un acumulador. Como alternativa, el elemento constructivo 53 y la unidad de control 54 pueden estar conectados entre sí también a través de cables. Los electrodos EEG 55 fijados de manera no invasiva sirven para la estimulación "closed loop" (de bucle cerrado). Los electrodos EEG 55 están conectados a través de cables 56, 57 con el elemento constructivo 53.

Los estímulos visuales generados por las gafas de estimulación 51 pueden basarse en una variación de luminosidad o de claridad (o variación de la intensidad luminosa o intensidad de la luz), por ejemplo, pueden aplicarse como pulsos o como secuencias de pulsos con intensidad luminosa o claridad variada. Los estímulos visuales pueden administrarse en función de la configuración como modulación de la intensidad luminosa de estímulos visuales naturales, por ejemplo por medio de unas gafas de transmisión homogéneas o segmentadas, en las que, en función de la tensión, puede regularse la transmisión, como estímulo visual modulado, que aparece adicionalmente a un estímulo visual natural, por ejemplo por medio de unas gafas de luz parcialmente transparentes, o como impulso de

claridad visual artificial, por ejemplo por medio de unas gafas de luz no transparentes. Las gafas de estimulación 51 están subdivididas preferentemente en diferentes segmentos, cuya intensidad luminosa o transmisión o claridad puede controlarse por separado, para poder estimular distintos sitios de la retina independientemente uno de otro.

5 La Figura 6 muestra esquemáticamente un dispositivo 60 para la estimulación no invasiva táctil, vibratoria, térmica, eléctrica transcutánea y/o magnética transcutánea y/o estimulación por ultrasonidos de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrona y oscilatoria de acuerdo con una forma de realización de la invención. El dispositivo 60 comprende una unidad de estimulación 61, una unidad de control 62 que controla la unidad de estimulación 61 y un acelerómetro (medidor de aceleración) 63 para registrar señales de medición. La unidad de estimulación 61 y el acelerómetro 63 pueden estar conectados con la unidad de control 62 por telemetría o a través de cables.

15 La unidad de estimulación 61 comprende una pluralidad de elementos de estimulación para la generación de estímulos táctiles, vibratorios, térmicos, eléctricos transcutáneos y/o magnéticos transcutáneos y/o estímulos por ultrasonidos. Los elementos de estimulación están diseñados de tal manera que pueden colocarse sobre la piel del paciente. En función de la enfermedad o partes del cuerpo afectadas, los elementos de estimulación se fijan en una disposición adecuada sobre la piel del paciente, por ejemplo en el brazo, en la pierna, en la mano y/o en el pie del paciente. La pluralidad de elementos de estimulación permite estimular diferentes zonas receptoras de la piel a través de elementos de estimulación individuales de manera coordinada en el tiempo y el espacio.

20 Elementos de estimulación para la generación de estímulos táctiles y/o vibratorios 37 son por ejemplo actores de vibración, que con una frecuencia en el intervalo de 1 a 300 Hz y en particular de 1 a 60 Hz y preferentemente de 100 a 300 Hz, imprimen el intervalo de resonancia de los receptores de vibración colocados en la piel, en la piel del paciente y de esta manera generan los estímulos 37 deseados. La duración D de un impulso 37 puede encontrarse por ejemplo en el intervalo de 20 ms a 80 ms y la pausa P entre estímulos consecutivos 37 dentro de una ráfaga 36 puede encontrarse en el intervalo de 15 ms a 40 ms.

30 Elementos de estimulación para la generación de estímulos térmicos pueden ser por ejemplo láseres o elementos diseñados de otra manera para la generación de calor, en particular radiación térmica. Para generar estímulos eléctricos transcutáneos se fijan normalmente electrodos sobre la piel del paciente. Estímulos magnéticos transcutáneos pueden generarse mediante elementos de estimulación correspondientes para generar estímulos magnéticos, en particular bobinas conductoras de electricidad. Estímulos por ultrasonidos se generan mediante elementos de estimulación para la generación de ondas de ultrasonido.

35 En la aplicación de estímulos acústicos o visuales, estos se registran a través de al menos un oído o al menos un ojo del paciente. Los estímulos táctiles, vibratorios, térmicos, eléctricos transcutáneos y/o magnéticos transcutáneos y/o estímulos por ultrasonidos pueden registrarse por receptores colocados en o por debajo de la piel y transmitirse al sistema nervioso. Entre estos receptores figuran por ejemplo células de Merkel, corpúsculos de Ruffini, corpúsculos de Meissner y receptores de folículo piloso, que actúan en particular como receptores para los estímulos táctiles. Los estímulos vibratorios se dirigen principalmente a la sensibilidad profunda. Los estímulos vibratorios pueden registrarse por receptores colocados en la piel, los músculos, el tejido subcutáneo y/o los tendones del paciente. Como receptores para los estímulos vibratorios se mencionan a modo de ejemplo los corpúsculos de Vater-Pacini, que proporcionan sensaciones de vibración y aceleraciones. Los estímulos térmicos se registran por los termorreceptores de la piel. Estos son receptores de calentamiento (también receptores de calor, sensores de calentamiento o sensores de calor) y sensores de enfriamiento (también denominados sensores de frío, receptores de enfriamiento o receptores de frío). En la piel del ser humano, los sensores de enfriamiento se encuentran más superficiales, los receptores de calentamiento más profundos. Los estímulos eléctricos transcutáneos y magnéticos transcutáneos así como los estímulos por ultrasonidos no actúan específicamente sobre solo un grupo de receptores colocados en o por debajo de la piel, y pueden estimular además también directamente las fibras nerviosas.

50 La estimulación dirigida de determinadas zonas del cerebro o médula espinal se permite por la asociación tonotópica o somatotópica de regiones corporales con estas zonas. Por ejemplo, estímulos acústicos en el oído interno se convierten en impulsos nerviosos y a través del nervio auditivo se transmiten a la corteza auditiva. Mediante la disposición tonotópica de la corteza auditiva se activa, durante la estimulación acústica del oído interno, con una frecuencia determinada, una parte determinada de la corteza auditiva.

60 En el caso de la estimulación visual, se representan diferentes sitios en el campo visual a través del cristalino del ojo sobre diferentes sitios de la retina. Los diferentes sitios de la retina están conectados a su vez a través del nervio óptico con diferentes neuronas en el cerebro. En consecuencia, con los estímulos aplicados en diferentes sitios en el espacio, se estimulan en cada caso diferentes neuronas.

Debido a la organización somatotópica de las vías de conducción nerviosa y campos cerebrales correspondientes, se estimulan neuronas diferentes además mediante estímulos táctiles, vibratorios, térmicos, eléctricos transcutáneos y/o magnéticos transcutáneos y/o estímulos por ultrasonidos, que se aplican en sitios diferentes de la piel. En estas formas de estimulación, los elementos de estimulación pueden colocarse por ejemplo en el pie, pantorrilla y muslo o también en la mano, el antebrazo y brazo del paciente, para poder estimular de esta manera determinadas

neuronas.

En el caso de la estimulación gustativa se estimulan diferentes zonas de la lengua con las cualidades de sabor correspondiente - dulce, ácido, salado, amargo y umami (término japonés para un aroma picante, especiado y de tipo caldo). En cambio, es también posible estimular eléctricamente la lengua. En este caso se estimula en primer lugar la mucosa que en el homúnculo (representación de la superficie del ser humano en la corteza sensoriomotora) una representación considerablemente grande, es decir un área asociada considerablemente grande. Debido a la asociación somatotópica de las vías de conducción nerviosa y campos cerebrales correspondientes, mediante estímulos gustativos, que se aplica en sitios diferentes de la lengua, se estimulan neuronas diferentes.

Muy en general y no solo con respecto a los ejemplos de realización descritos en este caso, se cumple lo siguiente. En el caso de la estimulación acústica, cada canal de estimulación está asociado a un intervalo de frecuencia diferente respectivo, a partir del que se seleccionan los tonos que se aplican como estímulos acústicos en el canal de estimulación respectivo. En el caso de la estimulación visual, los canales de estimulación se determinan mediante diferentes sitios o zonas en el campo visual del paciente. Los estímulos visuales generados en un canal de estimulación respectivo se generan en un sitio respectivo o en una zona respectiva del campo visual. Los canales de estimulación de los estímulos táctiles, vibratorios, térmicos, eléctricos transcutáneos y/o magnéticos transcutáneos y/o estímulos por ultrasonidos se determinan mediante los sitios de la piel que se estimulan con los elementos de estimulación respectivos. En consecuencia, cada canal de estimulación está asociado a un sitio respectivo a una zona respectiva de la piel.

Los canales de estimulación de los estímulos gustativos se determinan mediante los sitios de la lengua que se estimulan con las cualidades de sabor correspondientes o estímulos eléctricos. En el caso de una estimulación olfativa se usan estímulos de olor suficientemente apartados psico-físicamente, a través de los que se establecerían los canales de estimulación. Los estímulos de olor suficientemente apartados psico-físicamente podrían estar por ejemplo personalizados, es decir adaptados al paciente individual.

En el caso de la estimulación eléctrica transcraneal y magnética transcraneal, se fijan electrodos o generadores de campo magnético, en particular bobinas que conducen corriente, en el cuerpo, en particular en la cabeza, del paciente. Mediante los electrodos y generadores de campo magnético, pueden generarse corrientes o campos magnéticos en el cerebro y/o médula espinal del paciente. En función de sitio de colocación de los electrodos o generadores de campo magnético pueden estimularse campos objetivo diferentes en el cerebro y/o médula espinal. Los canales de estimulación se determinan en consecuencia mediante los sitios en el cuerpo del paciente, en los que están colocados los electrodos o generadores de campo magnético.

La unidad de estimulación descrita anteriormente puede estimular por separado, por consiguiente, diferentes zonas del cerebro o médula espinal a través de distintos canales de estimulación, transmitiéndose los estímulos aplicados a través de conducciones nerviosas a diferentes campos objetivo que se encuentran en el cerebro y/o médula espinal. Los campos objetivo pueden estimularse durante la estimulación con estímulos eventualmente diferentes y/o con desfase temporal.

**REIVINDICACIONES**

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

- 5 - una unidad de estimulación no invasiva (11) para la generación de estímulos (22) en una pluralidad de canales de estimulación (12-15), en el que la unidad de estimulación (11) está diseñada de tal manera que los estímulos (22) estimulan una población de neuronas (31) en el cerebro y/o médula espinal (30) de un paciente a través de los canales de estimulación (12-15) en sitios diferentes en cada caso,
- 10 - una unidad de medición (16) para registrar señales de medición (23), que expresan una actividad neuronal de la población de neuronas (31) estimulada con los estímulos (22), y
- una unidad de control (10), que controla la unidad de estimulación (11) de tal manera que la unidad de estimulación (11), en cada uno de los canales de estimulación (12-15), genera de manera repetitiva ráfagas (36), que comprenden en cada caso varios estímulos (37), en el que las ráfagas (36) generadas en diferentes canales de estimulación (12-15) tienen un desfase temporal entre sí,

**caracterizado por que**

- las ráfagas (36) están diseñadas de tal manera que no reinician la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas en cada caso,
- 20 - la unidad de control (10) por medio de las señales de medición (23) comprueba si ráfagas (36) generadas por la unidad de estimulación (11) no reinician en cada caso la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas,
- la unidad de control (10), después de haberse verificado que las ráfagas (36) reinician en cada caso la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas en cada caso, controla la unidad de estimulación (11) de tal manera que las ráfagas (36) generadas a continuación por la unidad de estimulación (11) presentan una intensidad de estímulo reducida, y
- 25 - la reducción de la intensidad de estímulo de las ráfagas (36) generadas por la unidad de estimulación (11) se continúa hasta que la unidad de control (10) verifica que las ráfagas (36) no reinician en cada caso la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas.

2. Dispositivo (2) según la reivindicación 1, en el que los estímulos (22) son estímulos acústicos, visuales, táctiles, vibratorios, térmicos, olfativos, gustativos, eléctricos transcutáneos, magnéticos transcutáneos, eléctricos transcraneales y/o magnéticos transcraneales y/o estímulos por ultrasonidos.

3. Dispositivo (2) según la reivindicación 1 o 2, en el que en cada caso dos ráfagas (36) sucesivas en el tiempo y generadas en diferentes canales de estimulación (12-15) tienen un desfase temporal entre sí de  $T_{estim}/S$ , cumpliéndose  $T_{estim} = 1/f_{estim}$  y siendo  $f_{estim}$  una frecuencia en el intervalo de 1 a 30 Hz y S el número de canales de estimulación (12-15).

4. Dispositivo (2) según la reivindicación 1 o 2, en el que la unidad de estimulación (11) genera las ráfagas (36) en un retículo de tiempo que consiste en ciclos consecutivos, y los ciclos presentan en cada caso una duración  $T_{estim}$ , cumpliéndose  $T_{estim} = 1/f_{estim}$  y siendo  $f_{estim}$  una frecuencia en el intervalo de 1 a 30 Hz.

5. Dispositivo (2) según la reivindicación 4, en el que la unidad de estimulación (11) en uno de los ciclos en cada canal de estimulación (12-15) genera exactamente una ráfaga (36).

6. Dispositivo (2) según la reivindicación 4 o 5, en el que cada uno de los ciclos está subdividido en S subciclos, en particular de igual longitud y la unidad de estimulación (11) en cada subciclo no genera más de una ráfaga (36), siendo S el número de canales de estimulación (12-15).

7. Dispositivo (2) según una de las reivindicaciones 4 a 6, en el que la unidad de estimulación (11) durante n ciclos consecutivos genera ráfagas (36) y durante los m ciclos siguientes no genera ningún estímulo y este patrón se continúa periódicamente, siendo n y m números enteros no negativos.

8. Dispositivo (2) según una de las reivindicaciones 4 a 7, en el que las ráfagas (36) están diseñadas para, en el caso de una administración al paciente a través de la pluralidad de canales de estimulación (12-15), suprimir una actividad patológicamente sincrona y oscilatoria de la población de neuronas (31).

9. Dispositivo (2) según la reivindicación 8, en el que la duración  $T_{estim}$  de un ciclo corresponde esencialmente al periodo medio de la oscilación patológica de la población de neuronas (31).

10. Dispositivo (2) según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la intensidad de estímulo de una ráfaga (36) se reduce reduciéndose la amplitud y/o el número de los estímulos (37) contenidos en la ráfaga (36).

11. Dispositivo (2) según una de las reivindicaciones anteriores, en el que para comprobar si las ráfagas (36) generadas por la unidad de estimulación (11) no reinician la fase de la actividad neuronal de las neuronas

estimuladas, se generan una tras otra varias ráfagas (36) idénticas y la unidad de control (10) determina la actividad neuronal registrada como respuesta a la aplicación de cada una de las varias ráfagas (36) por la unidad de medición (16) y verifica que las ráfagas (36) no reinician la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas, cuando la actividad neuronal promediada a lo largo de todas las señales de respuesta no es distinta de cero.

5 12. Dispositivo (2) según una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que para comprobar si las ráfagas (36) generadas por la unidad de estimulación (11) no reinician la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas, se generan una tras otra varias ráfagas (36) idénticas y la unidad de control (10) determina la fase de la actividad neuronal registrada como respuesta a la aplicación de cada una de las varias ráfagas (36) por la unidad de medición (16) y verifica que las ráfagas (36) no reinician la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas, cuando la distribución de las fases no presenta ningún punto de acumulación.

13. Procedimiento para la estimulación de neuronas (31), en el que

- 15 - una unidad de estimulación no invasiva (11) genera estímulos (22) en una pluralidad de canales de estimulación (12-15), en el que
- los estímulos (22) estimulan una población de neuronas (31) en el cerebro y/o médula espinal (30) de un paciente a través de los canales de estimulación (12-15) en sitios diferentes en cada caso,
- 20 - se registran señales de medición (23) que expresan una actividad neuronal de la población de neuronas (31) estimulada con los estímulos (22),
- la unidad de estimulación (11) en cada uno de los canales de estimulación (12-15) genera de manera repetitiva ráfagas (36), que comprenden en cada caso varios estímulos (37),
- las ráfagas (36) generadas en diferentes canales de estimulación (12-15) tienen un desfase temporal entre sí,
- 25 - las ráfagas (36) no reinician en cada caso la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas,
- por medio de las señales de medición (23) se comprueba si ráfagas (36) generadas por la unidad de estimulación (11) no reinician en cada caso la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas,
- después de haberse verificado que las ráfagas (36) reinician en cada caso la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas en cada caso, la unidad de estimulación (11) genera a continuación ráfagas (36) que presentan una intensidad de estímulo reducida, y
- 30 - la reducción de la intensidad de estímulo de las ráfagas (36) generadas por la unidad de estimulación (11) se continúa hasta que se verifica que las ráfagas (36) no reinician en cada caso la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas.

14. Software para la ejecución en un sistema de procesamiento de datos, en el que el software

- 35 - genera señales de control para controlar una unidad de estimulación no invasiva (11), en el que la unidad de estimulación (11) genera estímulos (22) en una pluralidad de canales de estimulación (12-15) y los estímulos (22) estimulan una población de neuronas (31) en el cerebro y/o médula espinal (30) de un paciente a través de los canales de estimulación (12-15) en sitios diferentes en cada caso y en el que se registran señales de medición (23) que expresan una actividad neuronal de la población de neuronas (31) estimulada con los estímulos (22), controlando las señales de control la unidad de estimulación (11) de tal manera que
- 40 - la unidad de estimulación (11) en cada uno de los canales de estimulación (12-15) genera de manera repetitiva ráfagas (36), que comprenden en cada caso varios estímulos (37),
- las ráfagas (36) generadas en diferentes canales de estimulación (12-15) tienen un desfase temporal entre sí,
- 45 - las ráfagas (36) no reinician en cada caso la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas,
- por medio de las señales de medición (23) se comprueba si ráfagas (36) generadas por la unidad de estimulación (11) no reinician en cada caso la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas,
- después de haberse verificado que las ráfagas (36) reinician en cada caso la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas en cada caso, la unidad de estimulación (11) genera a continuación ráfagas (36) que presentan una intensidad de estímulo reducida, y
- 50 - la reducción de la intensidad de estímulo de las ráfagas (36) generadas por la unidad de estimulación (11) se continúa hasta que se verifica que las ráfagas (36) no reinician en cada caso la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas.

55

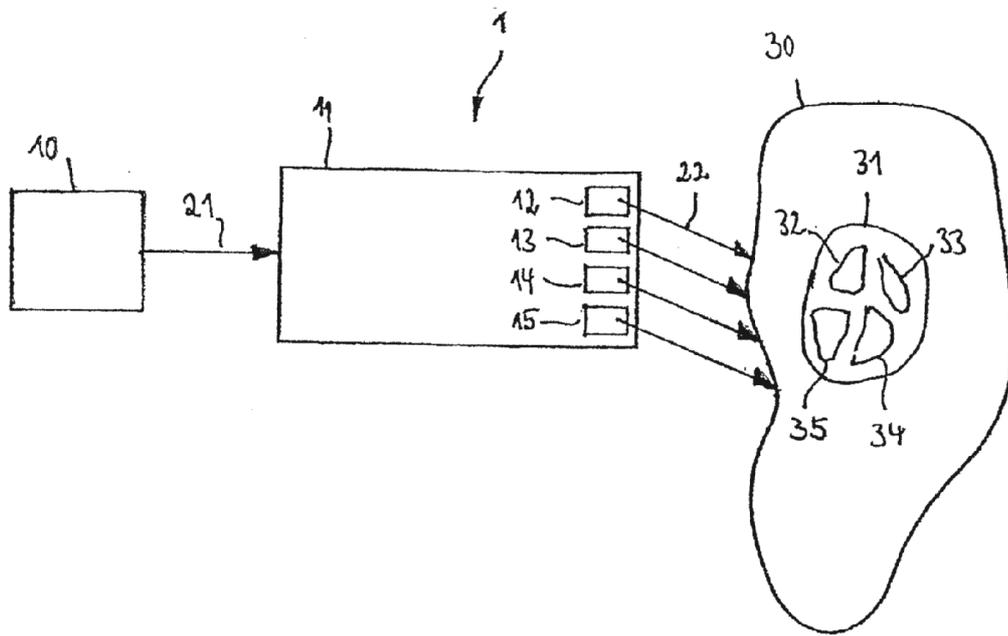


Fig. 1

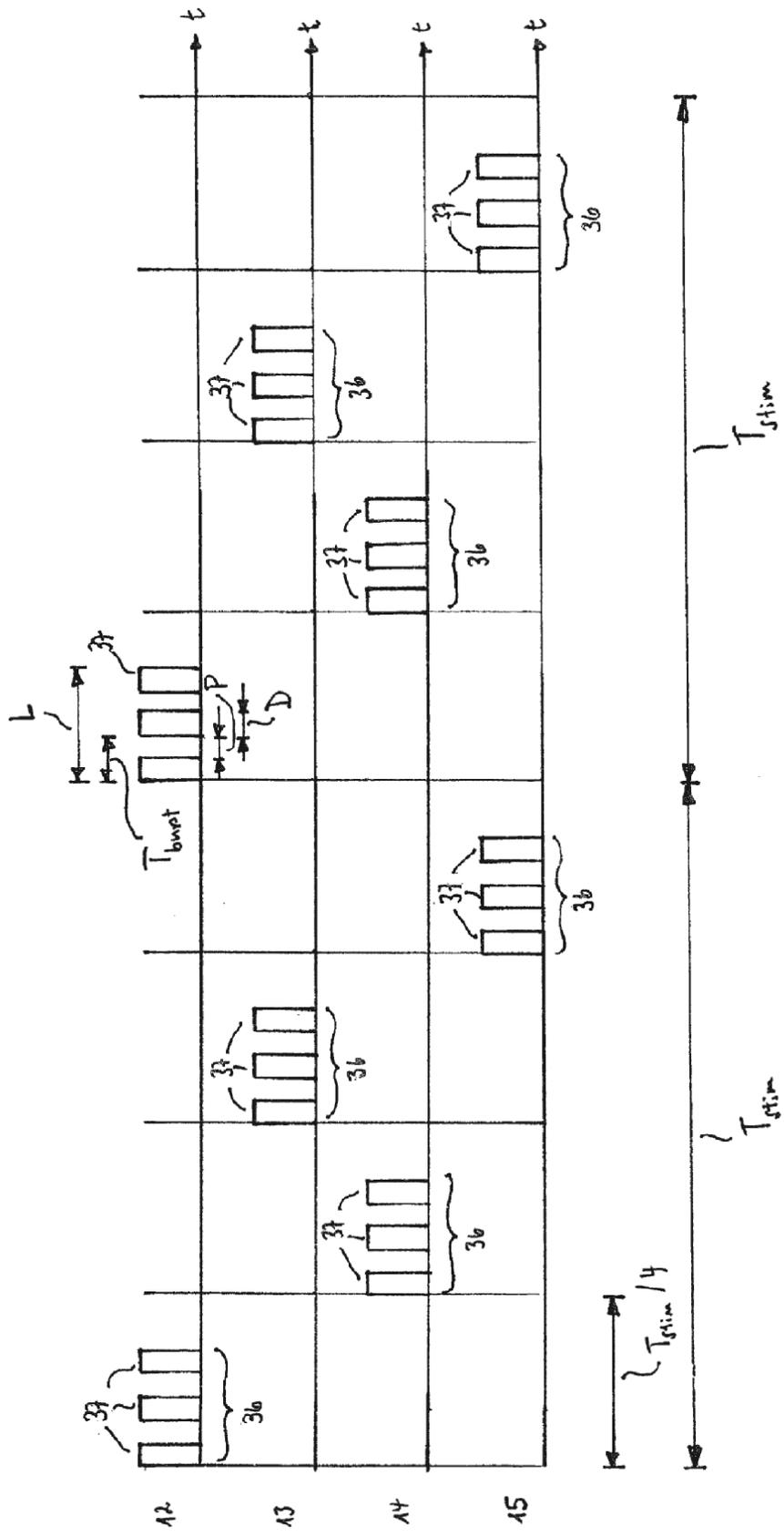


Fig. 2

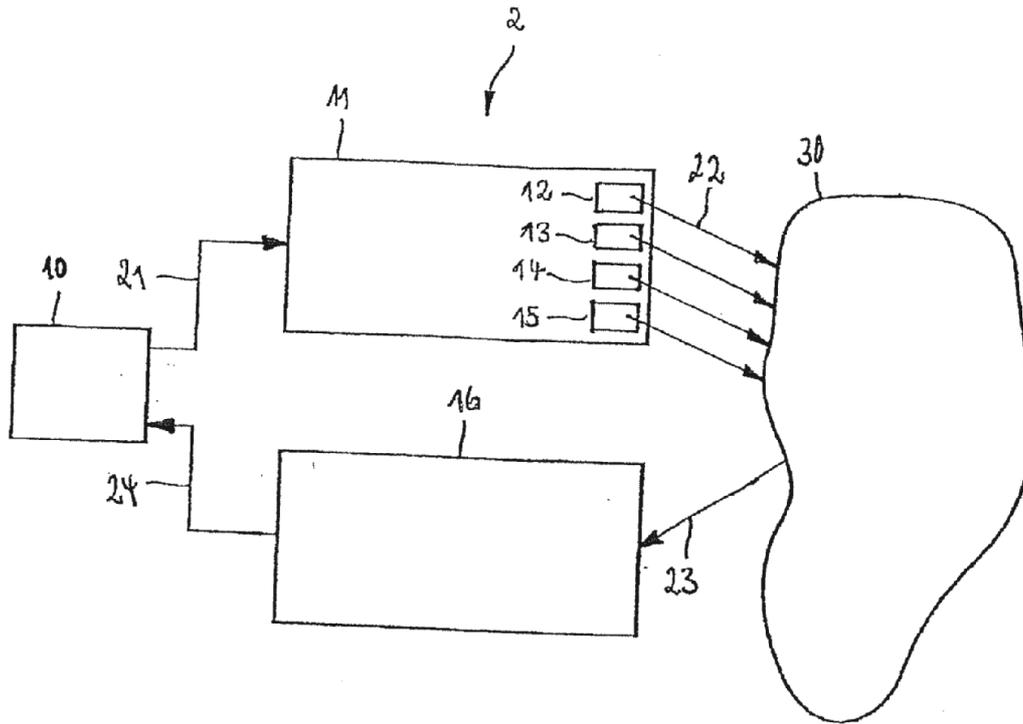


Fig. 3

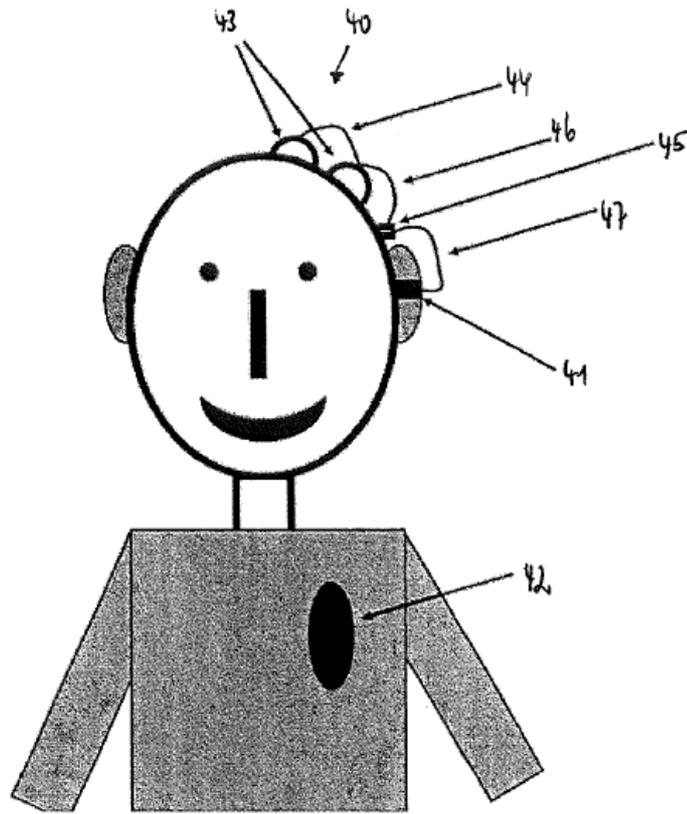


Fig. 4A

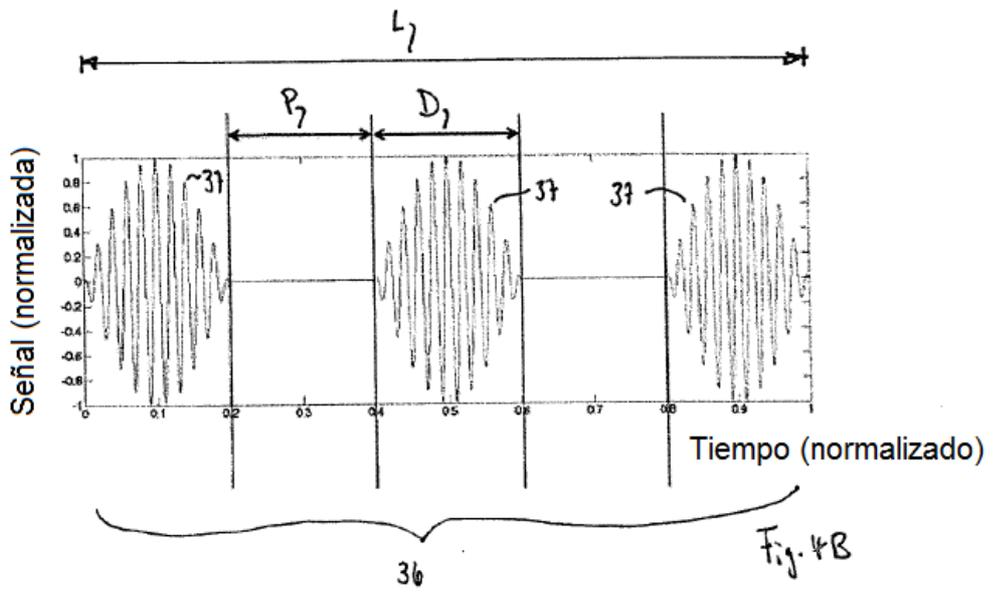


Fig. 4B

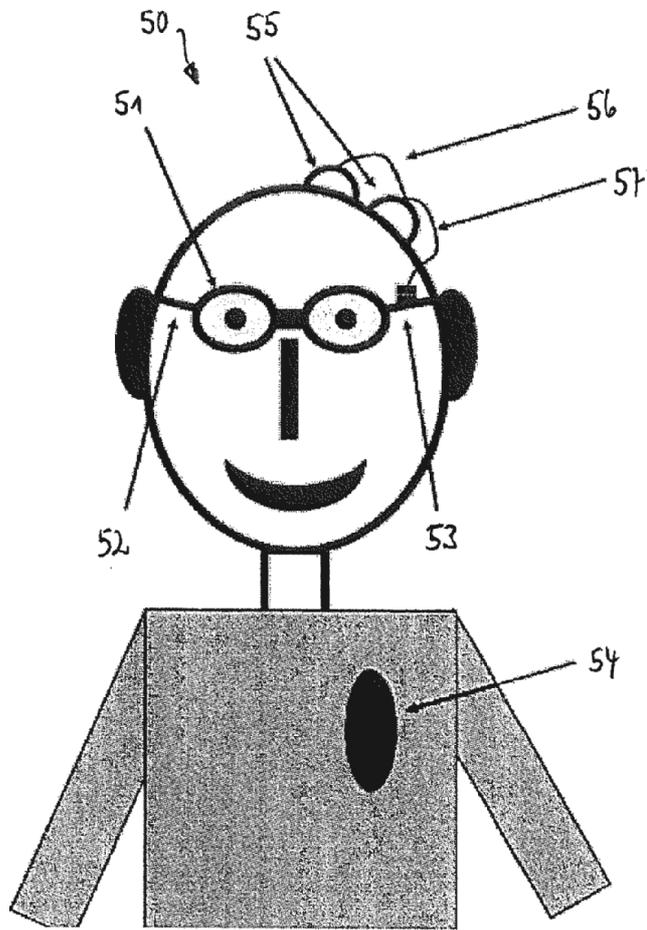


Fig. 5

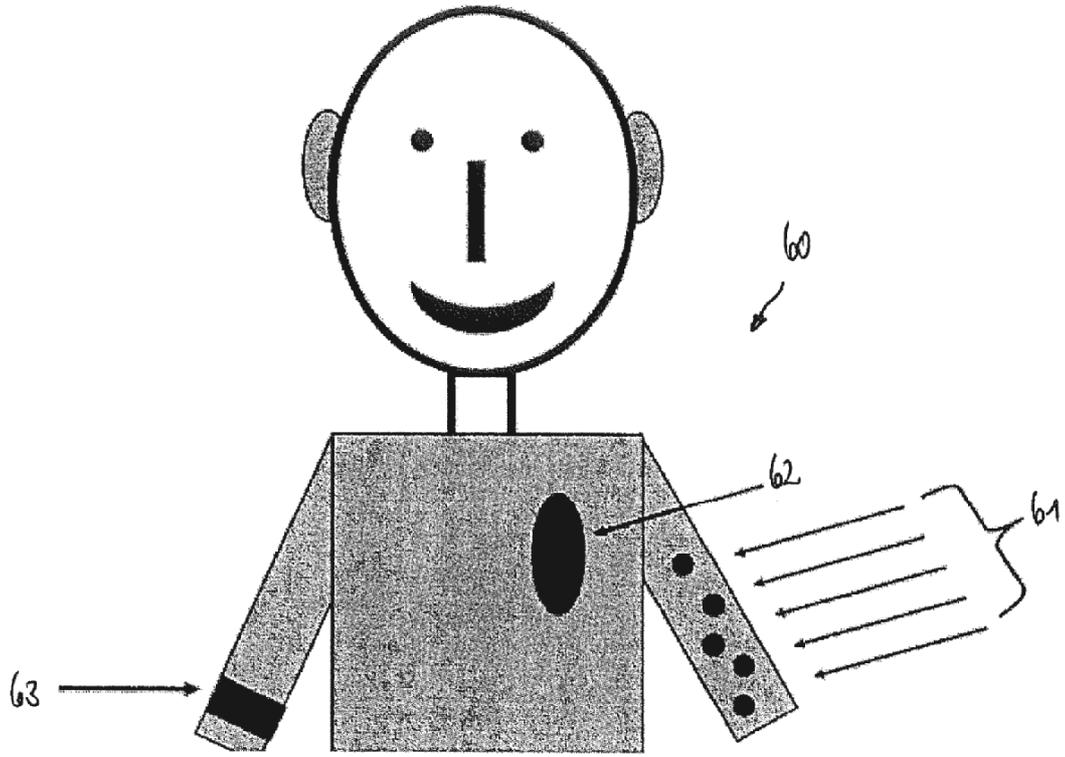


Fig. 6