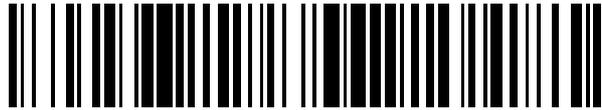


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 828**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

A61N 1/36 (2006.01)

A61B 5/0484 (2006.01)

A61B 5/0488 (2006.01)

A61N 1/05 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.10.2013 PCT/EP2013/002971**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.04.2014 WO14053244**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2013 E 13779728 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 2887861**

54 Título: **Aparato para examinar una distribución de fases para identificar una interacción patológica entre diferentes áreas del cerebro**

30 Prioridad:
02.10.2012 DE 102012218057

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.06.2020

73 Titular/es:
**FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH (100.0%)
Wilhelm-Johnen-Strasse
52425 Jülich, DE**

72 Inventor/es:
TASS, PETER ALEXANDER

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 769 828 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

Aparato para examinar una distribución de fases para identificar una interacción patológica entre diferentes áreas del cerebro

5 La presente invención se refiere a un aparato para examinar una interacción patológica entre diferentes áreas del cerebro.

10 Una pluralidad de enfermedades neurológicas y psiquiátricas se caracterizan por una sincronización patológicamente aumentada de la de las poblaciones neuronales (véase, por ejemplo "Sincronización patológica en la enfermedad de Parkinson: redes, modelos y tratamientos" por C. Hammond, H. Bergman y P. Brown, publicado en *Trends. Neurosci* 30, 2007, páginas 357 a 364; "La percepción y dolor Tinnitus están relacionados con la actividad cerebral anormal espontánea, medida por medio de magnetoencefalografía" por N. Weisz, S. Moratti, M. Meinzer, K. Dohrmann y T. Elbert, publicada en *PLOS Med.* 2(6), 2005, páginas 546 a 553; "Imágenes de disritmia talamocortical en Neuropsiquiatría" por J. J. Schulman, R. Cancro, S. Lowe, F. Lu, K. D. Walton y R. R. Llinás, publicado en *Front. Hum. Neurosci.* 5, 2011, página 69. En este caso, un gran número de neuronas forman de manera sincronizada potenciales de acción, es decir, las neuronas participantes se activan de forma sincrónica en exceso. En una persona sana, por el contrario, las neuronas se activan con una calidad diferente, es decir, de una manera no correlacionada, en estos sectores del cerebro.

20 La sincronización patológica de las neuronas se manifiesta en el registro de señales colectivas / masivas / macro en una amplitud aumentada del modo , que pertenece al rango o rangos de frecuencia patológica, adquiridas por medio de filtrado de paso de banda o "Descomposición empírica de los modos" (véase también, por ejemplo, "La descomposición empírica de los modos y el espectro de Hilbert para análisis de series de tiempo no lineales y no estacionarias" por N. E. Huang, Z. Shen, S. R. Long, M. C. Wu, H. H. Shih, Q. Zheng, N. -C. Yen, C. .C Tung y H. H. Liu, publicado en *Proc. R. Soc. A: Math. Phys. Eng. Sci.* 454, 1998, páginas 903 a 995; "Análisis de ingeniería de variables biológicas: Un ejemplo de presión arterial durante 1 día" por W. Huang, Z. Shen, N. E. Huang e Y. C. Fung, publicado en *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 95, 1998, páginas 4816 a 4821); este último es conocido por la persona experta (véase también, por ejemplo, "Sincronización patológica en la enfermedad de Parkinson: redes, modelos y tratamientos" por C. Hammond, H. Bergman y P. Brown, publicado en *Trends Neurosci*, 30, 2007, páginas 357 a 364; "La percepción y dolor Tinnitus están relacionados con la actividad cerebral anormal espontánea, medida por medio de magnetoencefalografía" por N. Weisz, S. Moratti, M. Meinzer, K. Dohrmann y T. Elbert, publicada en *PLOS Med.* 2(6), 2005, páginas 546 a 553; "Imágenes de disritmia talamocortical en Neuropsiquiatría" por J. J. Schulman, R. Cancro, S. Lowe, F. Lu, K. D. Walton y R. R. Llinás, publicado en *Front. Hum. Neurosci.* 5, 2011, página 69. Sin embargo, a este respecto, no se trata de todos los principios de todo o nada, es decir, las personas sanas también pueden tener densidades de potencia en los espectros de potencia en estos rangos de frecuencia específicos. La determinación de los espectros de potencia de tales señales, por ejemplo, señales MEG o señales EEG, no permite, en consecuencia, ninguna discriminación suficiente entre personas sanas y pacientes (véase, por ejemplo, Imágenes de disritmia talamocortical en Neuropsiquiatría" por J. J. Schulman, R. Cancro, S. Lowe, F. Lu, K. D. Walton y R. R. Llinás, publicado en *Front. Hum. Neurosci.* 5, 2011, página 69). Esta pregunta tampoco puede resolverse por medio de respuestas provocadas estándar (véase, por ejemplo, "Una técnica de suma para la detección de potenciales pequeños provocados", por G.D. Dawson, publicado en *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 44, 1954, páginas 153 a 154; "Magnetoencefalografía: Teoría, instrumentación y aplicaciones para estudios no invasivos del cerebro humano en funcionamiento" por M. Hämäläinen, R. Hari, R.J. Ilmoniemi, J. Knuutila y O.V. Lounasmaa, publicado en *Rev. Mod. Phys.*, Vol. 65, 1993, páginas 413 a 497), es decir, no pueden distinguirse como espectros de potencia para ser evaluados como patológicos o no patológicos.

50 En los documentos US 2012/0078323 A1 y US 2005/0273017 A1 se describen aparatos convencionales para examinar la interacción patológica entre diferentes áreas del cerebro.

El objetivo subyacente de la invención es proporcionar un aparato que permite un diagnóstico confiable basado en electrofisiología de una interacción patológica entre diferentes áreas del cerebro. En particular, debería ser capaz de lograrse una distinción con la ayuda del aparato entre espectros de potencia patológicos y no patológicos en rangos de frecuencia patológica, los cuales se miden mediante señales electrofisiológicas tales como señales EEG, señales MEG o señales EMG. En particular, es el objetivo de la invención permitir un diagnóstico de una interacción patológica entre las áreas del cerebro sin requerir un análisis bivariado y la medición de las señales de al menos dos poblaciones neuronales que interactúan con este propósito.

60 El objetivo subyacente de la invención se satisface con las características de la reivindicación 1. Se exponen en las reivindicaciones dependientes desarrollos y aspectos ventajosos adicionales de la invención.

La invención se describirá con más detalle a continuación de una manera ejemplar con referencia a los dibujos. En estos se muestra:

65 en la Figura 1, una representación esquemática de un aparato para examinar una interacción patológica entre diferentes áreas del cerebro;

5 en la Figura 2, una representación esquemática de una secuencia de estímulos idénticos para examinar la interacción patológica;
 en las Figuras. 3A a 3D, representaciones ejemplares de posibles distribuciones de la fase normal de una señal medida; y
 en la Figura 4, una representación esquemática de otro aparato para examinar una interacción patológica entre diferentes áreas del cerebro utilizando estímulos acústicos.

10 En la Figura 1 se muestra esquemáticamente un aparato 1 para examinar una interacción patológica entre diferentes áreas del cerebro. El aparato 1 comprende una unidad de control y análisis 10, una unidad de estimulación 11 y una unidad de medición 12. Durante el funcionamiento del aparato 1, la unidad de control y análisis 10, entre otras cosas, lleva a cabo un control de la unidad de estimulación 11. Con este propósito, la unidad de control y análisis 10 genera señales de control 21 que son recibidas por la unidad de estimulación 11. La unidad de estimulación 11 genera estímulos 22 utilizando las señales de control 21 y los administra a un paciente. Los estímulos 22 se administran al paciente como una secuencia de estímulos individuales idénticos y están configurados para estimular las neuronas del paciente en las áreas del cerebro a ser examinadas.

15 El efecto de estimulación logrado por los estímulos eléctricos 22 se mide con la ayuda de la unidad de medición 12. La unidad de medición 12 registra una o más señales medidas 23, medidas en el paciente, las convierte según sea necesario en señales eléctricas 24 y las suministra a la unidad de control y análisis 10. La actividad neural en el sector objetivo estimulado o en un sector del cerebro 26 estrechamente asociado con el sector objetivo puede medirse, en particular, usando la unidad de medición 12.

20 La unidad de control y análisis 10 procesa las señales 24, por ejemplo, las señales 24 pueden amplificarse y filtrarse, y analiza las señales procesadas 24. A este respecto, la unidad de control y análisis 10 examina la distribución de las fases de las señales medidas 23 registradas por la unidad de medición 12 como respuesta a los estímulos 22 administrados al paciente y determina la probabilidad de que la distribución de fases difiera de una distribución igual. La unidad de control y análisis 10 determina si existe una interacción patológica entre las áreas del cerebro utilizando este análisis. La unidad de control y análisis 10, por ejemplo, puede incluir un procesador, por ejemplo, un microcontrolador, para llevar a cabo su tarea.

25 Los estímulos 22 pueden ser estímulos pertenecientes al grupo de estímulos acústicos, visuales, táctiles, vibratorios, propioceptivos, térmicos, olfativos y eléctricos transcutáneos. Los estímulos 22, en particular, pueden ser percibidos conscientemente por el paciente. La unidad de estímulo 11 y en particular también la unidad de control y análisis 10 y la unidad de medición 12 son unidades no invasivas en esta realización, es decir, están ubicadas fuera del cuerpo del paciente durante el funcionamiento del aparato 1 y no se implantan quirúrgicamente en el cuerpo del paciente.

30 En una realización alternativa, la unidad de estimulación 11 se implanta quirúrgicamente en el cuerpo del paciente y genera estímulos eléctricos 22 sobre la base de las señales de control 21 que se administran al cerebro y / o a la médula espinal del paciente.

35 La unidad de medición 12 incluye uno o más sensores que permiten la detección de la actividad neural de las neuronas estimuladas con una resolución de tiempo suficiente. Se pueden utilizar unos sensores no invasivos como sensores, por ejemplo, electrodos de electroencefalograma (EEG), sensores de encefalografía magnética (MEG) y sensores para medir potenciales de campo locales (LFP). También se puede determinar la actividad neural indirectamente mediante la medición de la actividad muscular que la acompaña por medio de sensores de electromiografía (EMG).

40 Alternativamente, los sensores pueden implantarse en el cuerpo del paciente. Los electrodos epicorticales, los electrodos de cerebro profundo, los electrodos cerebrales subdurales o epidurales, los electrodos EEG subcutáneos o los electrodos EMG y los electrodos de la médula espinal subdural o epidural pueden servir como sensores invasivos, por ejemplo. Más aún, se pueden usar como sensores los electrodos que se fijan a los nervios periféricos.

45 Puede preverse por todos los medios que los componentes individuales del aparato 1, en particular la unidad de control y análisis 10, la unidad de estimulación 11 y / o la unidad de medición 12, estén separados unos de otros en cuanto a su construcción. Por lo tanto, el aparato 1 también puede entenderse como un sistema.

50 El aparato 1 puede usarse, en particular, para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, temblor esencial, temblor resultante de esclerosis múltiple, así como otros temblores patológicos, distonía, epilepsia, depresión, trastornos locomotores, enfermedades cerebelares, trastornos obsesivos compulsivos, síndrome de Tourette, autismo, trastornos funcionales después de un accidente cerebrovascular, espasticidad, tinnitus, trastornos del sueño, esquizofrenia, síndrome del intestino irritable, enfermedades de adicción, trastorno límite de la personalidad, síndrome de déficit de atención, síndrome de déficit de atención por hiperactividad, ludopatía, neurosis, bulimia, anorexia, trastornos alimentarios, síndrome de fatiga, fibromialgia, migraña, dolor neuropático, cefalea en racimos, dolor de cabeza general, neuralgia, ataxia, trastorno de

tics o hipertensión, así como otras enfermedades que se caracterizan por una sincronización neuronal aumentada patológicamente.

5 Las enfermedades mencionadas anteriormente pueden ser causadas o caracterizadas por un trastorno de la comunicación bioeléctrica de los conjuntos neuronales que están conectados en circuitos específicos. A este respecto, una población neuronal genera continuamente actividad neural patológica y posiblemente una conectividad patológica asociada con ella (estructura de red). A este respecto, una gran cantidad de neuronas forman sincrónicamente potenciales de acción, es decir, las neuronas participantes se activan de forma excesivamente sincrónica. Además, existe el hecho de que la población neuronal patológica tiene una actividad neural 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 conjuntos neuronales afectados se encuentra aproximadamente en el rango de 1 a 30 Hz, pero también puede estar fuera de este rango. Sin embargo, en las personas sanas, las neuronas se activan de forma cualitativamente diferente, por ejemplo, de manera no correlacionada.

15 Las áreas del cerebro que tienen una actividad neural sincrónica y oscilatoria además interactúan de una manera patológicamente excesiva (véase, por ejemplo, "Mapeo de centros corticales en tinnitus" por W. Schlee, N. Mueller, T. Hartmann, J. Keil, I. Lorenz y N. Weisz, publicado en *BMC Biol*, 7, 2009, página 80).

20 De acuerdo con una realización, los estímulos 22 administrados al paciente en la población neuronal estimulada efectúan un reinicio de la fase de la actividad neural de las neuronas estimuladas. La fase de las neuronas estimuladas se establece en, o cerca de, un valor de fase específico independientemente del valor de fase actual mediante el reinicio. La fase de la actividad neural de la población neuronal patológica se controla de este modo por medio de una estimulación directa.

25 A continuación se describirá con más detalle la función del aparato 1. El objetivo a este respecto es la detección de acoplamientos patológicamente aumentados relevantes para el diagnóstico entre áreas del cerebro en las que se encuentra una actividad neural oscilatoria excesivamente sincronizada.

30 Sorprendentemente, se ha encontrado que los estímulos simples como consecuencia del aumento patológico de la interacción entre las áreas del cerebro causan respuestas provocadas complejas que pueden ser detectadas por el aparato 1. Es decir, si se aplica un estímulo varias veces, el área o áreas del cerebro asociadas responden siempre o no con la misma respuesta provocada estereotípica con estímulos acústicos, por ejemplo, la corteza auditiva primaria y secundaria. Con un conjunto suficientemente grande de estímulos individuales idénticos 22, por ejemplo, con 50 o 100 estímulos individuales 22, se producen más bien dos o más familias de respuestas provocadas en uno o más intervalos de tiempo, los cuales difieren con respecto a su puesta en fase mutua. Dos familias de respuestas provocadas pueden, por ejemplo, estar en contrafase una con respecto a la otra, por lo que ninguna respuesta provocada significativa da como resultado el cálculo estándar de una respuesta provocada promedio en comparación con el intervalo de tiempo antes de la aplicación del estímulo dado que se calcula el promedio de las respuestas provocadas en contrafase.

40 La Figura 2 ilustra una aplicación de estímulos realizada utilizando la unidad de estimulación 11 en la que se aplican N estímulos individuales idénticos 22, donde el número N es, por ejemplo, mayor que 10 o 50 o 100. Los estímulos individuales 22 tienen una duración d y se aplican en los momentos $t_{j,1}$. Aquí, el índice j representa el j-ésimo estímulo 22, donde $j = 1, 2, \dots, N$. El índice 1 representa el momento del inicio del j-ésimo estímulo 22. El j-ésimo estímulo 22 finaliza en el momento $t_{j,2}$, donde $d = t_{j,2} - t_{j,1}$. Los siguientes j+1-ésimos estímulos 22 comienzan en el momento $t_{j+1,1} = t_{j+1,1}$, donde $j = 1, 2, \dots, N-1$.

45 El intervalo de tiempo entre el final del j-ésimo estímulo 22 y el inicio del j+1-ésimo estímulo 22 se denomina intervalo entre estímulos ISI_j , a continuación del j-ésimo estímulo. El intervalo entre estímulos ISI_j puede variar de un estímulo a otro, y está compuesto por una porción fija x y una porción variable y_j .

50 La duración del intervalo de tiempo total que incluye el j-ésimo estímulo 22 y el intervalo entre estímulos asociado ISI_j asciende a $\tau_j = d + x + y_j$. La porción fija x de todos los intervalos entre estímulos ISI_j debería seleccionarse de modo tal que las respuestas provocadas anteriormente al j-ésimo estímulo 22 hayan decaído en todos los casos antes de que se aplique el j+1-ésimo estímulo 22. Por este motivo se selecciona preferiblemente $500 \text{ ms} \leq x \leq 1000 \text{ ms}$; sin embargo, por ejemplo, para acelerar el examen, se pueden seleccionar valores más pequeños, por ejemplo, se puede seleccionar hasta 300 ms o, por ejemplo, para detectar posteriormente respuestas provocadas más complejas, también se pueden seleccionar valores más grandes, por ejemplo, hasta 3000 ms.

55 La porción variable y_j se selecciona preferiblemente al azar y con una probabilidad distribuida uniformemente para cada intervalo entre estímulos ISI_j a partir de un intervalo $[0, y_{\max}]$. A este respecto y_{\max} se selecciona de modo tal que sea inconmensurable cuando sea posible evitar los efectos de sincronización, es decir, efectos de oscilación transitorios o efectos de resonancia, debido a una estimulación cuyo período coincide con el período de la actividad neural oscilatoria patológica. Esto es importante para garantizar que solo se puedan examinar los efectos posteriores, es decir, los efectos de descenso, de los estímulos individuales 22. Una sincronización suficientemente pronunciada puede enmascarar las respuestas provocadas complejas relevantes para el diagnóstico. Por ejemplo, se puede

seleccionar $y_{\max} = \sqrt{2} \cdot 500$ ms. También se pueden seleccionar otros valores como $y_{\max} = \sqrt{2} \cdot 1000$ ms o $y_{\max} = \sqrt{2} \cdot 300$ ms. En la selección del parámetro y_{\max} es importante que el período medio $\langle \tau_j \rangle = d + x + y_{\max} / 2$, cuando sea posible, difiera del período de actividad neural oscilatoria patológica o de múltiplos de números enteros, en particular múltiplos pequeños de números enteros. De esta manera, se pueden evitar los efectos de sincronización.

Las señales medidas 23 son registradas por la unidad de medición 12 simultáneamente en el tiempo con la aplicación de los estímulos individuales 22 y son enviadas a la unidad de control y análisis 10 en forma de señales 24. Se puede llevar a cabo un filtrado de paso de banda en la unidad de control y análisis 10 para filtrar las bandas de frecuencia relevantes para la enfermedad respectiva. Estas bandas de frecuencia son conocidas por la persona experta. Con los pacientes con tinnitus, se puede encontrar característicamente la actividad oscilatoria neural patológicamente excesiva en rangos de baja frecuencia, como en la banda delta de 1 a 4 Hz, que se puede detectar utilizando electroencefalografía (EEG) o magnetoencefalografía (MEG) (véase, por ejemplo, "La percepción y dolor Tinnitus están relacionados con la actividad cerebral anormal espontánea, medida por medio de magnetoencefalografía" por N. Weisz, S. Moratti, M. Meinzer, K. Dohrmann y T. Elbert, publicada en *PLOS Med.* 2(6), 2005, páginas 546 a 553).

La señal del modo k-ésimo se puede calcular de manera alternativa a un filtrado de paso de banda utilizando el método de "descomposición empírica de los modos" (véase también, por ejemplo, "La descomposición empírica de los modos y el espectro de Hilbert para análisis de series de tiempo no lineales y no estacionarias" por N. E. Huang, Z. Shen, S. R. Long, M. C. Wu, H. H. Shih, Q. Zheng, N. -C. Yen, C.C. Tung y H. H. Liu, publicado en *Proc. R. Soc. A: Math. Phys. Eng. Sci.* 454, 1998, páginas 903 a 995; "Análisis de ingeniería de variables biológicas: Un ejemplo de presión arterial durante 1 día" por W. Huang, Z. Shen, N. E. Huang e Y. C. Fung, publicado en *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 95, 1998, páginas 4816 a 4821). La señal dependiente del tiempo del modo k-ésimo $s_k(t)$ se puede transformar, por ejemplo, en el plano complejo utilizando la transformación de Hilbert y puede descomponerse ahí en la amplitud dependiente del tiempo asociada $A_k(t)$ y la fase dependiente del tiempo $\theta_k(t)$, donde $s_k(t) = A_k(t) \cos[\theta_k(t)]$. Las fases $\theta_k(t)$ están normalizadas de acuerdo con $\phi_k(t) = (\theta_k(t) / 2\pi) \bmod 1$, donde $k = 1, 2, \dots, M$ y M indica el número de modos.

Una ventana de análisis $[a, b]$ que genera un eje de tiempo se fija al inicio $t_{i,1}$ de cada estímulo 22 para analizar las respuestas provocadas registradas por la unidad de medición, siendo el eje de tiempo $t' \in [a, b]$, donde el inicio del estímulo asociado 22 en cada ventana de tiempo $[a, b]$ se encuentra en $t' = 0$. El ancho máximo permitido de la ventana equivale a $b - a = d + x$ ya que de lo contrario habría superposiciones de las ventanas. El rango de pre-estímulo y el rango de post-estímulo están cubiertos simétricamente por $a = -x / 2$ y $b = d + x / 2$. El análisis puede enfocarse preferiblemente en el rango de pre-estímulo o en el rango de post-estímulo mediante la selección de a y b . Dado que las dinámicas de post-estímulo, es decir, las respuestas provocadas después del final del estímulo, es de interés principal, se prestará atención a ellas y se seleccionará, por ejemplo, con $a = -x / 4$ y $b = d + 3x / 4$ una ventana asimétrica en la cual el rango de estímulo más pequeño se utiliza para determinar la base de medición del pre-estímulo, mientras que el rango de post-estímulo más grande sirve para el análisis de la respuesta provocada.

Para determinar los patrones característicos de las respuestas provocadas de las fases del modo k-ésimo s_k , se verá la distribución de la fase normalizada asociada ϕ_k en los momentos t' con respecto al inicio del estímulo que se encuentra en $t' = 0$. Esta distribución lee $\{\phi_k(t' + t_{j,1})\}_{j=1, \dots, N}$, donde $t' \in [a, b]$.

Una respuesta provocada de la fase normalizada ϕ_k acoplada perfectamente en el tiempo al estímulo en el momento t' , que es una respuesta provocada estereotípica, corresponde a una distribución de Dirac en el tiempo t' , donde ϕ_k idealmente adopta siempre el mismo valor en el tiempo t' : $\{\phi_k(t' + t_{j,1})\} = \{\phi_k(t' + t_{j,1})\}$ para todo $j = 2, 3, \dots, N$. Un reinicio de fase ideal reinducido daría como resultado distribuciones de Dirac tales como las que se muestran a modo de ejemplo en la Figura 3A.

En condiciones realistas, es decir, con intensidades de estímulo biocompatibles y en presencia de fuerzas de ruido, un punto de acumulación, un denominado pico, en la distribución $\{\phi_k(t' + t_{j,1})\}_{j=1, \dots, N}$, se encuentra típicamente en el caso de un reinicio de fase reinducida en un intervalo de parte específico después del inicio del estímulo. Un pico como tal se muestra a modo de ejemplo en la Figura 3B.

Si, por el contrario, el estímulo no puede tener ningún efecto en la dinámica de la fase, la distribución $\{\phi_k(t' + t_{j,1})\}_{j=1, \dots, N}$ no solo es igual en el rango de pre-estímulo, sino también durante el estímulo y en el rango de post-estímulo, como se muestra a modo de ejemplo en la Figura 3C.

Si, - por ejemplo, en dependencia de la fase al comienzo de la estimulación - pueden producirse respuestas provocadas cualitativamente diferentes de la fase, la distribución $\{\phi_k(t' + t_{j,1})\}_{j=1, \dots, N}$ tiene dos o más picos en momentos específicos durante el estímulo y / o en el rango de post-estímulo, como muestra a modo de ejemplo. Si se trata de dos picos de ancho similar dispuestos en contra fases, las N respuestas provocadas asociadas se promedian si las amplitudes A_k de estas dos respuestas provocadas cualitativamente diferentes no difieren entre sí de manera relevante.

Las poblaciones neuronales patológicamente acopladas en exceso muestran sorprendentemente de forma característica respuestas provocadas complejas de la fase de las señales medidas asociadas, tales como las señales de EEG. Es decir, los episodios se producen después de la aplicación del estímulo en la cual la distribución $\{\varphi_k(t' + t_{j,1})\}_{j=1, \dots, N}$, difiere significativamente de una distribución igual. Dado que la fase normalizada en particular es una variable circular periódica, se puede aplicar la llamada prueba de Kuiper, que representa la variante circular de la prueba de Kolmogorov-Smirnov (véase, por ejemplo, "Pruebas relativas a puntos aleatorios en un círculo" de N.H. Kuiper, publicado en *Proceedings of the Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen*, Serie A 63, 1960, páginas 38 a 47; "Estadísticas circulares en biología" por E. Batschelet, Academic Press, Londres, 1981). La probabilidad $p_k(t)$ con la que la distribución $\{\varphi_k(t' + t_{j,1})\}_{j=1, \dots, N}$, difiere de una distribución igual en el momento en que t' puede determinarse con la ayuda de la prueba de Kuiper. Con el fin de determinar finalmente si un estímulo produce un cambio significativo en la distribución $\{\varphi_k(t' + t_{j,1})\}_{j=1, \dots, N}$, las distribuciones previas al estímulo $\{p_k(t')\}_{t' \in [a, 0]}$ se observan a partir de las cuales se puede calcular un valor umbral. Por ejemplo, el primer percentil y el percentil 99 de la distribución $\{p_k(t')\}_{t' \in [a, 0]}$ crean un intervalo de confianza en el cual el percentil 99 \square_p como base de medición del pre-estímulo es el valor decisivo: Si $p_k(t')$ excede el percentil 99 después de una aplicación de estímulo, hay una desviación significativa de la distribución igual.

Los estímulos 22 aplicados por la unidad de estimulación 11 pueden diseñarse de modo tal que efectúen un restablecimiento de fase de la actividad neural oscilatoria de las neuronas estimuladas. Con áreas sensoriales primarias que son estimuladas por los estímulos asociados, es decir, por ejemplo, la corteza auditiva primaria en una estimulación con estímulos acústicos, este restablecimiento de fase es característicamente temprano, es decir, en una secuencia de tiempo cercana al inicio del estímulo o el final del estímulo. (dependiendo de si se trata de respuestas provocadas que se desencadenan mediante un inicio de estímulo o un final de estímulo), por ejemplo, dentro de los primeros 100 ms. Con otras áreas del cerebro no sensoriales, el restablecimiento de fase también puede ocurrir mucho más tarde, por ejemplo, después de 200 ms. El reinicio de fase refleja principalmente el efecto del estímulo en un área del cerebro. Sin embargo, las respuestas provocadas complejas detectadas por el aparato 1 reflejan los acoplamientos patológicamente aumentados relevantes para el diagnóstico entre las áreas del cerebro. Por lo tanto, los intervalos de tiempo en los que se realiza un restablecimiento de fase deberían quedar fuera del análisis de las respuestas provocadas complejas.

Con este propósito, la diferencia de las fases se determina antes y después de la aplicación del estímulo 22. El índice de reinicio de fase perteneciente a la fase normalizada φ_k se determina primero usando

$$\sigma_k(t') = \left| \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N e^{i2\pi\varphi_k(t'+t_{j,1})} \right|$$

Esta es la cantidad del valor promedio circular de la distribución $\{\varphi_k(t' + t_{j,1})\}_{j=1, \dots, N}$, en el momento t' . Si la distribución $\{\varphi_k(t' + t_{j,1})\}_{j=1, \dots, N}$, es una distribución igual, es decir, si no hay restablecimiento de fase, o si es una distribución de Dirac, es decir, se ha realizado un restablecimiento de fase perfecto, el índice del restablecimiento de fase es $\sigma_k(t') = 0$ o $\sigma_k(t') = 1$.

Para determinar si un estímulo efectúa un restablecimiento de fase significativo, se observan las distribuciones pre-estímulo $\{\sigma_k(t')\}_{t' \in [a, 0]}$. Por ejemplo, el primer percentil y el percentil 99 de la distribución $\{\sigma_k(t')\}_{t' \in [a, 0]}$ crean un intervalo de confianza en el cual el percentil 99 como base de medición del pre-estímulo nuevamente es aquí también el valor decisivo: Si $\sigma_k(t')$ excede el percentil 99 después de la aplicación, del estímulo 22, hay una desviación significativa de la distribución igual. Es ventajoso como resultado de la característica de escala de $\sigma_k(t')$, aplicar un umbral más alto, por ejemplo, cuatro veces el percentil 99 como base de medición de pre-estímulo, para la detección de episodios con reinicio de fase. Este umbral se denomina γ_σ .

Una función de máscara dependiente del tiempo $\mu(t')$ se puede calcular de la siguiente manera utilizando el umbral μ_σ :

$$\mu(t') = 0 \text{ para } \sigma_k(t') \geq \gamma_\sigma$$

$$\mu(t') = 1 \text{ para } \sigma_k(t') < \gamma_\sigma$$

La probabilidad enmascarada $P(t') = \mu(t')[p_k(t') - \gamma_p]$, resulta de aquí, lo cual indica la probabilidad corregida por los episodios con reinicio de fase y por la base de medición de pre-estímulo con la que una respuesta compleja provocada, pero sin reinicio de fase, tiene lugar en el momento t' . La probabilidad enmascarada $P(t')$ se determina en el intervalo $[0, b]$. Por definición, una determinación en el rango de estímulo previo no genera ningún valor positivo.

La unidad de control y análisis 10 puede entregar información diferente. Por ejemplo, la unidad de control y análisis 10 puede configurarse de modo que detecte al menos un tiempo t' en el que $P(t') > 0$ se aplica a la probabilidad enmascarada. Se puede sacar a partir de esto una conclusión sobre la presencia de un episodio, a pesar de solo un

episodio muy corto, con una respuesta provocada compleja que refleja un acoplamiento patológicamente aumentado entre las áreas del cerebro.

5 Además, la probabilidad enmascarada integral, es decir, la probabilidad enmascarada integrada en el intervalo $[0, b]$, puede calcularse mediante la unidad de control y análisis 10.

10 Además, es sensato determinar la duración total de los episodios individuales con una probabilidad enmascarada por encima del umbral. La duración total y la fuerza característica, que es la probabilidad enmascarada integral, son los parámetros relevantes para el acoplamiento patológicamente aumentado entre las áreas del cerebro.

Este análisis se lleva a cabo para uno o más modos de una o más señales EEG, señales MEG o señales LFP o de otras señales medidas 23 que representan la actividad oscilatoria neural con suficiente resolución en el tiempo.

15 En una posible realización, el aparato 1 tiene medios que permiten una visualización del patrón temporal de la probabilidad enmascarada.

20 Los estímulos 22 se describirán a continuación, que son adecuados para un examen de una interacción patológica entre diferentes áreas del cerebro. Cabe señalar que la aparición de las respuestas provocadas complejas descritas en esta solicitud depende menos de las propiedades de procesamiento de información específica de un área del cerebro, sino que es más bien causada por la interacción patológicamente alta entre diferentes áreas del cerebro. Por consiguiente, también se pueden usar parámetros de estímulo y tipos de estímulo que difieren considerablemente de los parámetros de estímulo y los tipos de estímulo descritos a continuación.

25 En el caso de una estimulación sensorial, es decir, en la aplicación de estímulos 22 vibratorios, táctiles, propioceptivos, térmicos, visuales u olfativos en particular, los parámetros de estimulación se seleccionan preferiblemente de modo tal que los estímulos 22 activen un potencial provocado. Los estímulos 22 que se usan de manera particularmente preferida incluyen una pluralidad de propiedades o cualidades. Por ejemplo, se pueden usar estímulos visuales 22 que también incluyen información de borde e información de color además de información de brillo. Por lo tanto, de este modo se estimulan directamente diferentes áreas del cerebro o diferentes partes de las áreas del cerebro, por lo que las respuestas provocadas complejas se amplifican. En una estimulación invasiva, es decir, una estimulación eléctrica del cerebro o de la médula espinal del paciente, los pulsos individuales se aplican preferiblemente como estímulos 22. Además, se pueden aplicar trenes de pulsos de baja frecuencia, con la frecuencia dentro del tren de pulsos, por ejemplo, por debajo de 50 Hz.

35 El aparato estimula directamente una o más áreas del cerebro de acuerdo con la invención, dependiendo de la selección de los estímulos. Las respuestas provocadas complejas que se producen aquí son características de una interacción patológicamente aumentada entre diferentes áreas del cerebro. El aparato de acuerdo con la invención puede incluso detectar la interacción patológica cuando se usa solo una señal que representa la actividad neural de solo un punto del cerebro. En particular, no es necesario medir al menos dos señales que se originan en diferentes áreas del cerebro y analizarlas con análisis de interacción bivariados. Por lo tanto, el aparato de acuerdo con la invención puede detectar una interacción patológicamente aumentada por medio de análisis de datos univariados.

45 Los sonidos individuales o las mezclas de frecuencias se pueden multiplicar por una envolvente, por ejemplo, una envolvente de ventana de Hanning o una envolvente de coseno, para generar estímulos acústicos 22. Los sonidos individuales que tienen una longitud de 100 a 300 ms y una fuerza de estímulo de 15 dB por encima del umbral auditivo y que se originan a partir de un sonido puramente senoidal con una envolvente de ventana de Hanning se pueden mencionar como ejemplo.

50 El paciente percibe los estímulos acústicos 22 a través de uno o ambos oídos, se convierten en impulsos nerviosos en el oído interno y se envían a través del nervio o nervios auditivos a las poblaciones neuronales en el cerebro. Los estímulos acústicos 22 están diseñados de tal manera que estimulan poblaciones neuronales en la corteza auditiva. Una porción específica de la corteza auditiva se activa en la estimulación acústica del oído interno a una frecuencia específica debido a la disposición tonotópica de la corteza auditiva. La disposición tonotópica de la corteza auditiva se describe, por ejemplo, en los siguientes artículos: "Organización tonotópica de la corteza auditiva humana detectada mediante BOLD-FMRI" por un Bilecen, K. Scheffler, N. Schmid, K. Tschopp y J. Seelig (publicado en *Hearing Research* 126, 1998, páginas 19 a 27), "Representación de lateralización y tonotopía en la corteza auditiva humana primaria versus la secundaria" por D.R.M. Langers, W.H. Backes y P. van Dijk (publicado en *NeuroImage* 34, 2007, páginas 264 a 273) y "Reorganización de la corteza auditiva en el tinnitus" por W. Mühlhnickel, T. Elbert, E. Taub y H. Flor (publicado en *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 1998, páginas 10340 a 10343).

60 Una estimulación con estímulos visuales 22 puede basarse en una variación de luminancia o brillo, por ejemplo, los estímulos 22 pueden aplicarse como pulsos que tienen luminancia o brillo variados. Se pueden nombrar los patrones en cuadrícula de estímulo como ejemplos para su uso en pacientes con migraña; los estímulos se presentan al paciente utilizando una pantalla del tamaño de 22×22 cm con 4×4 cuadros en blanco y negro, respectivamente, con una luminancia de $0.7 \text{ cd} / \text{m}^2$ y $117 \text{ cd} / \text{m}^2$, respectivamente.

65

5 Dado que las diferentes posiciones en el campo visual se visualizan en diferentes posiciones de la retina a través del lente del cristalino y dado que las diferentes posiciones de la retina están a su vez conectadas a diferentes neuronas en el cerebro a través del nervio óptico, se pueden estimular directamente diferentes poblaciones neuronales usando elementos de estimulación óptica dispuestos en diferentes ubicaciones espaciales. La asociación de las regiones del campo visual con las regiones correspondientes del cerebro se describe, por ejemplo, en el artículo "Mapas del campo visual en la corteza humana" de B.A.Wandell, S.O. Dumoulin y A.A. Brewer, publicado en *Neuron* 56, octubre de 2007, páginas 366 a 383.

10 Los estímulos vibratorios, táctiles, propioceptivos, térmicos, visuales u olfativos 22 pueden administrarse al paciente por medio de una o más unidades de estimulación adecuadas que se colocan sobre la piel. Las unidades de estimulación pueden incluir elementos de estimulación que se sacan de una posición de reposo sobre la superficie de la piel del paciente y posiblemente se presionan contra la piel. Los elementos de estimulación pueden tener una temperatura correspondiente para la aplicación de estímulos térmicos. Los estímulos vibratorios, táctiles, propioceptivos, visuales y olfativos 22 son particularmente adecuados para pacientes con Parkinson o distonía. Los pacientes con dolor neuropático pueden tratarse en particular con estímulos térmicos además de estímulos vibratorios, táctiles, propioceptivos, visuales y olfativos 22.

15 La estimulación directa de regiones específicas del cerebro mediante estímulos vibratorios, táctiles, propioceptivos, térmicos y visuales 22 es posible gracias a la asociación somatotópica de regiones del cuerpo con estas regiones. Las unidades de estimulación pueden fijarse, por ejemplo, al pie, la parte inferior de la pierna y el muslo o a la mano, la parte inferior del brazo y la parte superior del brazo del paciente. Las diferentes neuronas son estimuladas por los estímulos aplicados a los puntos respectivos debido a la estructura somatotópica de las vías neurales. La asociación somatotópica de los puntos de la piel con regiones del cerebro se describe, por ejemplo, en A. Benninghoff et al.: "Lehrbuch der Anatomie des Menschen. [Libro de texto de anatomía humana. Presentado con énfasis en las relaciones funcionales]. 3rd Vol., Sistema nervioso, piel y órganos sensoriales", *Urban und Schwarzenberg*, Munich 1964. También se aplican al sistema olfativo relaciones análogas.

20 La Figura 4 muestra esquemáticamente una realización de un aparato para examinar una interacción patológica entre diferentes áreas del cerebro. Los estímulos acústicos se administran al paciente a través de auriculares o audífonos 30, 31. Electrodo de EEG no invasivos fijos 32, 33, ya que la unidad de medida mide las respuestas provocadas de EEG. Los cables 34, 35, 36 conectan los auriculares o audífonos 30, 31 y los electrodos EEG 32, 33 a una unidad de control y análisis 37 que tiene medios para calcular la probabilidad enmascarada y, en una posible realización, medios para visualizar el patrón temporal de la probabilidad enmascarada.

25 Con respecto a la reivindicación 1, la unidad de estimulación está configurada en particular de manera tal que administra sucesivamente estímulos idénticos a un paciente, estimulando las neuronas del paciente en las áreas del cerebro a examinar y estimulando cada uno de los estímulos idénticos administrados sucesivamente las mismas neuronas. La unidad de medición registra señales medidas que reproducen una actividad neural de las neuronas estimuladas con estímulos idénticos. Con una estimulación eléctrica invasiva, se pueden estimular en particular las mismas neuronas porque los estímulos eléctricos se aplican al mismo punto en el cerebro o la médula espinal del paciente. Los estímulos táctiles, vibratorios, propioceptivos, térmicos y transcutáneos eléctricos estimulan las mismas neuronas cuando se aplican en el mismo punto de la piel del paciente. Los estímulos olfatorios estimulan las mismas neuronas cuando estimulan el sistema olfativo en el mismo punto. Los estímulos visuales que se generan en el mismo punto en el campo visual de los pacientes también estimulan las mismas neuronas. Para estimular las mismas neuronas con estímulos acústicos, los estímulos pueden tener la misma frecuencia o frecuencias.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para examinar una interacción patológica entre diferentes áreas del cerebro, que comprende:
 - 5 una unidad de estimulación (11) que está configurada de modo que administra sucesivamente estímulos idénticos a un paciente, en la que los estímulos estimulan las neuronas del paciente en las áreas del cerebro a ser examinadas;
 - una unidad de medición (12) para registrar señales medidas que reproducen una actividad neural de las neuronas estimuladas en sólo un área del cerebro; y una unidad de control y análisis (10) para controlar la
 - 10 unidad de estimulación y para analizar las señales medidas, en la que la unidad de control y análisis (10) está configurada de modo que ésta controla la unidad de estimulación (11) de modo que ésta administra los estímulos al paciente; y transforma las señales medidas en un plano complejo, examina la distribución de las fases de las señales medidas registradas por la unidad de medición (12) en el plano de números complejos como una respuesta a los estímulos administrados al paciente y determina la probabilidad con la que la distribución de fase difiere de una distribución igual sobre la base de la distribución de las fases de las señales medidas que reproducen la actividad neural de las neuronas estimuladas en sólo un área del cerebro con el fin de determinar si existe una interacción patológica entre las áreas del cerebro.
- 20 2. Un aparato (1) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la unidad de medición (12) comprende electrodos EEG, sensores MEG, sensores EMG, sensores LFP y / o sensores implantables.
3. Un aparato (1) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la unidad de estimulación (11) no es invasiva y está configurada de modo que genera estímulos del grupo consistente en estímulos acústicos, visuales,
 - 25 táctiles, vibratorios, propioceptivos, térmicos, olfativos y eléctricos transcutáneos.
4. Un aparato (1) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la unidad de estimulación (11) comprende uno o más electrodos implantables para administrar estímulos eléctricos.
- 30 5. Un aparato (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad de control y análisis (10) controla la unidad de estimulación (11) de modo que varía los intervalos entre estímulos que se siguen mutuamente.
6. Un aparato (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad de control y
 - 35 análisis (10) está configurada de modo que determina un valor umbral a partir de las señales medidas registradas antes de la administración de un estímulo y compara la probabilidad, determinada a partir de las señales medidas registradas después de la administración de los estímulos, con la que la distribución de fase difiere de una distribución igual, con el valor umbral para determinar si existe una interacción patológica entre las áreas del cerebro.
- 40 7. Un aparato (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad de control y análisis (10) está configurada de modo que usa la prueba de Kuiper para determinar la probabilidad con la que la distribución de fase difiere de una distribución igual.
8. Un aparato (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad de control y
 - 45 análisis (10) está configurada de modo que ésta detecta al menos un punto en el tiempo en el que la probabilidad con la que la distribución de fase difiere de una distribución igual está por encima de un valor umbral predefinido; y / o integra la probabilidad con la que la distribución de fase difiere de una distribución igual durante un período predefinido de tiempo; y / o
 - 50 determina la duración total de los períodos de tiempo en los que la probabilidad con la que la distribución de fase difiere de una distribución igual está por encima de un valor umbral predefinido.

Fig.1

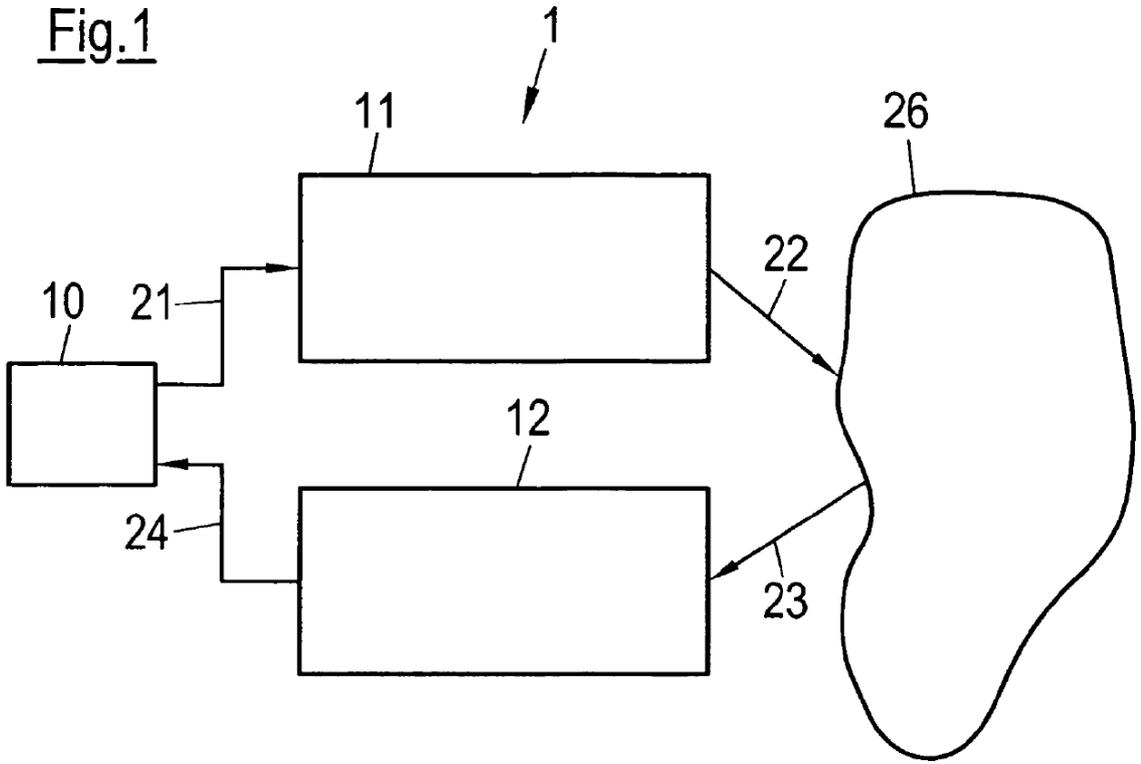


Fig.2

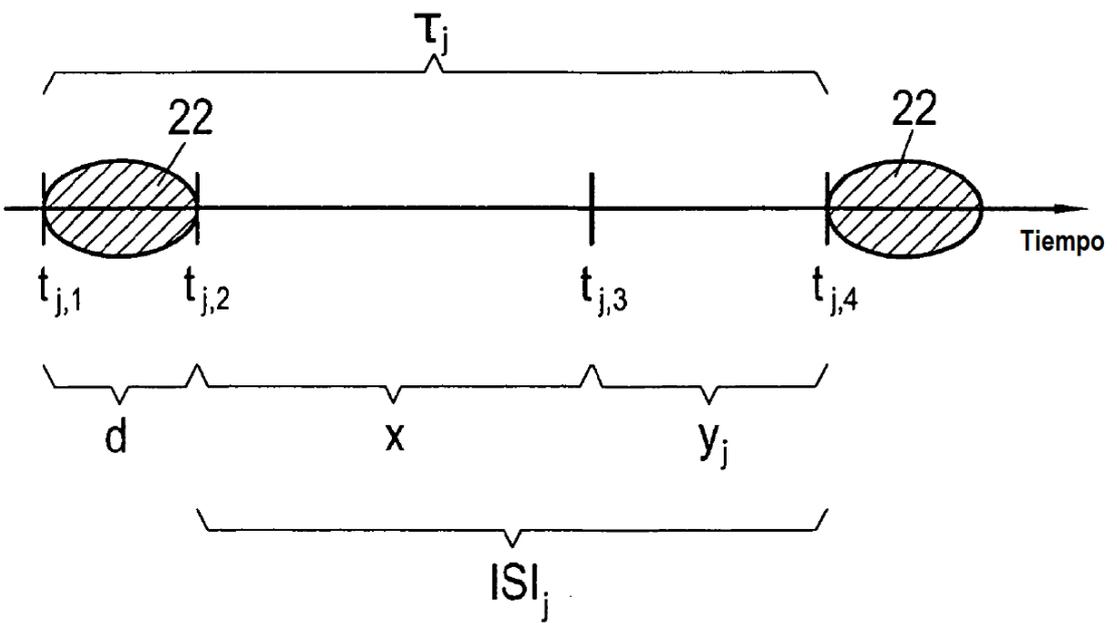


Fig.3A

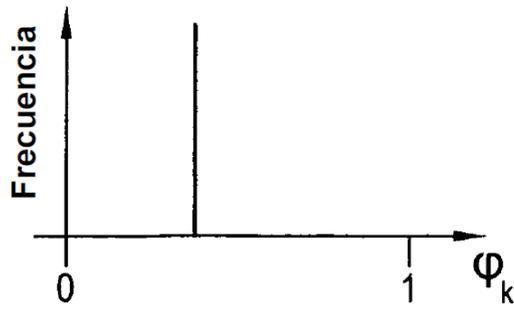


Fig.3B

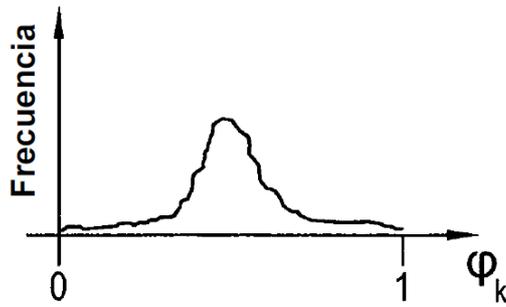


Fig.3C

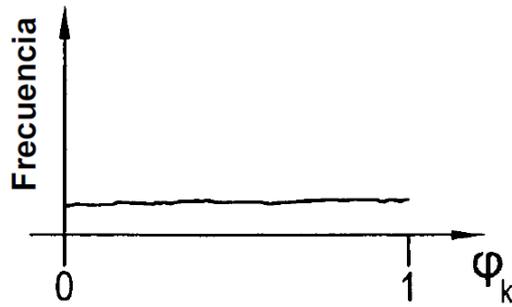


Fig.3D

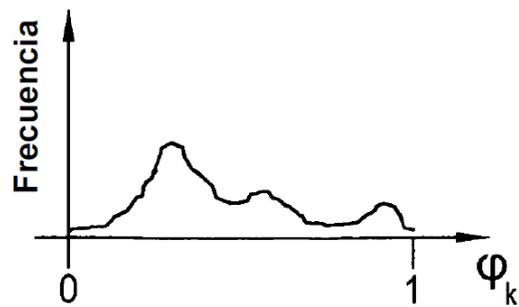


Fig.4

