

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 201**

51 Int. Cl.:

**A61N 1/36** (2006.01)

**A61B 5/00** (2006.01)

**A61N 2/02** (2006.01)

**A61B 5/053** (2006.01)

**A61B 5/11** (2006.01)

**A61N 2/00** (2006.01)

**A61B 5/0476** (2006.01)

**A61B 5/0488** (2006.01)

**A61M 21/00** (2006.01)

**A61M 21/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2016 PCT/EP2016/064472**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2016 WO16207247**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2016 E 16732270 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 3310432**

54 Título: **Dispositivo para la neuroestimulación efectiva no invasiva de dos etapas**

30 Prioridad:

**22.06.2015 DE 102015109986**

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

**31.08.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TASS, PETER ALEXANDER y  
ZEITLER, MAGTELD**

74 Agente/Representante:

**TEMIÑO CENICEROS, Ignacio**

ES 2 781 201 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 efectiva no invasiva de dos etapas

5 La invención hace referencia a un dispositivo para la neuroestimulación efectiva no invasiva de dos etapas mediante secuencias de estímulos variables.

10 En pacientes con enfermedades neurológicas o psiquiátricas, por ejemplo enfermedad de Parkinson, temblor esencial, distonia, trastornos funcionales tras un ictus, migrañas, trastornos obsesivos compulsivos, epilepsia, acúfenos, esquizofrenia, depresión, trastorno fronterizo de la personalidad, así como síndrome del colon irritable, los tejidos neuronales en zonas circunscritas del cerebro están activos con una sincronía patológica. En este caso un gran número de neuronas configura potenciales de acción en sincronía, es decir, las neuronas afectadas se activan con sincronía excesiva. En cambio en personas sanas las neuronas en estas zonas del cerebro se activan de manera cualitativamente diferente, por ejemplo de una manera no correlativa.

15 En la enfermedad de Parkinson la actividad con sincronía patológica en el tálamo y en los núcleos basales modifica la actividad neuronal, por ejemplo en áreas corticales de la corteza cerebral como la corteza motora primaria. A este respecto la actividad patológicamente sincrónica en la zona del tálamo y de los núcleos basales por ejemplo impone su ritmo a las áreas corticales de la corteza cerebral, de modo que finalmente los músculos controlados por estas áreas corticales muestran una actividad patológica, por ejemplo, por ejemplo una vibración rítmica (temblor). En acúfenos crónicamente subjetivos la actividad sincrónica patológica se encuentra en una red de áreas corticales auditivas así como no auditivas.

20 En pacientes con encefalopatías y mielopatías, que se caracterizan por actividad neuronal excesivamente sincronizada, se aplican patrones de estímulo un dispositivo temporales determinados de manera no invasiva, en particular la estimulación CR (de reinicialización coordinada "Coordinated Reset"), para alcanzar un alivio duradera. La estimulación CR no invasiva puede realizarse mediante distintos modos de estimulación:

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

40 Para el tratamiento de acúfenos tonales crónicamente subjetivos o de banda estrecha se aplica la estimulación CR acústica. Para ello se adaptan tonos de terapia a la corriente de acúfenos dominante y se aplican en el sentido de la estimulación CR, para alcanzar una desincronización de la actividad patológicamente sincrónica, de larga duración que perdure claramente hasta la conexión de la estimulación o incluso una desincronización duradera de la misma. La estimulación CR acústica para el tratamiento de los acúfenos provoca una reducción significativa y claramente marcada de la sintomatología (compárese P. A. Tass, I. Adamchic, H.-J. Freund, T. de Stackelberg, C. Hauptmann: Counteracting tinnitus by acoustic coordinated reset neuromodulation. Restorative Neurology and Neuroscience 30, 137-159 (2012)), una reducción significativa de la sincronización neuronal patológica en una red de áreas corticales auditivas y no auditivas (compárese P. A. Tass, I. Adamchic, H.-J. Freund, T. de 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, 2099-2118 (2014)), una reducción significativa de las interacciones patológicas entre diferentes áreas corticales en la misma (compárese 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. neuroimagen 77, 133-147 (2013)) así como en diferentes gamas de frecuencia (compárese 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)).

50 De manera análoga puede tratarse la enfermedad de Parkinson mediante estimulación CR vibrotáctil. Otras indicaciones representan por ejemplo epilepsias, trastornos funcionales tras un ictus, síndromes de dolores crónicos (mediante estimulación CR vibrotáctil y/o térmica), migrañas (por ejemplo mediante estimulación CR visual). Además estas enfermedades pueden tratarse con estimulación magnética transcraneal o estimulación eléctrica directa del cerebro o estimulación cerebral directa mediante ultrasonido.

65 En todas las tres modalidades de estimulación anteriormente mencionadas (i) a (iii) para evitar las desventajas (por diferentes razones en cada caso, que van a exponerse a continuación) debería estimularse con intensidades de estímulos bajas. Sin embargo esto no debería llevar ni a una disminución de la eficacia de la estimulación ni a una prolongación de la duración de estimulación.

(i) Estimulación sensorial: En la estimulación sensorial es importante poder alcanzar en realidad los efectos de estimulación deseados, por ejemplo, una reinicialización de fase de la actividad patológicamente sincronizada oscilatoria en el cerebro o médula espinal, con una intensidad de estímulo lo más baja posible. por ejemplo, en la estimulación acústica CR para el tratamiento de los acúfenos deben tratarse normalmente pacientes con problemas de audición. La estimulación con tonos altos puede perjudicar el oído interno, puede dificultar la comunicación con otros así como ocultar sonidos de aviso, como por ejemplo un claxon de vehículos o timbre de bicicleta, o percibirse por el paciente como claramente desagradable a consecuencia del umbral de intolerabilidad que discurre relativamente cerca del umbral auditivo. La estimulación acústica de pacientes de acúfenos puede ser especialmente problemática con hiperacusia, dado que tales pacientes perciben la estimulación acústica en parte como desagradable o incluso insoportable. Además, en pacientes de acúfenos con dificultades auditivas la estimulación alta puede oírse también por el entorno del paciente y percibirse como molesta. En la estimulación CR visual en particular en pacientes con migraña pueden producirse efectos cegadores desagradables. En la estimulación CR mecánica, por ejemplo vibrotáctil o térmica de pacientes con síndromes de dolores crónicos, por ejemplo con distrofia simpática refleja o neuralgias, ya los ligeros toques o estímulos térmicos pueden percibirse como desagradables o incluso dolorosos. Cuando en tales casos por ejemplo debe tratarse a extremidad contralateral o la mitad de la cara o el cuerpo, el efecto de estímulo a consecuencia de la aplicación en la mitad del cuerpo sana no está marcado intensamente. En conjunto en caso de la estimulación CR sensorial es muy ventajoso, cuando puede estimularse con intensidades de estímulo muy bajas, dado que los estímulos sensoriales, como tonos, oscilaciones de luminosidad de gafas de transmisión etc., pueden interferir en el procesamiento de estímulos fisiológico.

(ii) Estimulación eléctrica o magnética de nervios periféricos: Para poder estimular de manera focal en la medida de lo posible y poder evitar efectos secundarios, que se provocan la estimulación simultánea de estructuras adyacentes, por ejemplo contracciones musculares, algeias etc., es importante emplear intensidades de estímulo lo más bajas posible.

(iii) Estimulación eléctrica o magnética del cerebro o médula espinal: Ambas formas de estimulación no son muy focales. Por ejemplo la estimulación eléctrica directa del cerebro produce incluso en el caso más favorable de la estimulación a través de una pluralidad de pequeños electrodos y en el empleo de modelos de cabeza complejos, además de una estimulación focal intensa provoca una estimulación simultánea de zonas cerebrales de más expandidas, que deberían evitarse o reducirse a toda costa en caso de estimulación crónica. De la misma manera la estimulación por ultrasonido debería limitarse a los campos objetivo reales en el cerebro.

Por tanto, en todos estos casos es necesario poder tratar en caso de intensidades de estímulo lo más bajas posible, para reducir la estimulación simultánea indeseada de áreas no objetivo. No obstante esto lleva con frecuencia a que el tratamiento no sea suficientemente eficaz.

El documento DE 10 2010 016404 A1 desvela un dispositivo con una primera unidad de estimulación no invasiva para la generación de primeros estímulos, que en caso de una administración a un paciente suprimen una actividad patológicamente sincrónica de neuronas en el cerebro y/o médula espinal del paciente, una segunda unidad de estimulación no invasiva para generar segundos estímulos ópticos y/o acústicos y/o táctiles y/o vibratorios y/o térmicos, y una unidad de control para el control de la primera y segunda unidad de estimulación, en donde la generación de los primeros y segundos estímulos se realiza selectivamente en un primer o un segundo modo operativo, y la unidad de control controla la primera y la segunda unidad de estimulación de tal modo que en el primer modo operativo la generación de al menos 60 % de los segundos estímulos está acoplada en el tiempo a la generación de los primeros estímulos y en el segundo modo operativo la generación de al menos 60 % de los segundos estímulos se realiza sin la generación de los primeros estímulos.

La invención se basa en el objetivo de indicar un dispositivo así como un procedimiento para la estimulación de neuronas, con las que a pesar de la intensidad de estímulo reducida y sin duración de estimulación significativamente elevada puedan alcanzarse efectos terapéuticos robustos.

El planteamiento del objetivo en el que se basa la invención se resuelve mediante las características de las reivindicaciones independientes. En las reivindicaciones dependientes están indicadas perfeccionamiento y configuración ventajosas de la invención.

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

Fig. 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;

Fig. 2 una representación esquemática de una transición fraccionada de un primer modo de estimulación a un segundo modo de estimulación;

Fig. 3A una representación esquemática de una estimulación CR con secuencias de estímulos que varían rápidamente;

5 Fig. 3B una representación esquemática de una estimulación CR con secuencias de estímulos que varían lentamente;

10 Fig. 4 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;

Fig. 5 una representación esquemática de un dispositivo para la estimulación acústica de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria;

15 Fig. 6 una representación esquemática de un dispositivo para la estimulación visual de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria;

20 Fig. 7 una representación esquemática de un dispositivo para la estimulación táctil, vibratoria, térmica, estimulación eléctrica transcutánea y/o magnética transcutánea y/o estimulación por ultrasonido de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria; y

Fig. 8 a 11 diagramas con resultados de estimulación para distintas estimulaciones CR.

25 Fig. 1 muestra esquemáticamente un dispositivo 1 para la estimulación de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria. El dispositivo 1 consta de una unidad de control 10 y una unidad de estimulación 11, que a través de una multitud 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 necesitan ser necesariamente disyuntivos, es decir, estar completamente separados unos de otros, sino que también pueden solaparse unos en otros. En la Fig. 1 está representada a modo de ejemplo la estimulación a través de cuatro canales de estimulación 12, 13, 14 y 15. Naturalmente sin embargo también pueden estimularse a través de otro número de canales de estimulación, por ejemplo 2, 3, 5, 6 etc.

30 Durante el 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 mediante la unidad de estimulación 11.

35 La unidad de estimulación 11 genera mediante las señales de control 21 estímulos 22 en los canales de estimulación 12 a 15, que se administran al paciente. Los estímulos 22 pueden ser estímulos sensoriales, por ejemplo acústicos, visuales, táctiles, vibratorios, térmicos, olfativos, gustativos, eléctricos transcutáneos, magnéticos transcutáneos, eléctricos transcraneales y/o magnéticos transcraneales y/o estímulos de ultrasonido. En particular se aplican estímulos 22 táctiles y vibratorios también en común y se denominan también estímulos 22 vibrotáctiles. Los estímulos 22 pueden ser percibidos por el paciente en particular de manera consciente. Los estímulos 22 están diseñados para para suprimir en una administración al paciente a través de los canales de estimulación 12 a 15 la actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica y en particular desincronizar las neuronas con la actividad oscilatoria y patológicamente sincrónica.

40 La unidad de estimulación 11 y en particular también la unidad de control y de análisis 10 son unidades no invasivas, es decir, durante el funcionamiento del dispositivo 1 se encuentra fuera del cuerpo del paciente y no se implantan mediante operación en el cuerpo del paciente.

45 El dispositivo 1 y el dispositivo 2 descrito más adelante, pueden emplearse con relación a la figura 4 pueden utilizarse en particular para el tratamiento de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, por ejemplo enfermedad de Parkinson, temblor esencial, temblor a consecuencia de esclerosis múltiple así como otros temblores patológicos, distonía, epilepsia, depresión, trastornos motores, cerebelopatías, trastornos obsesivos compulsivos, enfermedades de demencia, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Tourette, autismo, trastornos funcionales tras un ictus, espasticidad, acúfenos, trastornos del sueño, esquizofrenia, síndrome del colon irritable, enfermedades relacionadas con las adicciones, trastorno fronterizo de la personalidad, síndrome de déficit de atención, síndrome de hiperactividad y déficit de atención, adicción al juego, neurosis, bulimia nerviosa, anorexia, trastornos del apetito, síndrome de desgaste profesional, fibromialgia, migrañas, cefalea en racimo, dolor de cabeza común, neuralgia, ataxia, trastornos relacionados con tics o hipertonia, así como otras enfermedades, que se caracterizan por una sincronización neuronal patológicamente elevada.

50 Las enfermedades mencionadas anteriormente pueden estar provocadas por una interferencia de la comunicación bioeléctrica de los tejidos neuronales, que están agrupados en circuitos de conmutación 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 configura potenciales de acción en sincronía, es decir, las neuronas afectadas se activan con sincronía excesiva. A esto se añade que la población de neuronas enferma presenta una actividad neuronal oscilatoria, es decir, las neuronas se activan rítmicamente. En el caso de enfermedades neurológicas o psiquiátricas la frecuencia media de la actividad rítmica patológica de los grupos de neuronas afectados se sitúa aproximadamente en el intervalo de 1 a 30 Hz, puede situarse sin embargo también fuera de este intervalo. En cambio, en el caso de personas sanas las neuronas se activan cualitativamente de otra forma, por ejemplo de una manera no correlativa.

En la figura 1 se representa el dispositivo 1 durante una estimulación CR. En el cerebro y/o médula espinal 30 del paciente al menos una población de neuronas 31 presenta una actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica como ya se ha descrito anteriormente. La unidad de estimulación 11 genera estímulos 22 sensoriales, que se registran por el paciente y se transmiten a través del sistema nervioso a la población de neuronas 31 patológicamente activa en el cerebro y/o médula espinal 30. Los estímulos 22 están diseñados de modo que la estimulación con desfase temporal (o desplazamiento de fase) provoca a través de al menos dos canales de estimulación una desincronización de la actividad patológicamente sincrónica de la población de neuronas 31. Una bajada de la tasa de coincidencia de las neuronas provocada por la estimulación puede llevar a una bajada de los pesos sinápticos y por consiguiente a un olvido de la tendencia a la producción de actividad patológicamente sincrónica.

Los estímulos 22 administrados en la estimulación CR provocan en la población de neuronas 30 una reinicialización, un denominado reset, de la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas. Mediante la reinicialización la fase de las neuronas estimuladas independientemente del valor de fase actual se pone a un valor de fase determinado o cerca de este, por ejemplo  $0^\circ$ , en la práctica no es posible ajustar un valor de fase determinado exactamente, sin embargo esto tampoco es necesario para una estimulación CR exitosa). Por consiguiente la fase de la actividad neuronal de la población de neuronas 31 patológica se controla mediante una estimulación encauzada. Dado que la población de neuronas 31 patológica se estimula a través de los canales de estimulación 12 a 15 en puntos diferentes, las fases de la actividad neuronal de las subpoblaciones 32 a 35 representadas en la figura 1 de la población de neuronas 31 patológica pueden reiniciarse en diferentes momentos, al aplicarse los estímulos 22 de los canales de estimulación 12 a 15 desfasados en el tiempo (con desplazamiento de fase). Como resultado por ello la población de neuronas 31 patológica, cuyas neuronas se activaron previamente de manera sincrónica y con las misma frecuencia y fase, se divide en varias subpoblaciones con diferentes fases. Por ejemplo, a través del canal de estimulación 12 se estimula la subpoblación 32, a través del canal de estimulación 13 se estimula la subpoblación 33, a través del canal de estimulación 14 se estimula la subpoblación 34 y a través del canal de estimulación 15 se estimula la subpoblación 35. Dentro de cada una de las subpoblaciones 32 a 35 las neuronas tras la reinicialización de la fase son todavía sincrónicas y se estimulan también todavía con la misma frecuencia patológica, pero cada una de las subpoblaciones 32 a 35 presenta con respecto a su actividad neuronal la fase, que le fue forzada mediante el estímulo 22 generado en el canal de estimulación 12 a 15 respectivo. Esto significa que las actividades neuronales de las subpoblaciones 32 a 35 individuales tras la reinicialización de sus fases tienen además un curso aproximadamente sinusoidal con la misma frecuencia patológica, pero diferentes fases.

Limitado por la interacción patológica entre las neuronas el estado generado mediante la estimulación con al menos dos subpoblaciones es inestable, y toda la población de neuronas 31 se acerca rápidamente a un estado de desincronización completa, en el que las neuronas se excitan sin correlación. El estado deseado, es decir, la desincronización completa, por consiguiente tras la aplicación desplazada en el tiempo (o con desplazamiento de fase) de los estímulos 22 de reinicialización de fase no se presenta inmediatamente, sino que se ajusta por regla general dentro de pocos periodos o incluso en menos de un periodo de la frecuencia patológica.

Una teoría para la explicación del éxito de estimulación se basa en que primero la desincronización deseada en último lugar se hace posible mediante la interacción aumentada patológicamente entre las neuronas. En este sentido se aprovecha un procedimiento de organización propia, que es responsable de la sincronización patológica. El mismo provoca que a una división de una población global 31 en subpoblaciones 32 a 35 con diferentes fases le sigue una desincronización. A diferencia de esto sin interacción aumentada patológicamente no se realizaría ninguna desincronización.

Además mediante la estimulación CR puede alcanzarse una nueva organización de la conectividad de las redes neuronales perturbadas, de modo que pueden provocarse efectos terapéuticos duraderos. La reconstrucción sináptica alcanzada es de gran importancia para el tratamiento eficaz de enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

En la estimulación CR habitualmente los estímulos 22 se aplican en distintos lugares del cerebro y/o médula espinal 30 en diferentes momentos en el marco de una denominada secuencia. En el ejemplo anterior dentro de una secuencia en cada uno de los canales de estimulación 12 a 15 se genera exactamente un estímulo 22, de modo que en cada uno de los diferentes lugares de estimulación se estimula exactamente una vez, es decir, cada una de las subpoblaciones 32 a 35 se estimula una vez dentro de una secuencia exactamente. A través de un amplio intervalo de la intensidad de estímulo la estimulación CR con secuencia de variación lenta es superior a la estimulación CR con secuencia fija o con secuencia que varía rápidamente, por ejemplo de ciclo de estimulación a ciclo de estimulación. En la zona de intensidades de estímulo muy bajas la estimulación CR no lleva a ningún efecto terapéutico duradero,

independientemente de sí y cómo se varía la secuencia.

5 Cuando se aplica la estimulación CR con secuencia de variación rápida en caso de intensidad de estímulo muy baja, se producen bajo estimulación un efecto de desincronización, que sin embargo normalmente tras el final de la estimulación no dura mucho tiempo. En una estimulación CR con secuencia fija o de variación lenta, en caso de una intensidad de estímulo muy baja normalmente no se produce ningún efecto de desincronización, ni durante ni tras la estimulación.

10 La invención toma como base la sorprendente observación siguiente: una época con una estimulación en desincronización con una secuencia de variación rápida en el caso de una intensidad de estímulo baja si bien de por sí no tiene ningún efecto de desincronización de larga duración, sin embargo en combinación con una época con una estimulación en desincronización con secuencia de variación lenta de intensidad de estímulo más alta provoca un efecto de desincronización de larga duración, que al menos es equivalente o incluso in embargo significativamente mejor que el efecto, que se alcanza mediante dos épocas consecutivas con una estimulación en desincronización (con secuencia fija, de variación rápida o de variación lenta) con la intensidad de estímulo más alta.

15 La invención utiliza por consiguiente una estimulación de dos etapas, en la que en la primera etapa se estimula con secuencia de variación rápida en caso de una intensidad de estímulo baja, y en la segunda etapa se estimula con secuencia de variación lenta en caso de una intensidad de estímulo más alta. Para realizar las dos etapas de estimulación la unidad de estimulación 11 puede hacerse funcionar en dos modos de estimulación (o modos de funcionamiento) distintos. Durante al menos 75 % del tiempo de un primer intervalo de tiempo la unidad de control 10 hace funcionar la unidad de estimulación 11 en un primer modo de estimulación. En el primer modo de estimulación la unidad de control 10 controla la unidad de estimulación 11 de tal modo que la unidad de estimulación 11 genera secuencias de estímulos 22 repetitivamente y el orden de los canales de estimulación 12 a 15, en los que los estímulos 22 se generan dentro de una secuencia, durante como máximo 5 secuencias generadas consecutivamente es constante y después varía, en donde la intensidad de los estímulos 22 en el primer modo de estimulación es menor o igual a una intensidad de estímulo predeterminada. Al primer intervalo de tiempo sigue un segundo intervalo de tiempo. En particular el segundo intervalo de tiempo puede unirse directamente al primer intervalo de tiempo, es decir, sin una pausa entre medias. Durante al menos 75 % del tiempo del segundo intervalo de tiempo la unidad de control 10 hace funcionar la unidad de estimulación en el segundo modo de estimulación. En el segundo modo de estimulación la unidad de control 10 controla la unidad de estimulación 11 de tal modo que la unidad de estimulación 11 genera secuencias de estímulos 22 repetitivamente y el orden de los canales de estimulación 12 a 15, en los que los estímulos 22 se generan dentro de una secuencia, durante como máximo 25 secuencias generadas consecutivamente es constante y después varía. La intensidad de los estímulos 22 en el segundo modo de estimulación asciende al menos a 1,3 veces la intensidad de estímulo predeterminada.

20 La forma de estimulación descrita anteriormente es suficientemente robusta, para que sea suficiente para el éxito de estimulación deseado, cuando la unidad de estimulación 11 se hace funcionar durante solo 75 % del tiempo del primer intervalo de tiempo en el primer modo de estimulación y durante solo 75 % del tiempo del segundo intervalo de tiempo en el segundo modo de estimulación. Naturalmente los tiempos de funcionamiento del primer y del segundo modo de estimulación pueden aumentarse también en el intervalo de tiempo respectivo. Por ejemplo la unidad de estimulación 11 durante el primer intervalo de tiempo completo puede hacerse funcionar en el primer modo de estimulación y durante el segundo intervalo de tiempo completo puede hacerse funcionar en el segundo modo de estimulación. Durante los periodos, en los que la unidad de estimulación 11 durante del primer intervalo de tiempo no se hace funcionar en el primer modo de estimulación o durante del segundo intervalo de tiempo no se hace funcionar en el segundo modo de estimulación, no puede realizarse ninguna estimulación o una estimulación, que puede estar realizada en particular de otra manera diferente a la estimulación descrita en esta solicitud.

25 Puede ser ventajoso para el paciente, llevar a cabo el cambio del primer modo de estimulación al segundo modo de estimulación no abruptamente, sino de manera fraccionada, tal como se muestra a modo de ejemplo en la figura 2. Un cambio abrupto de una intensidad de estimulación por debajo del umbral en el primer modo de estimulación a una intensidad de estimulación por encima del umbral en el segundo modo de estimulación puede ser muy desagradable, por ejemplo dolorosa. Para configurar esta transición más agradable, pueden aprovecharse efectos de costumbre, al cambiar en el marco de la transición del primer intervalo de tiempo al segundo intervalo de tiempo varias veces entre ambos modos de estimulación. La dimensión de los efectos secundarios por ejemplo dolores, depende no solo de la intensidad de estimulación, sino también de la duración de la aplicación de estímulos. Mediante la aplicación de épocas cortas en el segundo modo de estimulación la aparición de efectos secundarios puede atenuarse claramente. Pueden producirse incluso efectos de costumbre, de modo que los efectos secundarios en el segundo modo de estimulación aplicado más tarde de forma duradera son menores que sin la transición fraccionada. La duración entre el cambio entre el primer y el segundo modo de estimulación puede variar en el tiempo en el marco de la transición, por ejemplo aumentar, tal como se muestra a modo de ejemplo en la figura 2.

30 Los ejemplos de realización para estimulaciones en el primer y segundo modo de estimulación se muestran en la Fig. 3A y 3B.

Fig. 3A muestra una estimulación CR, en la que en los cuatro canales de estimulación 12 a 15 se generan secuencias

de estímulos 22 que varían rápidamente de manera repetitiva en el primer modo de estimulación. En la Fig. 3A están trazados unos con otros los estímulos 22 generados en los canales de estimulación 12 a 15 contra el tiempo  $t$ . Las secuencias se generan en una trama de tiempo predeterminada, que consta de ciclos consecutivos. Los ciclos individuales están delimitados en la figura 3A están delimitados unos de otros mediante líneas discontinuas. Cada ciclo presenta la longitud  $T_{estim}$ . En cada ciclo, en el que se realiza una estimulación, se genera en los canales de estimulación 12 a 15 en conjunto exactamente una secuencia de estímulos 22 y en cada elemento de estimulación 12 a 15 genera exactamente un estímulo 22, es decir, cada secuencia en el presente ejemplo consta de una sucesión de cuatro estímulos 22 desfasados en el tiempo, que se generan en particular en diferentes canales de estimulación 12 a 15 en cada caso, pudiendo referirse el desfase de tiempo en particular a los momentos iniciales de los estímulos 22. Al comienzo de cada ciclo en el presente ejemplo se varía el orden de los canales de estimulación 12 a 15, en los que los estímulos 22 dentro de la secuencia respectiva se generan. Un relleno distinto de las barras mostradas en la figura 3A, que simbolizan los estímulos 22, indica una variación del orden. Por ejemplo los estímulos 22 en los canales de estimulación 12 a 15 en el primer ciclo mostrado en la figura 3A se generan en el orden 15-12-14-13. En el segundo ciclo el orden reza 15-13-14-12 y en el tercer ciclo el orden reza 12-15-14-13.

Como se ha descrito anteriormente está previsto que las secuencias durante como máximo 5 secuencias generadas se mantengan iguales consecutivamente y después varíen. Además la variación de las secuencias puede realizarse con un ritmo constante, es decir, una variación siempre tiene lugar por ejemplo según  $i_{modo\_1}$  ciclos, en donde  $i_{modo\_1}$  es un número entero de 1 a 5. Como alternativa el número de los ciclos, según el cual se varía la secuencia, puede determinarse de acuerdo con reglas estocásticas o determinísticas o una mezcla de estocásticas-determinísticas.

De acuerdo con una configuración en la estimulación CR mostrada en la Fig. 3A solo se varía el orden de los canales de estimulación 12 a 15, en los que los estímulos 22 dentro de la secuencia respectiva se generan. Todos los demás parámetros de estimulación pueden permanecer constantes durante la estimulación CR.

La variación de las secuencias puede tener lugar por ejemplo de manera estocástica o determinística o de manera mixta estocástica-determinística.

Puede estar previsto que la estimulación CR se realice en el primer modo de estimulación continuamente, es decir, en ciclos consecutivos se generan siempre secuencias de estímulos 22. Sin embargo, como alternativa pueden realizarse también pausas durante la estimulación CR, en particular durante ciclos enteros. Así durante  $n_{modo\_1}$  ciclos consecutivos pueden generarse estímulos 22 y durante los  $m_{modo\_1}$  ciclos no pueden generarse estímulos 22, que están diseñados para desincronizar la actividad neuronal patológica sincrónica y oscilatoria, en donde  $n_{modo\_1}$  y  $m_{modo\_1}$  son números enteros no negativos. El patrón de  $n_{modo\_1}$  ciclos con estimulación y  $m_{modo\_1}$  ciclos sin estimulación puede continuarse periódicamente. Para la forma de estimulación mostrada en la Fig. 3A se cumple  $n_{modo\_1} = 3$  y  $m_{modo\_1} = 2$ .

Es concebible que otros estímulos, que no están diseñados para para suprimir la actividad neuronal patológica sincrónica y oscilatoria, se apliquen durante las pausas de estimulación en particular con la unidad de estimulación 11. Como alternativa la unidad de estimulación 11 durante las pausas de estimulación no genera ningún tipo de estímulos.

Siempre que esté previsto, variar las secuencias según un número predeterminado  $i_{modo\_1}$  de secuencias ( $i_{modo\_1} \leq 5$ ), de acuerdo con un diseño los ciclos sin estimulación no se cuentan, es decir, en este diseño tiene lugar una variación del orden de los canales de estimulación 12 a 15, en los que los estímulos 22 dentro de la secuencia respectiva se generan, solo cuando se aplicó realmente en  $i_{modo\_1}$  ciclos en cada caso una secuencia de estímulos 22.

Cada uno de los cuatro canales de estimulación 12 a 15 estimula una de las subpoblaciones 32 a 34 representadas en la Fig. 1 de la población de neuronas 31 patológica. Durante los 5 ciclos como máximo, en los que las secuencias son constantes, en cada uno de los canales de estimulación 12 a 15 el estímulo 22 se aplica periódicamente con el periodo  $T_{estim}$ . Los estímulos 22 provocan una reinicialización de fase de la actividad neuronal de la subpoblación estimulada en cada caso. Además el retardo en el tiempo entre estímulos 22 consecutivos directamente en el tiempo dentro de una secuencia, generados en diferentes canales de estimulación asciende a  $T_{estim}/4$ , dado que en el ejemplo de realización presente se utilizan cuatro canales de estimulación 12 a 15 para la estimulación CR. Para el caso general de  $P$  canales de estimulación empleados para la estimulación el retardo temporal entre estímulos 22 consecutivos directamente en el tiempo dentro de una secuencia, generados por diferentes elementos de estimulación ascendería a  $T_{estim}/P$  de este valor en por ejemplo puede desviarse también por ejemplo hasta  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$  o  $\pm 20\%$ . El retardo temporal  $T_{estim}/P$  puede referirse a los momentos iniciales de los estímulos 22. Los estímulos 22 generados en diferentes canales de estimulación pueden ser idénticos excepto en diferentes momentos de inicio.

El periodo  $T_{estim}$ , que indica por un lado la duración de un ciclo y por otro el periodo, con el que se repiten secuencias constantes así como los estímulos 22 generados en un canal de estimulación 12 a 15 respectivo, puede situarse cerca en el caso de un periodo promedio de la oscilación patológica de la población de neuronas 31 con la actividad neuronal oscilatoria y patológicamente sincrónica o desviarse hasta  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$  o  $\pm 20\%$  del periodo promedio. Normalmente, la frecuencia  $f_{estim} = 1/T_{estim}$  se encuentra en el intervalo de 1 a 30 Hz. El periodo de la oscilación patológica de la población de neuronas 31 que va a estimularse puede medirse, por ejemplo mediante EEG. Pero también es posible emplear para el periodo de la oscilación patológica valores tomados de la bibliografía o de la experiencia, que se

refieren a la enfermedad respectiva, que va a tratarse.

Los estímulos 22 de reinicialización de fase pueden ser por ejemplo estímulos individuales o también estímulos compuestos. Por ejemplo cada estímulo 22 puede constar de un tren de impulsos con 2 a 100, en particular 2 a 10 impulsos individuales. Dentro de un tren de impulsos los impulsos individuales se repiten sin interrupción con una frecuencia en la zona de 50 a 500 Hz, en particular en el intervalo de 100 a 150 Hz. Los impulsos de un tren de impulsos pueden ser idénticos. En función del tipo de estimulación puede tratarse de un tren de impulsos acústico, visual, táctil, vibratorio (en particular vibrotáctil), térmico, olfativo, gustativo, eléctrico transcutáneo, magnético transcutáneo, eléctrico transcraneal y/o magnético transcraneal y/o un tren de impulsos de ultrasonido.

La intensidad de los estímulos 22, es decir, la amplitud de los estímulos 22, es en el primer modo de estimulación menor o igual a una intensidad de estímulo predeterminada. La intensidad de estímulo predeterminada puede en particular estar por debajo del umbral en el sentido de que los estímulos 22 solo durante la estimulación tienen efectos de desincronización, que sin embargo perduran hasta el final de la estimulación, es decir, tras el final de la estimulación con los estímulos 22, cuya intensidad de estímulo no supera la intensidad de estímulo predeterminada, desaparece el efecto de desincronización.

Fundamentalmente puede ser posible, estimular mediante la unidad de estimulación 11 a través de un número discrecional L de canales de estimulación ( $L \geq 2$ ), aunque en caso de una estimulación no necesitan generarse de manera forzada estímulos 22 en todos los L canales de estimulación, pueden generarse por ejemplo también en solo una selección de P de los L canales de estimulación los estímulos 22 ( $2 \leq P \leq L$ ). En los P elementos de estimulación se producen P! posibles secuencias diferentes, en donde en cada una de estas secuencias en cada uno de los P canales de estimulación exactamente se genera un estímulo 22. Es concebible recurrir a todas las secuencias P! posibles para la estimulación o seleccionar también de la cantidad de las posibles P! secuencias una cantidad inferior para la estimulación. Esta cantidad inferior puede variar también en el tiempo de acuerdo con reglas estocásticas o determinísticas o una mezcla de reglas estocásticas u determinísticas. La sucesión de las secuencias puede ser aleatoria o establecerse antes del comienzo o también durante la estimulación.

Mediante la estimulación en el primer modo de estimulación la población de neuronas 31 se lleva a un estado, en el que es claramente más receptivo para la estimulación siguiente en el segundo modo de estimulación con secuencia de variación lenta e intensidad de estímulo más alta.

La estimulación en el segundo modo de estimulación excepto en el número de los ciclos, según los cuales se varía la secuencia, y la intensidad de estímulo puede presentar las mismas configuraciones, como la estimulación explicada anteriormente en relación con la Fig. 3A en el primer modo de estimulación. A continuación se explican las diferencias de la estimulación en el segundo modo de estimulación con respecto a la estimulación en el primer modo de estimulación mediante la Fig. 3B.

La Fig. 3B muestra una estimulación CR, en la que en los cuatro canales de estimulación 12 a 15 se generan secuencias de estímulos 22 que varían lentamente de manera repetitiva en el segundo modo de estimulación. El orden de los canales de estimulación 12 a 15, en los que dentro de una secuencia se generan los estímulos 22, se mantiene constante durante al menos 25 secuencias generadas consecutivamente y solo varía después. Es concebible además aumentar la repetición de las mismas secuencias y mantener constante el orden, en el que se generan los estímulos 22 en los canales de estimulación 12 hasta 15 por cada ciclo, en el segundo modo de estimulación durante por ejemplo al menos 30 o al menos 35 secuencias generadas consecutivamente. Cabe indicar también en este punto que en la Fig. 3B por motivos de claridad, las secuencias ya se han variado después de menos de 25 secuencias. Sin embargo esto ha de entenderse únicamente como una representación simplificada de una variación de secuencias lenta en comparación con la Fig. 3A.

La variación de las secuencias puede realizarse en el segundo modo de estimulación con un ritmo constante, es decir, una variación siempre tiene lugar por ejemplo tras  $i_{\text{modo}_2}$  ciclos, en donde se cumple  $i_{\text{modo}_2} \geq 25$ . Como alternativa el número de los ciclos, según el cual se varía la secuencia, puede determinarse de acuerdo con reglas estocásticas o determinísticas o una mezcla de estocásticas-determinísticas.

Como en la estimulación en el primer modo de estimulación también en la estimulación en el segundo modo de estimulación puede generarse solo el orden de los canales de estimulación, en los que por cada secuencia se generan los estímulos 22. Todos los demás parámetros de estimulación pueden permanecer constantes durante la estimulación.

La variación de las secuencias puede tener lugar por ejemplo de manera estocástica o determinística o de manera mixta estocástica-determinística.

La estimulación CR puede realizarse continuamente en el segundo modo de estimulación, es decir, en ciclos consecutivos se generan siempre secuencias de estímulos 22. Sin embargo, como alternativa pueden realizarse también pausas durante la estimulación CR, en particular durante ciclos enteros. Así durante  $n_{\text{modo}_2}$  ciclos consecutivos pueden generarse estímulos 22 y durante los  $m_{\text{modo}_2}$  ciclos no pueden generarse ningún estímulo 22,

que están diseñados para desincronizar la actividad neuronal patológica sincrónica y oscilatoria, en donde  $n_{\text{modo}_2}$  y  $m_{\text{modo}_2}$  son números enteros no negativos. El patrón de  $n_{\text{modo}_2}$  ciclos con estimulación y  $m_{\text{modo}_2}$  ciclos sin estimulación puede continuarse periódicamente. Para la forma de estimulación mostrada a modo de ejemplo en la Fig. 3B  $n_{\text{modo}_2} = 3$  y  $m_{\text{modo}_2} = 2$ . Los valores para  $n_{\text{modo}_2}$  y  $m_{\text{modo}_2}$  del segundo modo de estimulación pueden, aunque no necesitan ser idénticos a los valores para  $n_{\text{modo}_1}$  o  $m_{\text{modo}_1}$  del primer modo de estimulación.

Es concebible que otros estímulos, que no están diseñados para para suprimir la actividad neuronal patológica sincrónica y oscilatoria, se apliquen durante las pausas de estimulación en particular con la unidad de estimulación 11. Como alternativa la unidad de estimulación 11 durante las pausas de estimulación no genera ningún tipo de estímulos.

Siempre que esté previsto, variar las secuencias según un número predeterminado  $i_{\text{Modus}_2}$  de secuencias ( $i_{\text{Modus}_2} \geq 25$ ), de acuerdo con un diseño los ciclos sin estimulación no se cuentan, es decir, en este diseño tiene lugar una variación del orden de los canales de estimulación 12 a 15, en los que se generan los estímulos 22, solo cuando hasta que no se haya aplicado realmente en  $i_{\text{modo}_2}$  ciclos en cada caso una secuencia de estímulos 22.

La intensidad de los estímulos 22, es decir, la amplitud de los estímulos 22, en el segundo modo de estimulación asciende al menos a 1,3 veces de la intensidad de estímulo predeterminada. La intensidad de los estímulos 22 puede ser tan grande en particular que se alcance un efecto marcado y terapéutico y duradero y/o de desincronización, si se aplicaran los estímulos 22 durante toda la duración de estimulación, es decir, durante el primer y el segundo periodo. De acuerdo con una configuración el límite inferior para la intensidad de estímulo en el segundo modo de estimulación es mayor de 1,3 veces la intensidad de estímulo predeterminada y asciende a 1,5-o 1,7 veces de la intensidad de estímulo predeterminada.

En la estimulación de dos etapas descrita en este caso la intensidad de estímulo se dosifica sin pérdida o limitación de la eficacia. Durante la primera etapa, es decir, en el primer modo de estimulación, es suficiente una intensidad de estímulo por debajo del umbral, por lo que pueden reducirse efectos indeseados. Mediante la estimulación en el primer modo de estimulación la población de neuronas 31 se lleva a un estado, en el que es claramente más sensible para la estimulación llevada a cabo en la segunda etapa en el segundo modo de estimulación. La estimulación de dos etapas hace posible por consiguiente un efecto de estimulación mejorado con efectos secundarios reducidos al mismo tiempo y otros efectos indeseados.

El principio de acción básico de la estimulación de dos etapas, concretamente el refuerzo del efecto de desincronización de la estimulación con secuencia de variación lenta mediante estimulación conectada aguas arriba con secuencia de variación rápida, se cumple no solo en caso de intensidad de estímulo por debajo del umbral de la estimulación con secuencia de variación rápida. Más bien, el efecto de la estimulación de dos etapas en una primera etapa por encima del umbral es al menos por tendencia mejor que todas las demás variantes de la estimulación CR de la misma intensidad y duración. Para el caso de la primera etapa con intensidad de estímulo por encima del umbral se omite la ventaja especial de que mediante el empleo de la estimulación por debajo del umbral pueden evitarse o al menos reducirse efectos secundarios y otros efectos no deseados.

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

Fig. 4 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 Fig. 1 y contiene al igual que el dispositivo 1 una unidad de control 10 y una unidad de estimulación 11 no invasiva, que presentan las mismas funciones y propiedades que las unidades de control y de estimulación 10, 11 anteriormente descritas del dispositivo 1.

Además el dispositivo 2 comprende una unidad de medición 16. El efecto de estimulación conseguido mediante los estímulos 22 se vigila con ayuda de la unidad de medición 16. La unidad de medición 16 recibe una o varias señales de medición 23 medidas en el paciente, las transforma dado el caso en señales eléctricas 24 y las alimenta a la unidad de control 10. En particular mediante la unidad de medición 16 la actividad neuronal puede medirse en el campo objetivo estimulado o un campo conectado con el campo objetivo, estando correlacionada de manera suficientemente estrecha la actividad neuronal de este campo con la actividad neuronal del campo objetivo. Mediante la unidad de medición 16 puede medirse también una actividad no neuronal, por ejemplo actividad muscular o la activación del sistema nervioso autónomo, siempre y cuando estos estén correlacionados de manera suficientemente estrecha con la actividad neuronal del campo objetivo.

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

Como sensores pueden utilizarse sensores no invasivos, por ejemplo electrodos de electroencefalografía (EEG) o

- electromiografía (EM) utilizados de manera crónica o intermitente o sensores de magnetoencefalografía (MEG). La actividad neuronal puede determinarse también mediante detección de patrones de movimiento característicos como temblor, aquinesia o ataques epilépticos con ayuda de un acelerómetro o giroscopio o indirectamente mediante medición de la activación del sistema nervioso autónomo mediante medición del nivel de conductancia de la piel.
- 5 Pueden aplicarse también valores de estado de salud, que se introducen por el paciente en aparatos portátiles, por ejemplo teléfonos inteligentes, para el control del éxito de estimulación. Tales valores de estado de salud pueden averiguarse también mediante cuestionarios breves.
- 10 Como alternativa, pero menos preferida, los sensores pueden estar implantados en el cuerpo del paciente. Como sensores invasivos pueden servir por ejemplo electrodos epicorticales, electrodos profundos de cerebro para la medición de por ejemplo potenciales de campo locales, electrodos de cerebro subdurales o epidurales, electrodos EEG subcutáneos y electrodos de médula espinal subdurales o epidurales.
- 15 La unidad de control 10 procesa las señales 24, por ejemplo las señales 24 pueden amplificarse y/o filtrarse, y analiza las señales 24 procesadas. La unidad de control 10 mediante las señales de medición 23 recibidas como reacción a la aplicación de los estímulos 22 comprueba el éxito de estimulación.
- 20 Tan pronto como en particular mediante las señales de medición 23 registradas por la unidad de medición 16 se haya constatado una desincronización marcada o una mejoría clínica aguda o una mejora marcada del estado del paciente, en particular con ayuda de la unidad de control 10, puede conmutarse del primer modo de estimulación al segundo modo de estimulación. En particular puede estar prevista una unidad de entrada acoplada con la unidad de control 10, que puede manejarse por el paciente y/o por el médico responsable del tratamiento, y con la que puede conmutarse del primer modo de estimulación al segundo modo de estimulación.
- 25 El éxito de estimulación puede comprobarse en particular mediante una comparación de valor umbral. En función de las señales que se consulten para determinar el éxito de estimulación, se producen diferentes comparaciones de valor umbral. Si por ejemplo la sincronización neuronal patológica se mide a través de los sensores de la unidad de medición 16, por ejemplo electrodos de electroencefalografía o electrodos profundos (como señal LFP), de acuerdo con la experiencia es suficiente la bajada de la sincronización en un valor predeterminado, por ejemplo en al menos 20 %, en comparación a la situación sin estimulación, para constatar un éxito de estimulación suficiente y cambiar del primer modo de estimulación al segundo. Sin embargo pueden seleccionarse valores mayores, por ejemplo 50 % y más, para estimular durante más tiempo en el primer modo de estimulación y por consiguiente con intensidad de estímulo más reducida.
- 30
- 35 La mejoría clínica se determina mediante variaciones típicas, conocidas por el experto en la materia de marcadores clínicos o cuestionarios. Para ello por ejemplo se aplican los valores conocidos por la bibliografía Delta S para un cambio mínimo clínicamente relevante (minimal clinically relevant change) o también valores mayores, por ejemplo 2 x Delta S.
- 40 Adicionalmente a la regulación descrita anteriormente, que determina la conmutación del primer al segundo modo de estimulación, puede estar prevista una regulación adicional, que reacciona a una escala de tiempo más lenta. Cuando ha aparecido un éxito de terapia a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado, por ejemplo 1 hora, la estimulación se desconecta. El éxito de terapia se mide a este respecto tal como se describió anteriormente, en donde los valores umbral pueden ajustarse por el usuario previamente para un éxito de terapia suficiente, por ejemplo una bajada de la sincronización inicial en un 80 %. Cuando estos valores umbral se superan de nuevo durante una duración predefinida, por ejemplo 60 s, y/o el paciente comunique un estado de salud que ya no se ha mejorado lo suficiente, la estimulación de dos etapas se inicia de nuevo como se describió anteriormente.
- 45
- 50 Con ayuda de la unidad de medición 16 del dispositivo 2 pueden estimarse valores para las longitudes del primer intervalo de tiempo y del segundo intervalo de tiempo para un paciente respectivo, que se necesitan, para alcanzar el éxito de estimulación deseado. A continuación estas informaciones pueden emplearse para una aplicación con el dispositivo 1, que no dispone de ninguna unidad de medición. Fundamentalmente las longitudes del primer y del segundo intervalo de tiempo pueden estar en el intervalo de minutos u horas.
- 55 Además con ayuda de la unidad de medición 16 de acuerdo con una configuración puede determinarse la intensidad de estímulo predeterminada, desde la que resulta el límite superior o inferior para las intensidades de estímulo en el primer y segundo modo de estimulación. También esta información puede utilizarse a continuación en caso de una aplicación con el dispositivo 1. Para determinar la intensidad de estímulo predeterminada la unidad de estimulación 11 por ejemplo se hace funcionar en el primer modo de estimulación y la intensidad de los estímulos 22 se aumenta partiendo de cero hasta que aparezca un efecto agudo, es decir, una reducción de la sincronización de la población de neuronas estimulada 31, que sin embargo desaparece de nuevo tras finalizar la estimulación. Desde la intensidad de estímulo obtenida de este modo puede derivarse la intensidad de estímulo predeterminada, al seleccionarse la intensidad de estímulo predeterminada por ejemplo desde un intervalo, cuyo límite inferior representa la intensidad de estímulo, en la que comienza una reducción de la sincronización de la población de neuronas estimulada, y su límite superior es por ejemplo 1,1 veces la intensidad de estímulo anterior.
- 60
- 65

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 separadas unas de otras en su construcción. Los dispositivos 1 y 2 pueden entenderse por tanto también como sistemas. Para la realización de sus tareas la unidad de control 10 puede contener un procesador, por ejemplo un microcontrolador. Los procedimientos de estimulación descritos en la presente memoria pueden estar depositados como código de software en una memoria asociada a la unidad de control 10.

Fig. 5 muestra esquemáticamente un dispositivo 40 para la estimulación acústica no acústica de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria de acuerdo con una forma de realización de la invención. Los estímulos acústicos, en particular estímulos CR acústicos, se administran al paciente a través de audífonos o auriculares 41 o altavoces diseñados de otro modo, siendo un audífono un altavoz colocado en el canal auditivo. Las señales de control empleadas para ello se generan mediante una unidad de control 42. Los electrodos EEG 43 fijados no invasivos, que están conectados a través de un cable 44, sirven para la estimulación de bucle cerrado. El cálculo correspondiente se lleva a cabo en un componente 45 pequeño, que contiene preferentemente un amplificador de medición y está conectado a través de cables 46, 47 con los electrodos EEG 43 o el audífono o auricular 41, y/o en la unidad de control 42 real que aloja la batería o el acumulador. La unidad de control 42 y la pieza constructiva 45 están conectadas por telemetría entre sí en la forma de realización representada en la Fig. 5; en este caso la pieza constructiva 45 (o un elemento constructivo conectado con él a través de cables) contiene asimismo una batería o un acumulador. Como alternativa la unidad de control 42 y la pieza constructiva 45 pueden estar conectadas entre sí a través de cables, de modo que la pieza constructiva 45 se alimenta a través del suministro de corriente mediante la unidad de control 42.

Siempre y cuando los estímulos 22 descritos en la presente memoria sean estímulos 22 acústicos, la intensidad de estímulo se da mediante la intensidad sonora de los estímulos 22.

La Fig. 6 muestra esquemáticamente un dispositivo 50 para la estimulación de neuronas visual no invasiva con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria de acuerdo con una forma de realización de la invención. En esta configuración un paciente lleva puesto unas gafas de estimulación 51, que están sujetas por ejemplo mediante ganchos 52 en la cabeza del paciente. Una pieza constructiva 53 contiene una unidad de cálculo y de telemetría. Esta última sirve para la conexión con la unidad de control 54 real que aloja la batería o el acumulador. La pieza constructiva 53 y la unidad de control 54 están conectadas entre sí por telemetría; en este caso la pieza constructiva 53 (o un elemento constructivo conectado con él a través de cables) contiene asimismo una batería o un acumulador. Como alternativa la pieza constructiva 53 y la unidad de control 54 pueden estar conectadas entre sí a través de cables. Los electrodos EEG 55 fijados no invasivos sirven para la estimulación de bucle cerrado. Los electrodos EEG 55 están conectados a través de cables 56, 57 con la pieza constructiva 53.

Los estímulos visuales generados por las gafas de estimulación 51 puede servir de base para una variación de luminosidad o de claridad (o variación de la intensidad de luz), por ejemplo pueden aplicarse como impulsos o como secuencias de impulsos con intensidad de luz o luminosidad variada. Los estímulos visuales pueden administrarse como modulación de intensidad de luminosidad de estímulos visuales naturales, por ejemplo mediante unas gafas de transmisión homogéneas o segmentadas, en las que puede regularse la transmisión dependiendo de la tensión, como estímulo visual modulado, que aparece adicionalmente a un estímulo visual natural, por ejemplo mediante unas gafas de luz parcialmente transparentes, o como estímulo de luminosidad visual artificial, por ejemplo mediante unas gafas de luz parcialmente opacas. Las gafas de estimulación 51 están divididas preferentemente en diferentes segmentos, cuya intensidad de luminosidad o transmisión o luminosidad pueden controlarse por separado, para poder estimular distintos lugares de la retina independientemente unos de otros.

La Fig. 7 muestra esquemáticamente un dispositivo 60 para la estimulación táctil no invasiva, vibratoria, térmica, estimulación eléctrica transcutánea y/o magnética transcutánea y/o estimulación por ultrasonido de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica 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 (sensor de aceleración) 63 para el registro de señales de medición. La unidad de estimulación 61 y el acelerómetro 63 pueden estar conectadas por telemetría o a través de cables con la unidad de control 62.

La unidad de estimulación 61 comprende una multitud de elementos de estimulación para generar estímulos táctiles, vibratorios, térmicos, eléctricos transcutáneos y/o magnéticos transcutáneos y/o estímulos de ultrasonido. Los elementos de estimulación pueden estar diseñados de tal modo 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 multitud de elementos de estimulación permite estimular de manera coordinada en el tiempo y en el espacio diferentes zonas receptoras de la piel a través de los elementos de estimulación individuales.

Los elementos de estimulación para generar estímulos táctiles y/o vibratorios son por ejemplo actores de vibración, que con una frecuencia en el intervalo de 1 a 300 Hz y en particular 1 a 60 Hz y preferentemente 100 a 300 Hz se insertan a presión en la piel del paciente y generan por ello los estímulos deseados. En el caso de los actores de vibración la intensidad de estímulo viene dada por la amplitud de los actores de vibración. Los elementos de

estimulación para generar estímulos térmicos pueden ser, por ejemplo, láser o elementos diseñados de otra forma para la generación de calor, en particular radiación de calor. La intensidad de estímulo viene dada en este caso por la temperatura generada con los estímulos térmicos.

- 5 Para genera estímulos eléctricos transcutáneos se fijan normalmente electrodos a la piel del paciente. Los estímulos magnéticos transcutáneos pueden generarse mediante elementos de estimulación correspondientes para la generación de estímulos magnéticos, en particular bobinas por las que se conduce corriente. Los estímulos por ultrasonido se generan mediante elementos de estimulación para generar ondas de ultrasonido. En las modalidades de estimulación anteriores la intensidad de estímulo viene dada por la intensidad de corriente de los estímulos eléctricos transcutáneos, la intensidad de campo magnético generada por los estímulos magnéticos en el lugar de estimulación o la amplitud de las ondas de ultrasonido.

15 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, estímulos transcutáneos y/o magnéticos transcutáneos y/o estímulos por ultrasonido pueden registrarse mediante receptores colocados por debajo de la piel y transmitirse al sistema nervioso. Entre estos receptores están por ejemplo células de Merkel, corpúsculos de Ruffini, corpúsculos de Meissner y receptores de folículos pilosos 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 mediante receptores colocados en la piel, los músculos, el tejido subcutáneo y/o los tendones del paciente. Como receptores para los estímulos vibratorios caben mencionar a modo de ejemplo los corpúsculos de Vater-Pacini, que transmiten sensaciones de vibración y aceleraciones. Los estímulos térmicos se registran por los termorreceptores de la piel. Estos son receptores térmicos (también llamados receptores de calor, sensores térmicos o sensores de calor) y sensores de frío (también llamados receptores de frío).

25 En la piel de las personas los sensores de frío están situados más superficialmente, los receptores de calor más profundamente. Los estímulos eléctricos transcutáneos y magnéticos transcutáneos, así como los estímulos de ultrasonido actúan de manera no específica en solo un grupo de receptores situados en o por debajo de la piel y además pueden estimular también directamente fibras nerviosas.

30 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.

35 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.

40 En función de la clasificación somatotópica de las vías de conducciones nerviosas y zonas cerebrales correspondientes además mediante estímulos táctiles, vibratorios, térmicos, eléctricos transcraneales y/o magnéticos transcraneales y/o de ultrasonido. que se aplican en diferentes lugares de la piel, se estimulan neuronas diferentes. En estas formas de estimulación los elementos de estimulación pueden instalarse por ejemplo en el pie, pantorrilla y muslo o también en la mano, el antebrazo y brazo del paciente, para poder estimular por ello determinadas neuronas.

45 En la estimulación gustativa se estimulan diferentes zonas de la lengua con las calidades de sabor correspondientes - dulce, ácido, salado, amargo y umami (en japoneses para sabor picante, condimentado, de tipo caldo). Pero también es posible estimular la lengua eléctricamente. En este caso se estimula principalmente la mucosa, que en el homúnculo (representación de la superficie de la persona en la corteza sensitivomotora) activa una representación considerablemente grande, es decir, un área asociada considerablemente grande. En función de la clasificación somatotópica de las vías de conducciones nerviosas y zonas cerebrales correspondientes además mediante estímulos gustativos, que se aplican en diferentes lugares de la lengua, se estimulan neuronas diferentes.

55 Muy en general y no solo con respecto a los ejemplos de realización descritos en este caso, se cumple lo siguiente. En la estimulación acústica cada canal de estimulación está asociado a una gama de frecuencia diferente respectiva, desde la cual se seleccionan los tonos, que se aplican como estímulos acústicos en el canal de estimulación respectiva. 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 de ultrasonido se determinan mediante los lugares 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.

65 Los canales de estimulación de los estímulos gustativos se determinan mediante los lugares de la lengua, que se estimulan con las calidades de sabores correspondientes o estímulos eléctricos. En el caso de una estimulación

olfativa se emplean estímulos olfativos disyuntivos de manera suficientemente psicossomática, mediante los cuales se fijan canales de estimulación. Los estímulos olfativos disyuntivos de manera suficientemente psicossomática podrían estar por ejemplo personalizados, es decir, adaptados al paciente individual.

5 En la estimulación eléctrica transcraneal y magnética transcraneal se fijan electrodos o generadores de campo magnético, en particular bobinas por las que se conduce corriente, al cuerpo, en particular a 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, indicando la intensidad de estas corrientes o campos magnéticos la intensidad de estímulo. En función de sitio de colocación de los electrodos o generadores de campo magnético pueden  
10 estimularse campos objetivo diferentes en el cerebro y/o médula espinal. Los canales de estimulación se determinan por consiguiente mediante los lugares en el cuerpo del paciente, en los que están instalados los electrodos o generadores de campo magnético.

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

20 Tal como se describió anteriormente los estímulos 22 en la estimulación CR provocan una reinicialización, un denominado reset, de la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas. Con ayuda de las señales de medición 23 registradas por la unidad de medición 16 puede comprobarse la reinicialización de fase de los estímulos 22 individuales. Una investigación de este tipo puede llevarse a cabo antes de la neuroestimulación de dos etapas terapéutica real.

25 Para ello se mide a través de un sensor de la unidad de medición 16 una señal que representa suficientemente la actividad de la subpoblación estimulada a través del canal de estimulación de orden j. Esta señal se recibe o directamente de la subpoblación a través de una medición no invasiva, por ejemplo a través de electrodos EEG- o MEG, o una medición invasiva, por ejemplo a través de electrodos implantados, como superficies-EEG o como potencial de campo local a través de electrodos profundos. La señal puede determinarse también indirectamente a  
30 través de la medición de una magnitud correlacionada 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 acoplada estrechamente con esta subpoblación o señales de electromiografía, de acelerómetro o giroscopio correspondientes.

35 Dado que las señales neuronales incluyen normalmente actividad rítmica en bandas de frecuencia diferentes, es ventajoso en estos casos por ejemplo determinar mediante filtro de paso banda o análisis de onícula o descomposición empírica en modos n la señal  $x_j(t)$ , que representa la actividad oscilatoria patológica de la subpoblación estimulada por el canal de estimulación de orden j.

40 Un proceso solo algo complejo para comprobar una reinicialización de fase, consiste en determinar la respuesta de estímulos promediada. Para ello a los tiempos  $\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_l$  se aplica un estímulo con parámetros de estímulo idénticos. Las distancias entre los estímulos individuales  $\tau_{k+1} - \tau_k$  deberían ser lo suficientemente grandes y sometidos a aleatoriedad, es decir no ser constantes para evitar fenómenos transitorios (compárese P. A. Tass: Transmission of stimulus-locked responses in two coupled phase oscillators. Phys. Rev. E 69, 051909-1-24 (2004)). Normalmente las distancias  $\tau_{k+1} - \tau_k$  se sitúan en el intervalo de al menos diez veces más, mejor cien veces más del periodo medio de  
45 la oscilación patológica. La respuesta de estímulo promediada a través de todos los estímulos de prueba l se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación:

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

50 Siempre y cuando las distancias  $\tau_{k+1} - \tau_k$  entre los estímulos individuales sean lo suficientemente grandes, en la zona pre-estímulo, es decir, en la zona antes de la aplicación de un intervalo respectivo, no se obtiene ninguna respuesta de estímulos promediada (compárese P. A. Tass: Transmission of stimulus-locked responses in two coupled phase oscillators. Phys. Rev. E 69, 051909-1-24 (2004)). Una reinicialización de fase puede constatarse cuando puede detectarse una respuesta de estímulo promediada, es decir, cuando en la zona post-estímulo, es decir, en el intervalo para  $t > 0$ , representando  $t = 0$  el momento inicial del estímulo respectivo, se encuentra una respuesta de estímulo  
55 diferente a cero. Esto puede determinarse mediante inspección visual. Esto puede realizarse también mediante el dispositivo 2, en particular por la unidad de control 10, al observarse la distribución pre-estímulo de  $\bar{X}_j(t)$  o  $|\bar{X}_j(t)|$  y determinarse un valor umbral característico, por ejemplo el percentil 99 de la distribución pre-estímulo de  $|\bar{X}_j(t)|$  o sencillamente su máximo. Si ahora por ejemplo la cantidad de la respuesta post-estímulo principalmente o durante  
60 una duración mínima predeterminada, por ejemplo 20 ms, supera este valor umbral característico, se presenta una respuesta promediada diferente a cero. En este caso puede presentarse una reinicialización de fase. Es decir, la intensidad de estímulo debería aumentarse hasta que la respuesta post-estímulo se diferencie de una línea de cero. Además del procedimiento sencillo presentando en este caso, pero acreditado en la práctica puede recurrirse también a otras pruebas de estadística conocidas por el experto en la materia para el análisis de señales.

Una variante más exacta, pero más compleja para el examen sobre si los estímulos provocan una reinicialización de fase, la ofrece el análisis de fase. Para ello se determina la fase  $\psi_j(t)$  de  $x_j(t)$ . Esto se realiza mediante transformación de Hilbert a partir de la señal determinada mediante filtro de paso banda o descomposición empírica en modos, que  
 5 representa la actividad oscilatoria patológica. La descomposición empírica en modos permite en comparación con el filtro de paso banda una determinación independiente de los parámetros de modos psicológicamente relevantes en diferentes gamas de frecuencia (compárese 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 empírica en modos con la transformación de Hilbert siguiente se  
 10 denomina transformación de Hilbert-Huang (compárese 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 análisis de ondícula.

Una reinicialización de fase se presenta, si la fase  $\psi_j(t)$  mediante un estímulo ((con comienzo de estímulo en  $t = 0$ ) después de un tiempo determinado se establece en un valor de preferencia. Es decir,  $\{\psi_j(\tau_k + t)\}_{k=1, \dots, l}$ , la distribución obtenida de las  $l$  respuestas de estímulo de los valores de la fase  $\psi_j(t)$  tiene en el tiempo  $t$  (con respecto al comienzo de ráfaga en  $t = 0$ ) un valor de acumulación. El experto en la materia conoce diferentes métodos, con los cuales puede comprobar que una distribución tiene un valor de acumulación (es decir un pico). Un procedimiento común es la determinación del índice de reinicialización de fase  $\rho(t)$  mediante promedio circular:  
 15  
 20

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

Una reinicialización de fase se presenta, cuando  $\rho(t)$  por ejemplo supera el máximo o el percentil 99 de la distribución pre-estímulo de  $\rho(t)$  (en un momento o dentro de una ventana de tiempo pequeña de por ejemplo 20 ms de ancho).  
 25

En la práctica se ha acreditado como suficiente el análisis con las respuestas promediadas  $\bar{x}_{j(t)}$ .

En las Fig. 8 a 11 se ilustran los efectos que pueden alcanzarse con la invención descrita en la presente memoria mediante resultados de estimulación. La simulación toma como base una red de 200 neuronas, presentando todas las neuronas entre sí un acoplamiento de corto alcance de excitación intensa y un acoplamiento de largo alcance débil inhibitorio. Los niveles de acoplamiento sináptico en la red pueden variar de acuerdo con reglas STDP (*Spike Timing-Dependent Plasticity* plasticidad de corta duración). Una red muy acoplada al inicio produce actividad neuronal con sincronía alta.  
 30

Para las simulaciones mostradas en las Fig. 8 y 9 la estimulación CR respectiva se inició en  $t = 0$  s y terminó en  $t = 64$  s. La actividad de la red se examina hasta  $t = 128$  s, es decir, a 64 s después del final de la estimulación. Durante la estimulación CR se estimuló continuamente, es decir, sin ciclos, en los que se realizaron pausas.  
 35

En las Fig. 8 y 9 las ilustraciones muestran en la fila superior en cada caso, cuándo cada neurona individual se estimula durante distintos intervalos de tiempo: antes, durante y después de la aplicación de la estimulación CR. La columna izquierda muestra la actividad neuronal durante los últimos 80 ms antes del comienzo de la estimulación CR. La columna central muestra la actividad neuronal durante los últimos 80 ms de la estimulación CR, y la columna derecha hace referencia a los últimos 80 ms al final del periodo de tiempo sin estimulación subsiguiente que dura 64 s. Las ilustraciones de la fila superior son diagramas de tramas (*raster plot*) de la actividad neuronal, es decir, las descargas eléctricas de las neuronas individuales están marcadas como puntos. Las ilustraciones en la fila inferior muestran en cada caso, cuántas neuronas se estimulan al mismo tiempo dentro de 1 ms durante los periodos respectivos.  
 40  
 45

Para la estimulación mostrada en la Fig. 8 se empleó una estimulación CR con secuencia de variación rápida (RVS por sus siglas en inglés) e intensidad de estímulo por debajo del umbral. Como intensidad de estímulo se ha seleccionado  $K = 0,10$ . Para la estimulación mostrada en la Fig. 9 se empleó una estimulación CR con secuencia de variación lenta e intensidad de estímulo (SVS, por sus siglas en inglés) por encima del umbral, en donde la intensidad de estímulo ascendía a  $K = 0,15$  y cada secuencia se repitió 100 veces, antes de que se aplicara una nueva secuencia. La red se encontraba antes de la aplicación de las estimulaciones CR en las Fig. 8 y 9 en el mismo estado inicial.  
 50

Como muestra la columna central de la Fig. 8, la estimulación CR de variación rápida con baja intensidad de estímulo es suficiente para un efecto agudo, en el que el grado de estimulación se reduce durante la estimulación CR y tras finalizar la estimulación CR aumenta de nuevo significativamente. No obstante, también la aplicación única mostrada en la Fig. 9 de una estimulación CR de variación lenta con intensidad de estímulo más alta no lleva a una desincronización a largo plazo.  
 55

Para la estimulación mostrada en la Fig. 10 se combinaron entre sí las estimulaciones CR de las Fig. 8 y 9. In Fig. 10  
 60

la primera columna muestra desde la izquierda la actividad neuronal durante los últimos 80 ms antes del comienzo de la estimulación CR. La segunda columna muestra la actividad neuronal durante los últimos 80 ms de la estimulación CR con secuencia que varía rápidamente e intensidad de estímulo por debajo del umbral. La tercera columna muestra la actividad neuronal durante los últimos 80 ms de la estimulación CR con secuencia de variación lenta e intensidad de estímulo por encima del umbral. La cuarta columna hace referencia a los últimos 80 ms al final del periodo de tiempo sin estimulación subsiguiente que dura 64 s. Se emplean los mismos parámetros de estimulación como en las Fig. 8 y 9.

Sorprendentemente se ha demostrado que mediante las estimulaciones CR aplicadas sucesivamente -con secuencia de variación rápida y con secuencia de variación lenta se alcanza un éxito de estimulación, que dura todavía también después de 64 s tras el final de la estimulación CR.

Dado que las condiciones iniciales de la red y los órdenes de las secuencias consecutivas influyen en la desincronización, las simulaciones se repitieron para otras diez combinaciones de condiciones iniciales de la red y órdenes de secuencia. En la Fig. 11 se muestran las distribuciones  $C_{av}$  de los valores promedios resultantes de la intensidad sináptica y las distribuciones S de la sincronización tras finalizar la estimulación CR en caso de una duración de estimulación de 64 s (dos columnas izquierdas) o 128 s (tres columnas derechas) como diagramas de caja para cinco combinaciones diferentes de métodos CR e intensidades de estímulo K. La duración total de la estimulación CR se denomina  $T_{CR-on}$ . Los valores medianos de las distribuciones  $C_{av}$  y S resultantes se representan mediante las líneas horizontales en las cajas (box). La caja corresponde a la zona, en la que están situados el 50 % promediado de los datos, las antenas ("whiskers") corresponden a 25 % inferior o superior de los datos. Los círculos abiertos designan datos anómalos y están definidos como valores, que se encuentran en al menos 1,5 veces la longitud de la caja por debajo o por encima de la caja. Una estrella indica que la estimulación de dos etapas (columna central) con una estimulación CR inicial con secuencia de variación rápida e intensidad de estímulo por debajo del umbral y una estimulación CR subsiguiente a esta con secuencia de variación lenta e intensidad de estímulo por encima del umbral es en cuanto a la estadística significativamente más exitosa que la estimulación de una etapa con una duración de 64 s o 128 s (prueba de Mann-Whitney-U unilateral,  $p < 0,05$ ).

**REIVINDICACIONES**

1. Dispositivo (1; 2) para la estimulación de neuronas (31), que comprende
  - 5 - una unidad de estimulación (11) no invasiva para la generación de estímulos (22) en una pluralidad de canales de estimulación (12-15), en donde la unidad de estimulación (11) está diseñada de tal modo 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 en sitios diferentes en cada caso, y
  - 10 - una unidad de control (10), que hace funcionar la unidad de estimulación (11) durante un primer intervalo de tiempo y un segundo intervalo de tiempo que sigue al primer intervalo de tiempo en diferentes modos de estimulación, donde
    - la unidad de control (10) controla la unidad de estimulación (11) durante al menos 75 % de la duración del primer intervalo de tiempo en un primer modo de estimulación de tal modo que la unidad de estimulación (11) genera repetitivamente secuencias de estímulos (22) y el orden de los canales de estimulación (12-15), en los que los estímulos (22) se generan dentro de una secuencia, durante como máximo 5 secuencias generadas consecutivamente es constante y después varía,
    - 15 - la unidad de control (10) controla la unidad de estimulación (11) durante al menos 75 % de la duración del segundo intervalo de tiempo en un segundo modo de estimulación de tal modo que la unidad de estimulación (11) genera repetitivamente secuencias de estímulos (22) y el orden de los canales de estimulación (12-15), en los que los estímulos (22) se generan dentro de una secuencia, durante como máximo 25 secuencias generadas consecutivamente es constante y después varía, y
    - 20 - en donde la intensidad de los estímulos (22) en el primer modo de estimulación es menor o igual a una intensidad de estímulo predeterminada y la intensidad de los estímulos (22) en el segundo modo de estimulación al menos asciende a 1,3 veces la intensidad de estímulo predeterminada.
- 25 2. Dispositivo (1; 2) según la reivindicación 1, en donde las secuencias en el primer y/o segundo modo de estimulación se generan en una trama de tiempo, que consta de ciclos consecutivos, y al menos en algunos de los ciclos se genera en cada caso una secuencia de estímulos (22).
- 30 3. Dispositivo (1; 2) según la reivindicación 2, en donde dentro de un ciclo respectivo o se genera exactamente una secuencia de estímulos (22) o ningún estímulo.
4. Dispositivo (1; 2) según la reivindicación 2 o 3, en donde durante n ciclos consecutivos se generan estímulos (22) y durante los m ciclos consecutivos no se genera ningún estímulo y este patrón se continúa periódicamente, en donde
  - 35 n y m son números enteros no negativos.
5. Dispositivo (1; 2) según una de las reivindicaciones anteriores, en donde el patrón, según el cual en el primer modo de estimulación el orden de los canales de estimulación (12-15), en los que los estímulos (22) se generan dentro de una secuencia, durante como máximo 5 secuencias generadas consecutivamente es constante y después el orden
  - 40 varía, se repite varias veces.
6. Dispositivo (1; 2) según una de las reivindicaciones anteriores, en donde el patrón, según el cual en el segundo modo de estimulación el orden de los canales de estimulación (12-15), en los que los estímulos (22) se generan dentro de una secuencia, durante como mínimo 25 secuencias generadas consecutivamente es constante y después varía,
  - 45 se repite varias veces.
7. Dispositivo (1; 2) según una de las reivindicaciones anteriores, en donde la unidad de estimulación (11) dentro de una secuencia respectiva en cada canal de estimulación (11-15) genera exactamente un estímulo (22).
- 50 8. Dispositivo (1; 2) según la reivindicación 7, en donde exactamente un estímulo (22) exactamente es un tren de impulsos.
9. Dispositivo (2) según una de las reivindicaciones anteriores, que comprende una unidad de medición (16) para recibir señales de medición (23), - que expresan una actividad neuronal de la población de neuronas (31) estimulada con los estímulos (22).
  - 55
10. Dispositivo (2) según la reivindicación 9, en donde la unidad de control (10) está diseñada de tal modo que conmuta del primer modo de estimulación al segundo modo de estimulación, cuando la unidad de control (10) mediante las señales de medición (23) constata que un grado de estimulación de la población de neuronas (31) estimulada se reduce mediante la aplicación de los estímulos (22) en el primer modo de estimulación en al menos un valor umbral predeterminado.
  - 60
11. Dispositivo (1; 2) según una de las reivindicaciones anteriores, en donde 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 de ultrasonido.
  - 65

12. Producto de programa informático que comprende partes de programa, que, cuando se cargan en un ordenador, están diseñados para la realización de un procedimiento implementado en ordenador, en el que

- 5 - 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, donde
- 10 - la unidad de estimulación (11)-funciona durante un primer intervalo de tiempo y un segundo intervalo de tiempo que sigue al primer intervalo de tiempo en diferentes modos de estimulación,
  - la unidad de estimulación (11) durante al menos 75 % de la duración del primer intervalo de tiempo en un primer modo de estimulación se hace funcionar de tal modo que la unidad de estimulación (11) genera repetitivamente secuencias de estímulos (22) y el orden de los canales de estimulación (12-15), en los que los estímulos (22) se generan dentro de una secuencia, durante como máximo 5 secuencias generadas consecutivamente es constante y después varía,
  - 15 - la unidad de estimulación (11) durante al menos 75 % de la duración del segundo intervalo de tiempo en un segundo modo de estimulación se hace funcionar de tal modo que la unidad de estimulación (11) genera repetitivamente secuencias de estímulos (22) y el orden de los canales de estimulación (12-15), en los que los estímulos (22) se generan dentro de una secuencia, durante como máximo 25 secuencias generadas consecutivamente es constante y después varía, y
  - 20 - en donde la intensidad de los estímulos (22) en el primer modo de estimulación es menor o igual a una intensidad de estímulo predeterminada y la intensidad de los estímulos (22) en el segundo modo de estimulación al menos asciende a 1,3 veces la intensidad de estímulo predeterminada.

Fig.1

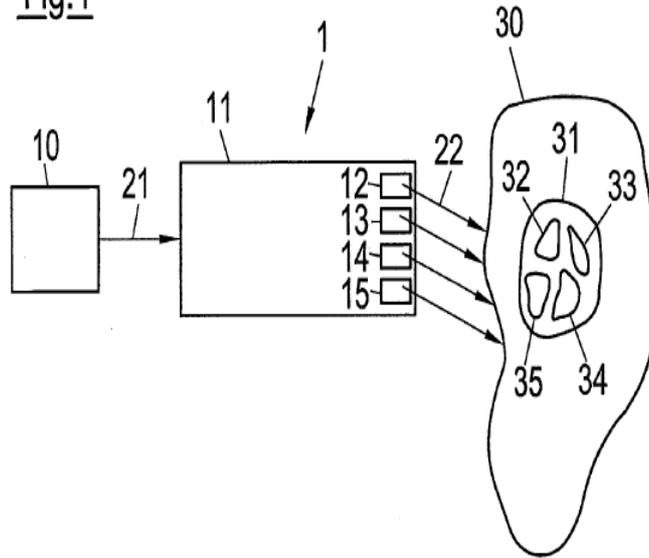


Fig.2

**Modo de estimulación**

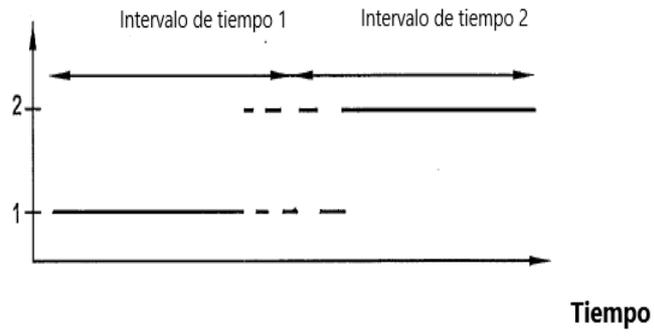


Fig.3A

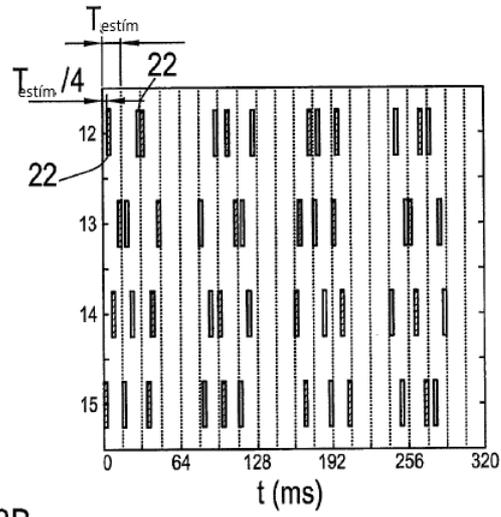
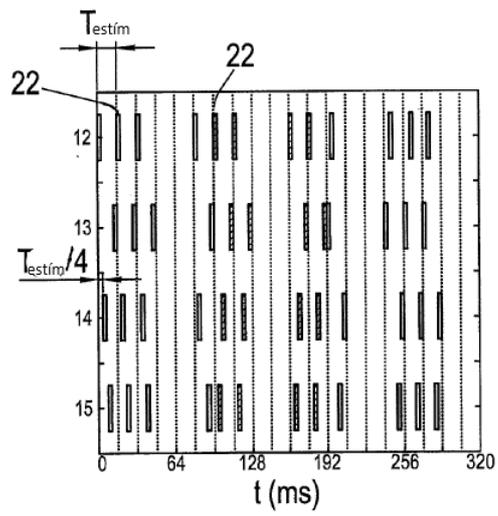


Fig.3B



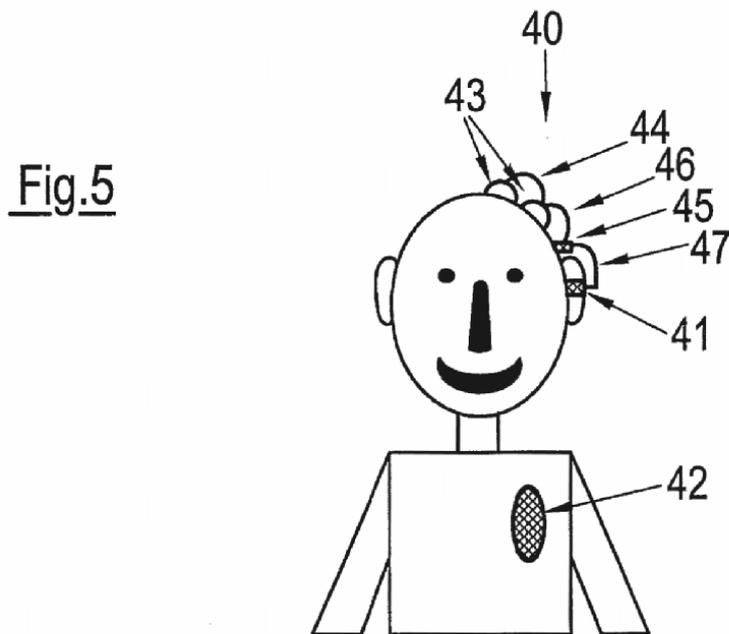
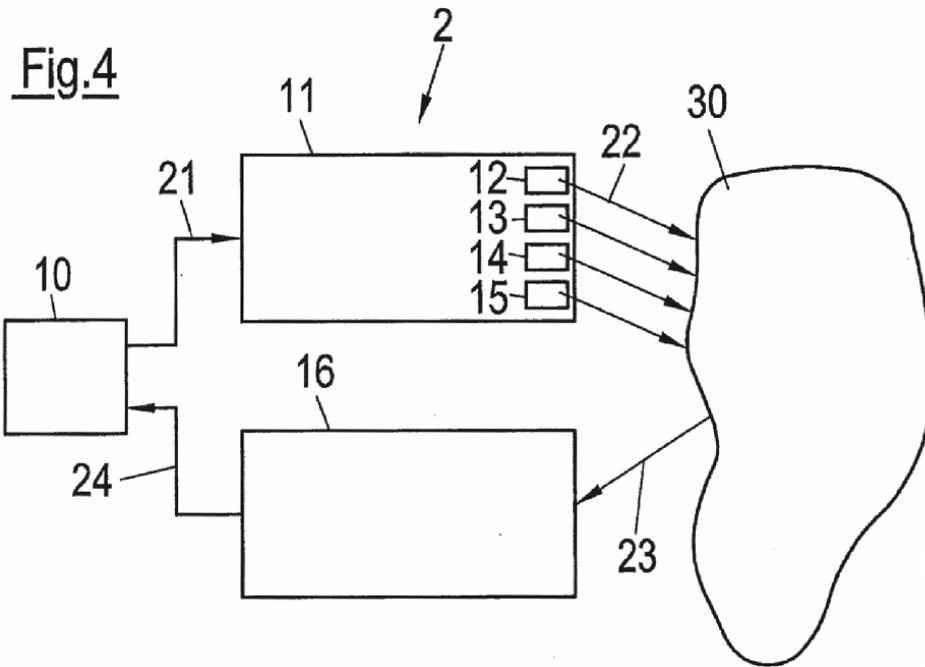


Fig.6

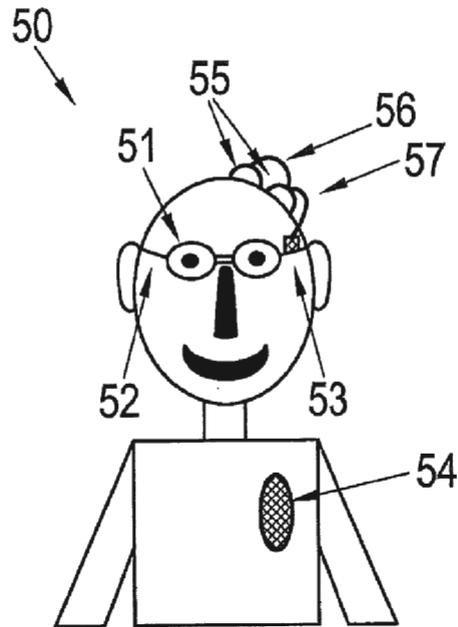


Fig.7

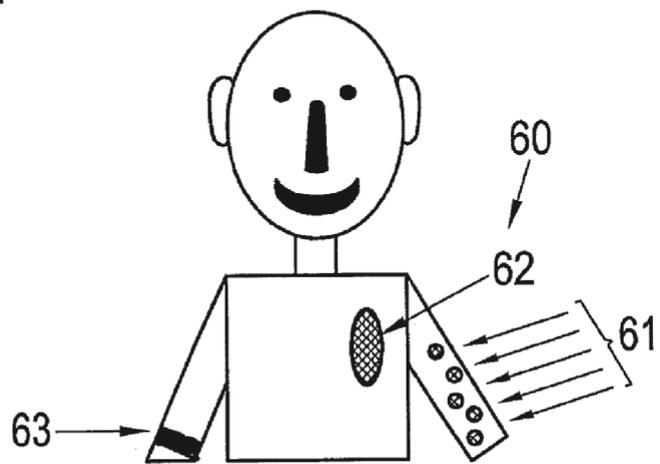


Fig.8

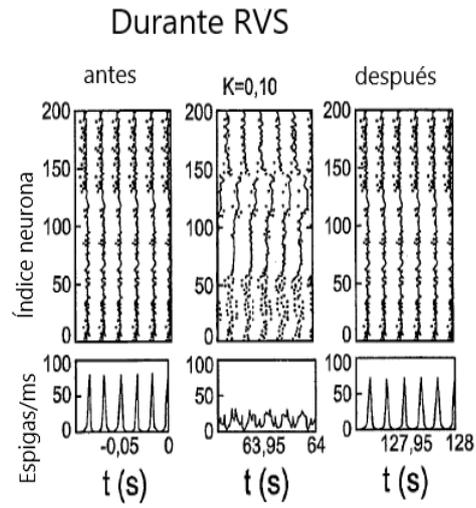


Fig.9

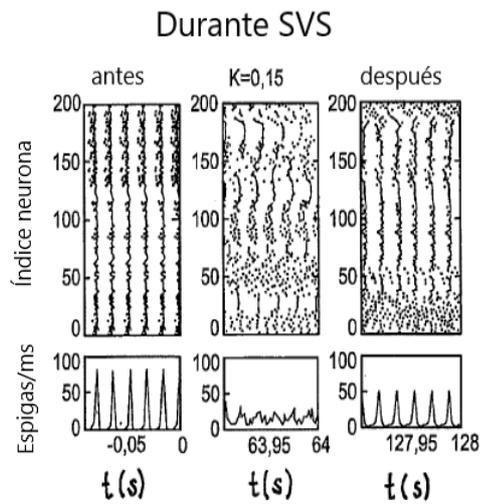


Fig.10

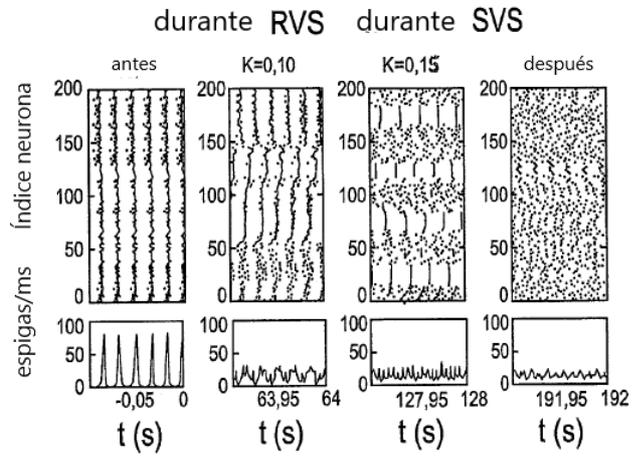


Fig.11

