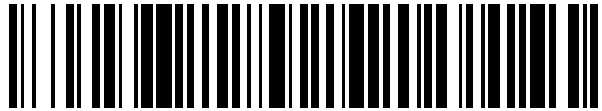


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 002**

51 Int. Cl.:

**A61N 1/36** (2006.01)

**A61N 5/06** (2006.01)

**A61B 5/00** (2006.01)

**A61N 5/067** (2006.01)

**A61B 5/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2017 PCT/EP2017/055915**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.09.2017 WO17157890**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2017 E 17710870 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2020 EP 3429682**

54 Título: **Dispositivo para la neuro-estimulación eficaz, invasiva y modulada en amplitud**

30 Prioridad:

**16.03.2016 DE 102016104913**

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

**21.09.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TASS, PETER ALEXANDER y  
POPOVYCH, OLEKSANDR**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 784 002 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 neuro-estimulación eficaz, invasiva y modulada en amplitud

La invención se refiere a un dispositivo y a un procedimiento para una neuroestimulación eficaz, invasiva y modulada en amplitud.

5 En pacientes con trastornos neurológicos o psiquiátricos, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, el temblor esencial, distonía o trastornos obsesivo-compulsivos, las asociaciones de células nerviosas en áreas circunscritas del cerebro como, por ejemplo, del tálamo y los ganglios basales, son patológicas; por ejemplo, son activas de modo exageradamente sincrónico. En este caso, una gran cantidad de neuronas forman potenciales de acción de modo sincrónico, es decir, las neuronas involucradas disparan de modo excesivamente sincrónico. En las personas sanas, por el contrario, las neuronas en estas áreas del cerebro disparan de forma cualitativamente diferente, por ejemplo, de manera no correlacionada.

10 En la enfermedad de Parkinson, la actividad patológicamente sincrónica cambia la actividad neuronal en otras áreas del cerebro, por ejemplo, en áreas de la corteza cerebral como la corteza motora primaria. En tal caso, la actividad patológicamente sincrónica impone su ritmo en el área del tálamo y los ganglios basales, por ejemplo, en las áreas de la corteza cerebral de modo que los músculos controlados por estas áreas finalmente desarrollan una actividad patológica como un temblor rítmico (tembleque), por ejemplo.

15 La estimulación cerebral profunda se usa para tratar a los pacientes de Parkinson que no pueden ser tratados adecuadamente con medicamentos. En este caso se implantan electrodos de profundidad en áreas especiales del cerebro, por ejemplo, en el núcleo subtalámico. Para aliviar los síntomas, la estimulación eléctrica se realiza a través de los electrodos profundos. Con la estimulación estándar de alta frecuencia para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, se realiza la llamada estimulación permanente de alta frecuencia a frecuencias superiores a 100 Hz. Este tipo de tratamiento no tiene efectos terapéuticos duraderos (cf. P. Temperli, J. Ghika, J.-G. Vilemure, P. Burkhard, J. Bogousslavsky y F. Vingerhoets: How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? Neurology 60, 78 (2003)). Pueden provocarse efectos terapéuticos duraderos (además de eso, con una estimulación significativamente menor (por ejemplo, corriente de estimulación) – mediante la estimulación de "coordinated reset" (estimulación CR) (cf. P. A. Tass, L. Qin, C. Hauptmann, S. Doveros, E. Bezard, T. Boraud, W. G. Meissner: Coordinated reset neuromodulation has sustained after-effects in parkinsonian monkeys. Annals of Neurology 72, 816-820 (2012); I. Adamchic, C. Hauptmann, U. B. Barnikol, N. Pawelczyk, O.V. Popovych, T. Barnikol, A. Silchenko, J. Volkmann, G. Deuschl, W. Meissner, M. Maarouf, V. Sturm, H.-J. Freund, P.A. Tass: Coordinated Reset Has Lasting Aftereffects in Patients with Parkinson's Disease. Movement Disorders 29, 1679 (2014)).

20 En otras enfermedades, como la epilepsia que no puede tratarse adecuadamente con medicamentos, también se implantan otros electrodos, como los electrodos epicorticales o epidurales, además de los electrodos profundos. Para otras enfermedades, por ejemplo, síndromes de dolor crónico, es común estimular la médula espinal no solo mediante electrodos profundos en el cerebro, sino también mediante electrodos epidurales, por ejemplo. A diferencia de la estimulación CR, la mayoría de los otros tipos de estimulación no tienen efectos terapéuticos duraderos.

25 Los efectos terapéuticos también se pueden lograr mediante la estimulación directa del tejido cerebral o de la médula espinal con luz, por ejemplo, por medio de conductores de luz implantados. Aquí también se pueden aplicar diferentes patrones de estimulación espacio-temporal como, por ejemplo, la estimulación CR.

30 El efecto de la estimulación CR puede reducirse significativamente o incluso impedirse mediante una elección desfavorable de los parámetros de estimulación, principalmente la frecuencia de estimulación CR y la intensidad de estimulación en términos de la amplitud de los estímulos individuales y/o la duración de los estímulos individuales. Los parámetros seleccionados de forma incorrecta o subóptima pueden debilitar el éxito de la estimulación o incluso impedirlo por completo. Por lo tanto, es importante calibrar los parámetros de estimulación. Dado que los parámetros del tejido estimulado están sujetos a fluctuaciones en el tiempo, es necesaria una calibración que se realice a intervalos de tiempo suficientes. Dado que tales fluctuaciones pueden ocurrir de manera impredecible, la calibración debe realizarse con relativa frecuencia en un modo de "circuito abierto" ("open loop") y/o deben derivarse señales de retroalimentación en un modo de "circuito cerrado" ("closed loop"), que son capaces de indicar la necesidad de recalibrar, por ejemplo, en el sentido de exceder una sincronización neuronal tolerable.

35 Por esta razón, se han desarrollado procedimientos de estimulación que se manejan con significativamente menos parámetros de estimulación que la estimulación CR, por ejemplo, estimulación de retroalimentación lineal con retardo de tiempo (cf. M. G. Rosenblum, A. S. Pikovsky: Controlling synchronization in an ensemble of globally coupled oscillators. Physical Review Letters 92, 114102 (2004)) o la estimulación de retroalimentación con retardo en el tiempo, no lineal (cf. O. V. Popovych, C. Hauptmann, P. A. Tass: Effective Desynchronization by Nonlinear Delayed Feedback. Physical Review Letters 94, 164102 (2005)), respectivamente mediante uno o varios contactos de estimulación. La estimulación de retroalimentación con retardo de tiempo no lineal convencional es claramente mejor a la estimulación de retroalimentación con retardo de tiempo lineal convencional en que la primera puede lograrse una desincronización en amplios rangos del retardo de tiempo, mientras que en la última solo se puede lograr una desincronización en

rangos estrechos del retardo de tiempo; fuera de estas áreas estrechas, este procedimiento de estimulación conduce a una sincronización o estabiliza el estado sincrónico.

5 Tanto la estimulación de retroalimentación con retardo de tiempo lineal convencional, como la estimulación de retroalimentación con retardo de tiempo no lineal convencional están severamente limitadas en su efectividad, ya que, con las fuerzas de estimulación terapéuticamente eficaces, la entrada de carga por oscilación media generalmente excede de modo significativo los límites superiores permitidos para evitar el daño tisular (cf. S. B. Brummer, M. Turner, M.: Electrical stimulation of the nervous system: the principle of safe charge injection with noble metal electrodes. Bioelectrochem. Bioenerg. 2, 13 (1975); S. B. Brummer, L. S. Robblee, F. T. Hambrecht: Criteria for selecting electrodes for electrical stimulation: theoretical and practical considerations. Ann. N. Y. Acad. Sci. 405. 159 (1983); D. Harnack, C. Winter, W. Meissner, T. Reum, A. Kupsch, R. Morgenstern: The effects of electrode material, charge density and stimulation duration on the safety of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats. J. Neurosci. Methods 138, 207 (2004)). Esto se debe al hecho de que la estimulación de retroalimentación lineal con retardo de tiempo usa la señal medida de la población de neuronas que se desincronizará o una señal oscilatoria suficientemente estrecha acoplada con esta después de la amplificación, filtrado de paso de banda (o pretratamiento analógico para extraer el componente de frecuencia patológica relevante) y retardo de tiempo (típicamente con la mitad del período medio de la oscilación sincronizada) como señal de estimulación. Por la baja frecuencia de estimulación resultante de esto, la entrada de carga excede los límites superiores permitidos incluso a intensidades de estimulación comparativamente bajas. En el caso de la estimulación de retroalimentación no lineal con retardo de tiempo, por medio de una compensación no lineal de la señal pretratada con retardo de tiempo y sin retardo de tiempo, de igual manera se genera una señal de estimulación con la misma frecuencia dominante que en el caso de la estimulación de retroalimentación lineal con retardo de tiempo.

La publicación US 2010/0217355 A1 divulga un dispositivo para estimular neuronas de acuerdo con el preámbulo de la primera reivindicación.

25 La invención se basa en el objetivo de especificar un dispositivo para estimular neuronas con el cual la estimulación se puede llevar a cabo significativamente menos propensa a errores y de manera más robusta en comparación con el estado de la técnica y el efecto de desincronización deseado se puede lograr sin una calibración compleja.

El objetivo fundamental de la invención se logra por medio de las características de las reivindicaciones independientes. Las configuraciones y los perfeccionamientos ventajosos de la invención se indican en las reivindicaciones dependientes.

30 La invención se explica con más detalle a continuación a modo de ejemplo con referencia a los dibujos.

En estos se muestra:

- Figura 1: una representación esquemática de un dispositivo para desincronizar neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria según una configuración;
- 35 Figura 2: una representación esquemática de un tren de pulsos con pulsos individuales que tienen una pausa entre una primera fracción de pulso y una segunda fracción de pulso que sigue a la primera fracción de pulso;
- Figuras 3 y 4: representaciones esquemáticas de trenes de pulsos cuya amplitud ha sido modulada con diferentes señales de modulación;
- 40 Figuras 5 y 6: representaciones esquemáticas de dispositivos para la desincronización de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria por medio de señales eléctricas de estimulación según otras configuraciones;
- Figura 7: una representación esquemática de un electrodo multicanal;
- Figura 8: una representación esquemática de un electrodo multicanal;
- 45 Figura 9: una representación esquemática de un electrodo multicanal para la estimulación directa de un área objetivo y/o derivación de señales de medición y otro electrodo multicanal para la estimulación indirecta del área objetivo;
- Figuras 10 a 13: diagramas con resultados de simulación para una estimulación continua de alta frecuencia con una modulación de amplitud de retroalimentación no lineal, retardada en el tiempo y pulsos individuales con y sin pausas entre fracciones de pulsos sucesivos; y
- 50 Figuras 14 a 16: diagramas con resultados de simulación para una estimulación continua de alta frecuencia con una modulación de amplitud de retroalimentación lineal retardada en el tiempo y pulsos individuales con y sin pausas entre fracciones de pulsos sucesivos.

En la figura 1 está representado esquemáticamente un dispositivo 1 para estimular neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria. El dispositivo 1 consiste en una unidad de control 10, una unidad de estimulación 11 con uno o varios elementos de estimulación 12 y una unidad de medición 13.

5 En la forma de realización mostrada en la figura 1, la unidad de estimulación 11 contiene cuatro elementos de estimulación 12 a modo de ejemplo. Por supuesto, la unidad de estimulación 11 también puede tener un número diferente de elementos de estimulación 12. En el caso de la estimulación eléctrica, los elementos de estimulación 12 pueden ser, por ejemplo, superficies de contacto de estimulación de uno o más electrodos para la aplicación de estímulos eléctricos sobre el tejido neural. Si se estimula ópticamente, por ejemplo, pueden usarse conductores de luz como elementos de estimulación 12 para estimular el tejido neural en los lugares deseados con estímulos de luz.

10 La unidad de control 10 está acoplada a la unidad de estimulación 11 y la unidad de medición 13 y controla la unidad de estimulación 11 durante el funcionamiento del dispositivo 1. Para este propósito, la unidad de control 10 genera señales de control 21 que son recibidas por la unidad de estimulación 11.

15 La unidad de estimulación 11 se implanta quirúrgicamente en el cuerpo del paciente y por medio de las señales de control 21 genera una o varias señales de estimulación o estímulos 22, principalmente señales de estimulación eléctricas y/u ópticas 22, que se aplican al tejido del paciente para estimular de ese modo las neuronas en un área objetivo 30 en el cerebro y/o la médula espinal del paciente. Las señales de estimulación 22 están especialmente diseñadas para desincronizar las neuronas con la actividad patológicamente sincrónica y oscilatoria cuando se administran al paciente.

20 La unidad de medición 13 recibe una o varias señales de medición 23 medidas en el paciente, las convierte, si es necesario, en señales eléctricas 24 y las alimenta a la unidad de control 10. Principalmente, por medio de la unidad de medición 13 puede medirse la actividad neuronal en el área objetivo estimulada 30 o en un área unida al área objetivo 30, en cuyo caso la actividad neuronal de este campo se correlaciona de modo suficientemente estrecho con la actividad neuronal del campo objetivo 30. Una actividad no neural, por ejemplo, muscular o la activación del sistema nervioso autónomo, puede medirse por medio de la unidad de medición 13, siempre que estas estén correlacionadas de modo suficientemente estrecho con la actividad neuronal del campo objetivo 30. Además, el efecto de estimulación logrado mediante las señales de estimulación 22 puede supervisarse con la ayuda de la unidad de medición 13.

La unidad de medición 13 contiene una o varios sensores que principalmente permiten registrar la amplitud de la actividad neuronal patológica oscilatoria.

30 Los sensores pueden implantarse en el cuerpo del paciente. Como sensores invasivos pueden servir, por ejemplo, electrodos epicorticales, electrodos cerebrales profundos para medir, por ejemplo, potenciales de campo locales, electrodos cerebrales sub- o epidurales, electrodos EEG subcutáneos y electrodos de la médula espinal sub- o epidurales. Los electrodos de profundidad para medir los potenciales de campo locales también pueden unirse estructuralmente o incluso ser idénticos a los electrodos utilizados para la estimulación. Los contactos de los electrodos se pueden colocar de manera que puedan desviar señales de retroalimentación neuronales relevantes.

35 Alternativamente, se pueden usar sensores no invasivos, por ejemplo, electrodos para electroencefalografía (EEG) o electromiografía (EMG) de uso crónico o intermitente, o sensores de encefalografía magnética (MEG). La actividad neuronal también se puede determinar detectando patrones de movimiento característicos como temblor, acinesia o ataques epilépticos con la ayuda de un acelerómetro o giroscopio o, indirectamente, midiendo la activación del sistema nervioso autónomo midiendo la resistencia a la conductividad de la piel. En el caso de las señales LFP, EEG y/o MEG, las corrientes subyacentes pueden calcularse utilizando procedimientos inversos conocidos por el experto en la materia y utilizarse como las señales de modulación de retroalimentación descritas más adelante.

40 La unidad de control 10 transforma las señales 24; por ejemplo, las señales 24 pueden amplificarse y/o filtrarse. Además, la unidad de control 10 genera una señal de modulación a partir de las señales 24 y, por lo tanto, de la señal de medición 23, con la que se modula la amplitud de un tren de pulsos que comprende una pluralidad de pulsos individuales. La unidad de control 10 controla la unidad de estimulación 11 de manera tal que el al menos un elemento de estimulación 12 administre el tren de pulsos modulados en amplitud como la señal de estimulación 22 al tejido para estimular de ese modo las neuronas en el campo objetivo 30. Los pulsos individuales del tren de pulsos se componen de una primera fracción de pulso y una segunda fracción de pulso que sigue a la primera fracción de pulso. Una de las fracciones, de la primera fracción y de la segunda fracción, del pulso introduce carga en el tejido y la otra fracción del pulso saca del tejido. Además, respectivamente se mantiene una pausa entre la primera fracción de pulso y la segunda fracción de pulso de los pulsos individuales.

La unidad de control 10 puede ser una unidad no invasiva; es decir que durante el funcionamiento del dispositivo 1 se encuentra fuera del cuerpo del paciente y no se implanta quirúrgicamente en el cuerpo del paciente.

55 Los componentes individuales del dispositivo 1, principalmente la unidad de control 10, la unidad de estimulación 11 y/o la unidad de medición 13, pueden estar estructuralmente separados entre sí. Por lo tanto, el dispositivo 1 también puede interpretarse como un sistema. Para realizar sus funciones, la unidad de control 10 puede contener un procesador, por ejemplo, un microcontrolador. Los procedimientos de estimulación descritos en este documento pueden archivararse como código de software en una memoria asignada a la unidad de control 10.

El dispositivo 1 puede usarse principalmente para el tratamiento de trastornos neurológicos o psiquiátricos, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, temblor esencial, temblor debido a esclerosis múltiple y otros temblores patológicos, distonía, epilepsia, depresión, trastornos del movimiento, trastornos cerebelosos, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de demencia, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Tourette, autismo, trastornos funcionales después de un derrame cerebral, espasmos, tinnitus, trastornos del sueño, esquizofrenia, síndrome del intestino irritable, trastornos de adicción, trastorno límite de la personalidad, síndrome de déficit de atención, síndrome de déficit de atención e hiperactividad, ludopatía, neurosis, adicción a la alimentación (voracidad), anorexia, trastornos alimentarios, síndrome de agotamiento, fibromialgia, migrañas, cefalea en racimos, cefalea general, neuralgia, ataxia, trastorno de tic o hipertensión, así como otras enfermedades que se caracterizan por una sincronización neuronal incrementada de manera patológica.

Las enfermedades mencionadas anteriormente pueden ser causadas por un trastorno en la comunicación bioeléctrica de asociaciones neuronales que están agrupadas en circuitos específicos. Aquí, una población de neuronas genera actividad neurológica patológica persistente y posiblemente una conectividad patológica (estructura de red) asociada a ella. Una gran cantidad de neuronas forman sincrónicamente potenciales de acción; es decir, las neuronas involucradas disparan en exceso de modo sincrónico. Además, la población de neuronas enfermas tiene actividad neuronal oscilatoria; es decir que las neuronas disparan rítmicamente. En el caso de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, la frecuencia media de la actividad rítmica patológica de las asociaciones de neuronas afectadas está aproximadamente en el intervalo de 1 a 30 Hz, pero también puede estar fuera de este intervalo. Sin embargo, en personas sanas, las neuronas disparan de forma cualitativamente diferente, por ejemplo, de manera no correlacionada.

En la figura 2 se representa un ejemplo de una sección de un tren de pulsos 35 desde el cual puede generarse una señal de estimulación o un estímulo 22 para estimular las neuronas en el campo objetivo 30. La figura 2 muestra el tren de pulsos 35 antes de que se realice la modulación de amplitud.

El tren de pulsos 35 se compone de un gran número de pulsos individuales 40, que se repiten principalmente de manera periódica y de los cuales se representan dos pulsos individuales 40 a modo de ejemplo en la figura 2. En la figura 2 se pone la amplitud o la intensidad de la señal de los pulsos individuales 40, por ejemplo, en unidades normalizadas, frente al tiempo en ms.

Cada uno de los pulsos individuales 40 se compone de una primera fracción de pulso 41, una segunda fracción de pulso 42 que sigue a la primera fracción de pulso 41 y una pausa 43 situada entre la primera fracción de pulso 41 y la segunda fracción de pulso 42. La primera fracción de pulso 41 tiene una duración  $t_1$ , la segunda fracción de pulso 42 tiene una duración  $t_2$  y la pausa tiene una duración  $t_{\text{pausa}}$ .

La primera y la segunda fracción de pulso 41, 42 están diseñadas de manera que una de las dos fracciones de pulso 41, 42 introduce carga en el tejido y la otra fracción de pulso se saca del tejido. En la forma de realización representada en la figura 2, la primera fracción de pulso 41 introduce carga en el tejido y la segunda fracción de pulso 42 saca carga del tejido. Alternativamente, se puede prever que la primera fracción de pulso 41 saque carga del tejido y la segunda fracción de pulso 42 emita carga al tejido.

El total de la amplitud de la primera fracción de pulso 41 es mayor que el total de la amplitud de la segunda fracción de pulso 42. Para este propósito, la duración  $t_2$  de la segunda fracción de pulso 42 es más larga que la duración  $t_1$  de la primera fracción de pulso 41. Las dos fracciones de pulso 41, 42 están dimensionadas idealmente de modo que la carga que se transmite a través de ellos es del mismo tamaño para ambas fracciones de pulso 41, 42; es decir que las áreas 44 y 45 marcadas en líneas sombreadas en la figura 2, que se obtienen integrando las fracciones de pulso 41 y 42 por el tiempo, son del mismo tamaño. Como resultado, se introduce tanta carga en el tejido durante la fase de estimulación real de la duración  $t_1$  mediante un solo pulso 40 que se elimina del tejido durante la fase de estimulación de equilibrio de carga de la duración  $t_2$ . Tales pulsos se llaman pulsos de carga balanceada.

La duración  $t_1$  de la primera fracción de pulso 41 está principalmente en el intervalo entre  $1 \mu\text{s}$  y  $450 \mu\text{s}$ . Si se trata de una estimulación eléctrica, los pulsos individuales 40 pueden ser pulsos controlados por corriente o voltaje. La amplitud de la primera fracción de pulso 41 puede ser de hasta 25 mA en el caso de pulsos controlados por corriente y hasta 16 V en el caso de pulsos controlados por voltaje.

Durante la pausa 43 situada entre la primera fracción de pulso 41 y la segunda fracción de pulso 42, la amplitud del pulso individual 40 es igual a cero; es decir que durante la pausa 43 no se introduce carga en el tejido ni se saca carga del tejido.

Los pulsos individuales 40 del tren de pulsos 35 son principalmente idénticos y se aplican periódicamente con una frecuencia  $f_{\text{stim}}$ . La frecuencia  $f_{\text{stim}}$  con la cual los pulsos individuales 40 se aplican repetidamente dentro del tren de pulsos 35 es principalmente de al menos 100 Hz; por ejemplo, la frecuencia  $f_{\text{stim}}$  está en el intervalo de 100 a 200 Hz. Sin embargo, la frecuencia  $f_{\text{stim}}$  también puede asumir valores más altos. El período  $T_{\text{stim}} = 1/f_{\text{stim}}$  se representa en la figura 2. La aplicación permanente de un tren de pulsos 35 con una frecuencia  $f_{\text{stim}}$  de al menos 100 Hz se denomina estimulación continua de alta frecuencia.

5 Durante el tiempo  $t_{\text{pulso-a-pulso}}$  entre dos pulsos individuales 40 que se suceden directamente dentro del tren de pulsos 35, es decir, entre el final de la segunda fracción de pulso 42 de un solo pulso 40 y el comienzo de la primera fracción de pulso 41 del pulso único inmediatamente siguiente 40, no se estimula; es decir, la amplitud del tren de pulsos 35 es cero durante el tiempo  $t_{\text{pulso-a-pulso}}$ . Se puede prever que el tiempo  $t_{\text{pulso-a-pulso}}$  entre dos pulsos individuales directamente consecutivos 40 es mayor que la duración  $t_{\text{pausa}}$  de la pausa 43 entre la primera y la segunda fracción de pulso 41, 42 de un pulso individual 40. Luego se señala que el tiempo  $t_{\text{pulso-a-pulso}}$  se calcula de la siguiente manera:

$$t_{\text{pulso-a-pulso}} = T_{\text{stim}} - t_1 - t_2 - t_{\text{pausa}}$$

10 Como se explicará más adelante, la pausa 43 entre ambas fracciones de pulso 41, 42 de un solo pulso 40 contribuye significativamente al éxito de la estimulación. Según una configuración, la duración  $t_{\text{pausa}}$  de la ruptura 43 es de al menos 1 ms. De acuerdo con otra realización, la duración  $t_{\text{pausa}}$  de la pausa 43 está en el intervalo de 1 ms a 6 ms. Además, se puede prever que la duración  $t_{\text{pausa}}$  de la pausa 43 se adapte a la frecuencia  $f_{\text{stim}}$  con la que los pulsos individuales 40 se aplican repetidamente dentro del tren de pulsos 35. Cuanto mayor es la frecuencia  $f_{\text{stim}}$ , más corta es la duración del período  $T_{\text{stim}}$ . Por lo tanto, con la condición secundaria de que sea válido  $t_{\text{pausa}} < t_{\text{pulso-a-pulso}}$ , la duración máxima posible de la pausa 43 se vuelve más pequeña, cuanto mayor sea la frecuencia  $f_{\text{stim}}$ .

15 Además, la unidad de control 10 puede variar la duración  $t_{\text{pausa}}$  de la pausa 43 hasta que la sincronización de las neuronas estimuladas sea mínima o caiga por debajo de un valor umbral predeterminado.

20 El tren de pulsos 35 con los pulsos individuales 40 que ocurren periódicamente se aplica preferiblemente de forma permanente, es decir, por un período de tiempo relativamente largo. Por ejemplo, el tren de pulsos 35 se aplica durante más de 30 minutos o 1 hora o 2 horas. Durante la aplicación del tren de pulsos 35, aparte de las pausas descritas anteriormente con las duraciones  $t_{\text{pausa}}$  y  $t_{\text{pulso-a-pulso}}$ , no se observan pausas adicionales.

La forma rectangular de los pulsos individuales 40 y, principalmente, de la primera y de la segunda fracciones de pulso 41, 42, representadas en la figura 2, representa una forma ideal. Dependiendo de la calidad de la electrónica que genera los pulsos individuales 40, se desvía de la forma rectangular ideal.

25 Los pulsos individuales 40 representados en la figura 2 con la primera y la segunda fracción de pulso 41, 42 también pueden denominarse estímulos individuales 40 con la primera y la segunda fracción de estímulo 41, 42, que se aplican dentro de una secuencia periódica de estímulo. Además, en lugar de la primera y la segunda fracción de pulso, se puede hablar de primeras y segundas fases.

30 Como se describió anteriormente, la amplitud del tren de pulsos 35 se modula con una señal de modulación que la unidad de control 10 genera a partir de la señal de medición 23. Dado que la señal de medición 23 reproduce la actividad neuronal patológicamente sincrónica de las neuronas estimuladas, en consecuencia, se lleva a cabo una modulación de amplitud de retroalimentación; es decir, una modulación de amplitud con una señal de retroalimentación como señal de modulación. La señal de modulación de retroalimentación, que en lo sucesivo se denomina  $S(t)$ , también se retrasa en el tiempo frente a la señal de medición 23 recibida por la unidad de medición 13 y se trata de forma lineal o no lineal.

35 Para generar la señal de modulación de retroalimentación  $S(t)$ , primero se transforma previamente la señal de medición 23, por ejemplo, se amplifica y/o se filtra con paso de banda, en cuyo caso se deja pasar el intervalo de frecuencia fisiológicamente relevante por el filtro de paso de banda. Una señal de medición pre-transformada 23 registrada en un momento de tiempo  $t$  se denominará  $x(t)$  en lo sucesivo. Además,  $I$  es el parámetro de la intensidad de estimulación, y  $\tau$  indica el retardo de tiempo de la señal de modulación de retroalimentación  $S(t)$  en comparación con la señal de medición 23 o la señal de medición pre-transformada  $x(t)$ . Luego, para la señal de modulación de realimentación, retardada en el tiempo, lineal  $S(t)$  es válido:

$$S(t) = I(x(t - \tau) - x(t)) \quad (2)$$

45 La amplitud del tren de pulsos 35 que se muestra en la figura 2 se modula con la señal de modulación  $S(t)$  para obtener la señal de estimulación 22. Con  $H(t)$  para la señal del tren de pulsos 35, para la señal de estimulación 22 resulta en consecuencia  $S(t) \times H(t)$ . Los elementos de estimulación 12 administran la señal de estimulación 22 al tejido neural y estimulan las neuronas con la actividad neuronal patológicamente sincrónica en el campo objetivo 30.

50 La construcción de la señal de modulación de amplitud para una estimulación de retroalimentación lineal con retardo de tiempo se describe en M. G. Rosenblum, A. S. Pikovsky: Controlling synchronization in an ensemble of globally coupled oscillators. Phys. Rev. Lett. 92, 114102 (2004) y O. V. Popovych, C. Hauptmann, P. A. Tass: Control of neuronal synchrony by nonlinear delayed feedback. Biol. Cybern. 95, 69-85 (2006).

Además, se puede generar una señal de modulación de realimentación retardada no lineal  $S(t)$  a partir de la señal de medición pre-transformada  $x(t)$  de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$S(t) = IZ^2(t)Z^*(t - \tau), \quad (3)$$

en la cual, para la señal  $Z(t)$ , es válido:

$$Z(t) = x(t) + iy(t) \quad (4)$$

5  $Z^*(t)$  indica el conjugado complejo de  $Z(t)$ . La señal  $y(t)$ , que representa la fracción imaginaria de la señal  $Z(t)$ , se puede obtener de la señal  $x(t)$  mediante una transformación de Hilbert. Alternativamente, la señal  $y(t)$  puede generarse a partir de la señal  $x(t)$  por un retardo en el tiempo. Por ejemplo, la señal  $x(t)$  puede desplazarse en un cuarto del período medio  $T$  de la actividad neuronal oscilatoria patológicamente sincrónica de las neuronas estimuladas:  $y(t) = x(t - T/4)$ . El período medio  $T$  de la actividad neuronal oscilatoria patológicamente sincrónica de las neuronas estimuladas puede extraerse de la señal de medición 23.

10 La señal de estimulación 22 puede generarse multiplicando la señal  $H(t)$  del tren de pulsos 35 por la señal de modulación de realimentación retardada no lineal  $S(t)$ . Además, en lugar de la señal de modulación compleja  $S(t)$ , solo la fracción real de esta señal puede multiplicarse por la señal  $H(t)$  para obtener la señal de estimulación 22. Para la fracción real de la señal de modulación de retroalimentación, con retardo de tiempo, no lineal  $S(t)$  es válido:

$$\text{Re}[S(t)] = Ix(t - \tau)(x^2(t) - y^2(t)) + 2Ix(t)y(t)y(t - \tau) \quad (5)$$

15 La construcción de la señal de modulación de amplitud para una estimulación de retroalimentación retardada no lineal se describe en O. V. Popovych, C. Hauptmann, P. A. Tass: Effective desynchronization by nonlinear delayed feedback. Phys. Rev. Lett. 94, 164102 (2005) y O. V. Popovych, C. Hauptmann, P. A. Tass: Control of neuronal synchrony by nonlinear delayed feedback. Biol. Cybern. 95, 69-85 (2006).

20 Las figuras 3 y 4 muestran esquemáticamente diferentes trenes de pulsos eléctricos, cuya amplitud ha sido modulada con diferentes señales de modulación de retroalimentación  $S(t)$ . Las figuras 3 y 4 contienen respectivamente una ilustración ampliada separada del pulso individual 40 utilizado respectivamente. Debe observarse que las pausas 43 entre las primeras fracciones de pulso 41 y las segundas fracciones de pulso 42 de los pulsos individuales 40 no se representan en las figuras 3 y 4 para una ilustración simplificada.

25 En el tren de pulsos 35 mostrado en la figura 3, la primera fracción de pulso 41 es respectivamente una fase anódica positiva y la segunda fracción de pulso 42 es una fase catódica negativa. En la figura 4, las polaridades de las dos fracciones de pulso 41, 42 se intercambian por el tren de pulso 35 de la figura 3, de modo que la primera fracción de pulso 41 representa una fase catódica y la segunda fracción de pulso 42 representa una fase anódica.

30 Como se puede deducir de las figuras 3 y 4, incluso después de la modulación de amplitud con la señal de modulación de retroalimentación  $S(t)$ , los pulsos individuales 40 se dimensionan de manera que mediante un solo pulso 40 se introduce tanta carga en el tejido durante la propia fase de estimulación, como se saca del tejido durante la fase de estimulación de equilibrio de carga.

35 Como consecuencia de la invención, se realizó la siguiente observación sorprendente: si la señal de estimulación de retroalimentación con retardo de tiempo lineal o no lineal  $S(t)$  se usa para la modulación de amplitud de un tren de pulsos periódico, cuyos pulsos individuales no tienen pausa entre la primera fracción de pulso y la segunda fracción de pulso, entonces no se logra una desincronización suficientemente fuerte. Sin embargo, si, como en el tren de pulso 35 mostrado a modo de ejemplo en la figura 2, se inserta una pausa 43 entre la primera fracción de pulso 41 y la segunda fracción de pulso 42 de los pulsos individuales 40 y la amplitud del tren de pulsos 35 se modula con la señal de estimulación de retroalimentación, con retardo de tiempo, lineal o no lineal  $S(t)$ , se logra una desincronización completamente pronunciada. Ya con un  $t_{\text{pausa}}$  de pausa 43 de 1 ms se logra una mejora significativa en la desincronización. Una mejora significativa en la desincronización ya se logra con una pausa de pausa 43 de 1 ms. Los mejores valores para la duración  $t_{\text{pausa}}$  de la pausa 43 son, por ejemplo, 5 m.

45 También es sorprendente que la estimulación continua de alta frecuencia con modulación de amplitud de retroalimentación retardada, tanto lineal como no lineal, y los pulsos individuales con pausas entre las fracciones del pulso sean comparables con respecto a la dependencia del efecto de desincronización del retardo de tiempo. En otras palabras, la variante no lineal ya no es claramente superior, como es el caso de la estimulación de retroalimentación retardada convencional. Por lo tanto, la variante técnicamente más fácil de realizar, es decir que se puede usar la estimulación continua de alta frecuencia con modulación de amplitud de retroalimentación lineal, retardada en el tiempo y los pulsos individuales con pausas entre las fracciones del pulso. En el caso de la variante no lineal, además del componente de señal conjugado complejo retardado en el tiempo, también se usa el componente de señal principalmente no retardado. En comparación con esto, es más fácil simplemente retrasar el componente de la señal, como en la variante lineal.

50 Según una configuración, la unidad de control 10 varía el retardo de tiempo  $\tau$  de la señal de modulación de retroalimentación  $S(t)$  en comparación con la señal de medición 23 o la señal de medición pre-transformada  $x(t)$ . La variación del retardo de tiempo  $\tau$  puede continuar principalmente hasta que la sincronización de las neuronas estimuladas sea mínima o caiga por debajo de un valor umbral predeterminado.

El retardo de tiempo óptimo  $\tau$  puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 2,5 veces o de 1,5 a 2,5 veces el período medio de la actividad rítmica patológica de la población de neuronas afectadas. Principalmente, el retardo de tiempo  $\tau$  puede estar en un intervalo de 5 min a 2 s. El valor óptimo para el retardo de tiempo  $\tau$  también puede desviarse enormemente de esto, por ejemplo, a causa de retardos de tiempo internos en la población de neuronas o en la población de neuronas interactuantes. La dependencia del éxito de la estimulación del tiempo de retardo  $\tau$  se muestra en las figuras 11 y 14 explicadas más adelante. Los retardos asociados con áreas de mínimos locales de la sincronización generalmente se repiten después de un múltiplo del período medio. En otras palabras, además de un retardo de tiempo óptimo  $\tau_{opt}$ , los retardos de tiempo  $\tau_{opt} + T_{medio}$  o  $\tau_{opt} + 2T_{medio}$  también son adecuados para una desincronización pronunciada, donde  $T_{medio}$  denota el período medio de la actividad rítmica patológica de la población de neuronas en cuestión. Por esto se puede llevar a cabo el siguiente procedimiento de calibración: se determina el período medio  $T_{medio}$  o se toma un valor conocido por el experto en la materia como punto de partida. Esto último es posible porque la actividad oscilatoria patológica se encuentra en bandas de frecuencia típicas. Luego se comienza con un retardo de tiempo  $\tau = \alpha \cdot T_{medio}$ , donde es válido que  $0 < \alpha < 0,5$ , por ejemplo,  $\alpha = 0,4$ . Luego, se permite que el parámetro  $\alpha$  crezca lentamente hasta que se produzca una desincronización pronunciada; es decir que la sincronización de las neuronas estimuladas alcance un mínimo local o caiga por debajo de un valor de umbral predeterminado. Un aumento adicional conduce entonces a una disminución de la desincronización. Tan pronto como se alcanza un valor para  $\alpha$  que permite una desincronización óptima, la intensidad, es decir, principalmente la amplitud de la estimulación se incrementa lentamente en el valor fijo previamente determinado para  $\alpha$  con el fin de poder lograr una desincronización aún más eficiente. El aumento de intensidad puede continuar, por ejemplo, hasta que la sincronización de las neuronas estimuladas alcance otro mínimo local o caiga por debajo de otro valor umbral predeterminado. Estas operaciones de control pueden ser automatizadas. Sin embargo, la retroalimentación del paciente y/o médico sobre la aparición de posibles efectos secundarios en caso de intensidad creciente debe tenerse en cuenta para que el procedimiento se pueda llevar a cabo de manera segura y tolerable. Dado que el período medio  $T_{medio}$  puede variar con el tiempo,  $\alpha$  se debe reajustar regularmente para permitir una desincronización óptima.

La figura 5 muestra esquemáticamente un dispositivo 50 para la estimulación eléctrica invasiva de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria de acuerdo con una forma de realización de la invención. El dispositivo 50 comprende dos electrodos cerebrales profundos 51, 52, que se implantan en el cerebro del paciente y se conectan a un conector 54 a través de cables 53. El conector 54 está a su vez conectado a una unidad de control 56 a través de un cable 55. La unidad de control 56 genera las señales de estimulación basadas en las señales de retroalimentación medidas. Las señales de estimulación se pueden generar por separado para ambos electrodos cerebrales 51, 52. Sin embargo, también puede estimarse a través de uno de los dos electrodos cerebrales 51, 52 y medirse a través del otro electrodo cerebral. El dispositivo 50 puede tener la función del dispositivo 1 descrito anteriormente.

La figura 6 muestra esquemáticamente otro dispositivo 60 para la estimulación eléctrica invasiva de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria de acuerdo con otra forma de realización de la invención. De la misma manera que el dispositivo 50, el dispositivo 60 comprende dos electrodos cerebrales profundos implantados 61, 62. El dispositivo 60 comprende además una unidad de control 63 implantada en el agujero perforado, la cual está conectada directamente al electrodo cerebral 62. El electrodo cerebral 61 está conectado a la unidad de control 63 a través de un cable 64. Las señales de estimulación se pueden generar por separado para ambos electrodos cerebrales 61, 62. Sin embargo, también puede estimarse a través de uno de los dos electrodos cerebrales 61, 62 y medirse a través del otro electrodo cerebral. El dispositivo 60 puede tener las mismas funciones que el dispositivo 1.

La figura 7 muestra esquemáticamente un electrodo multicanal 70 que sirve como una unidad de estimulación 11 y una pluralidad de contactos eléctricamente conductores o superficies de contacto de estimulación 71, que están dispuestos en una matriz, que representan los elementos de estimulación 12. Los contactos 71 pueden controlarse individualmente, de modo que se puede aplicar una señal de estimulación eléctrica 22 deseada a través de cada contacto 71. Por ejemplo, la señal de estimulación 22 puede aplicarse de manera ponderada espacialmente según condiciones límite anatómicas y/o fisiológicas a través de varios contactos 71. Además, los contactos 71 también se pueden usar para medir la actividad neuronal. Los contactos de medición o de estimulación 71 se ilustran en la figura 7 mediante discos oscuros. Por ejemplo, las mediciones o estímulos se llevan a cabo por medio de diferentes grupos de contactos 71.

La figura 8 muestra esquemáticamente un electrodo multicanal 80 que sirve como una unidad de estimulación 11 y tiene una pluralidad de contactos eléctricamente conductores en forma de anillo o superficies de contacto de estimulación 81, que representan los elementos de estimulación 12. Por ejemplo, aquí las mediciones o los estímulos se realizan mediante contactos 81 que están marcados de modo oscuro, mientras que mediante los contactos 81 marcados en blanco no se realizan mediciones ni estímulos.

La figura 9 muestra esquemáticamente electrodos multicanal 90, 91, cada uno de los cuales tiene una multiplicidad de contactos eléctricamente conductores 92 dispuestos en una matriz. Con los electrodos multicanal 90, 91 se estimulan dos poblaciones de neuronas 93, 94 que interactúan entre sí en el área objetivo 30. El electrodo multicanal 90 se coloca directamente en el área objetivo 30 para la estimulación directa de las poblaciones de neuronas 93, 94. De esta manera, los somas, los axones y las dendritas de las poblaciones de neuronas 93, 94 pueden estimarse directamente. En el presente ejemplo, las poblaciones de neuronas 93, 94 se estimulan a través de los contactos 92,



con el relleno oscuro, asignados a las poblaciones de neuronas 93, 94. Se asigna un grupo de contactos 92 a cada una de las poblaciones de neuronas 93, 94. Además, una señal de medición, que reproduce la actividad neuronal de las poblaciones de neuronas 93, 94 estimuladas, puede desviarse a través del electrodo multicanal 90.

5 El electrodo multicanal 91 no se coloca directamente en el área objetivo 30, sino que se estimulan las fibras 95 aferentes que conducen a las poblaciones de neuronas 93, 94 y/o surgen de estas. En la forma de realización ejemplar mostrada en la figura 9, los grupos 96, 97 se forman cada uno a partir de varios contactos 92, y las poblaciones de neuronas 93, 94 se estimulan indirectamente con los grupos 96, 97 a través de las fibras aferentes 95. Los contactos 92 de los grupos 96, 97 se muestran en la figura 9 con un relleno oscuro.

10 En el caso de una estimulación combinada directa e indirecta, por ejemplo, una de las poblaciones de neuronas 93, 94 solo puede ser estimulada directamente de modo exclusivo, la otra solo indirectamente de modo exclusivo con la estimulación continua de alta frecuencia descrita anteriormente que tiene modulación de amplitud de retroalimentación con retardo de tiempo, lineal y no lineal. En principio, también puede tener lugar una estimulación directa e indirecta combinada simultánea y/o temporalmente alterna de la misma población de neuronas.

15 En el caso de la estimulación eléctrica directa y/o indirecta, se pueden usar las formas conocidas por el experto en la técnica de estimulación bipolar entre pares de contactos 92, como también la estimulación unipolar entre contactos 92 y una masa común. Las señales de retroalimentación se miden de una manera conocida por la persona experta en la técnica a través de cables monopolares y/o bipolares.

20 Se conocen unidades de estimulación implantables 11 para la estimulación óptica del tejido neuronal. A manera de ejemplo, una fuente de luz, como un láser, un diodo láser o un LED, por ejemplo, puede generar un haz de luz que se distribuye a las entradas de un haz de fibras que se compone de varios conductores de luz con la ayuda de un acoplamiento de luz. Una unidad de control 10 especifica, por ejemplo, el punto en el tiempo en el que un solo pulso de luz o un tren de pulsos de luz se acopla a qué fibra del haz de fibras. Los puntos de desacoplamiento de las fibras individuales del haz de fibras, es decir, los extremos de las fibras, se pueden ubicar en diferentes lugares en el campo objetivo 30 en el cerebro y/o la médula espinal del paciente. En este caso, la luz estimula diferentes ubicaciones del campo objetivo 30 en una secuencia de tiempo predeterminada por la unidad de control 10. Sin embargo, también se pueden usar otras unidades de estimulación implantables 11 que son adecuadas para la estimulación óptica directa del tejido neuronal. En el caso de las señales de estimulación óptica 22, la intensidad de la luz de un tren de pulsos se modula en amplitud con la señal de modulación de retroalimentación S(t).

30 Las figuras 10 a 16 ilustran los efectos que se pueden lograr con la invención descrita aquí por medio de los resultados de la simulación.

35 El efecto de desincronización provocado por la invención se muestra en la figura 10 por medio de la velocidad de disparo de una población de neuronas. La velocidad de disparo indica el número relativo de neuronas que disparan en un momento respectivo. En las ilustraciones de la figura 10, la velocidad de disparo de las neuronas se representa contra el tiempo. La ilustración superior de la figura 10 muestra el disparo rítmico de las neuronas de la población de neuronas activas de modo patológicamente sincrónico antes de la estimulación. La sincronización de las neuronas se reduce considerablemente mediante una estimulación continua de alta frecuencia con una modulación de amplitud de retroalimentación no lineal, retardada en el tiempo, como muestran las dos representaciones inferiores de la figura 10. En este caso, una estimulación con pulsos individuales que tienen un  $t_{\text{pausa}}$  de pausa de 5 ms entre la primera y la segunda fracción de pulso es claramente superior a una estimulación con pulsos individuales cuyas fracciones de pulso, la primera y la segunda, se suceden directamente, es decir, para la cual es válido que  $t_{\text{pausa}} = 0$ .

45 La figura 11 muestra el grado de sincronización de una población de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria en función del retardo de tiempo  $\tau$  para una estimulación continua de alta frecuencia con una modulación de amplitud de retroalimentación retardada, no lineal. El retardo de tiempo  $\tau$  determina en cuánto tiempo se retrasa la señal de modulación de retroalimentación S(t) en comparación con la señal de medición x(t). La simulación se realizó para pulsos individuales con pausas  $t_{\text{pausa}}$  de 0, 2 o 5 ms y una intensidad de estimulación fija I. La línea discontinua horizontal en la figura 11 indica el grado de sincronización de la población de neuronas antes de la estimulación. De la figura 11 puede deducirse que para ciertas subáreas del tiempo de retardo  $\tau$  se puede lograr una desincronización significativamente más eficaz de la población de neuronas si se mantiene una pausa entre las fracciones del pulso de los pulsos individuales.

50 El efecto de desincronización logrado por la pausa entre las fracciones de pulso de los pulsos individuales también aumenta a medida que aumenta la intensidad de estimulación I. Esta propiedad se muestra en la figura 12, en la que el grado de sincronización de la población de neuronas estimuladas frente la intensidad de estimulación I se representa para un retardo de tiempo fijo  $\tau$  de 40 ms y valores para el  $t_{\text{pausa}}$  de pausa de 0, 1, 2 o 5 ms. En el presente ejemplo, una estimulación continua de alta frecuencia con una modulación de amplitud de retroalimentación no lineal y retardada en el tiempo sin una pausa entre los pulsos individuales solo desincroniza la población de neuronas hasta cierto grado. La misma estimulación con una pausa entre los pulsos individuales da resultados mucho mejores. Además, una mayor intensidad de estimulación I conduce a una desincronización más fuerte de la población de neuronas.

La efectividad de la estimulación descrita en este documento se muestra en la Figura 13, en la que el grado de sincronización se representa frente al total de la estimulación administrada. El total de la estimulación administrada viene dada por la amplitud de la señal de modulación de retroalimentación  $S(t)$ , como se muestra a modo de ejemplo en las figuras 3 y 4. Los valores representados en la figura 13 se basan en una simulación de una estimulación continua de alta frecuencia con una modulación de amplitud de realimentación, retardada, no lineal, con un retardo de tiempo fijo  $\tau$  de 150 ms y  $t_{\text{pausa}}$  de pausa de 0, 1, 2 o 5 ms. La figura 13 muestra que una estimulación con un  $t_{\text{pausa}}$  de pausa más largo requiere un total menor de la estimulación administrada para lograr el mismo efecto de desincronización que una estimulación con un  $t_{\text{pausa}}$  más corto de pausa.

Mientras que los resultados de la simulación mostrados en las figuras 10 a 13 se basaron en la estimulación continua de alta frecuencia con una modulación de amplitud de retroalimentación, retardada, no lineal, las figuras 14 a 16 muestran los resultados de la simulación de una estimulación continua de alta frecuencia con una modulación de amplitud de retroalimentación, lineal, retardada.

De forma análoga a la figura 11, la figura 14 muestra el grado de sincronización de una población de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria en función del retardo de tiempo  $\tau$  para una estimulación continua de alta frecuencia con una modulación de amplitud de retroalimentación, lineal, retardada. La simulación se realizó para pulsos individuales con  $t_{\text{pausa}}$  de pausas de 0, 1, 2 o 5 ms y una intensidad de estimulación fija  $I$ . La línea discontinua horizontal en la figura 14 indica el grado de sincronización de la población de neuronas antes de la estimulación. Una comparación con los resultados representados en la figura 11 muestra que la modulación de amplitud de retroalimentación, lineal, retardada es superior a la modulación de amplitud de retroalimentación, no lineal, retardada para determinados valores del retardo de tiempo  $\tau$ , por lo demás con parámetros idénticos.

En la figura 15 se pone la velocidad de disparo de las neuronas en función del tiempo que se causa mediante una estimulación continua de alta frecuencia con una modulación de amplitud de retroalimentación, lineal, retardada en el tiempo y pulsos individuales con o sin  $t_{\text{pausa}}$  de pausa entre las fracciones del pulso. Aquí, al igual que en el caso de la modulación de amplitud de retroalimentación, no lineal, retardada en el tiempo, la estimulación con pulsos individuales, que tienen un  $t_{\text{pausa}}$  de pausa de 5 ms entre la primera y la segunda fracción de pulso, es ostensiblemente superior a la estimulación con pulsos individuales, cuyas fracciones de pulso, la primera y la segunda, se suceden directamente.

En la representación de la figura 16, el grado de sincronización se representa gráficamente frente al total de la estimulación administrada que puede lograrse con una estimulación continua de alta frecuencia con una modulación de amplitud de retroalimentación, lineal, retardada en el tiempo, con un retardo de tiempo fijo  $\tau$  de 70 ms y  $t_{\text{pausa}}$  de pausa de 0, 1, 2 o 5 ms. Aquí también, una estimulación con un  $t_{\text{pausa}}$  más largo de pausa conduce al mismo efecto de desincronización que una estimulación con un  $t_{\text{pausa}}$  más breve de pausa, pero un total mayor de estimulación administrada.

**REIVINDICACIONES**

1. Dispositivo (1) para la estimulación de neuronas, que comprende:
- 5 - una unidad de estimulación (11) implantable en el cuerpo de un paciente, con al menos un elemento de estimulación (12) para aplicar una señal de estimulación (22) al tejido del paciente para así estimular neuronas en el cerebro y/o en la médula espinal del paciente,
  - una unidad de medición (13) para registrar una señal de medición (23) que refleja una actividad neuronal de las neuronas estimuladas, y
  - una unidad de control (10) acoplada a la unidad de estimulación (11) y a la unidad de medición (13), que
  - genera una señal de modulación a partir de la señal de medición (23),
  - 10 - modula la amplitud de un tren de pulsos (35), que comprende un gran número de pulsos individuales (40), con la señal de modulación, y
  - controla la unidad de estimulación (11) de manera tal que el al menos un elemento de estimulación (12) aplica el tren de pulsos de amplitud modulada como la señal de estimulación (22) para estimular de ese modo las neuronas, en donde
  - 15 - los pulsos individuales (40) tienen cada uno una primera fracción de pulso (41) y una segunda fracción de pulso (42) que sigue a la primera fracción de pulso (41), y
  - una de la primera fracción de pulso (41) y de la segunda fracción de pulso (42) introduce carga en el tejido y la otra fracción de pulso extrae carga del tejido, **caracterizado porque**
  - 20 - se mantiene en cada caso una pausa (43) entre la primera fracción de pulso (41) y la segunda fracción de pulso (42) de los pulsos individuales (40),
  - la señal de estimulación (22) está diseñada para desincronizar una actividad patológicamente sincrónica y oscilatoria de las neuronas estimuladas cuando se administra al paciente,
  - la señal de medición (23) refleja la actividad patológicamente sincrónica y oscilatoria de las neuronas estimuladas, y
  - 25 - la unidad de control (10) está diseñada para variar la pausa (43) entre la primera fracción de pulso (41) y la segunda fracción de pulso (42) hasta que la sincronización de las neuronas estimuladas sea mínima o caiga por debajo de un valor umbral predeterminado.
2. Dispositivo (1) según la reivindicación 1, en el que los pulsos individuales (40) dentro del tren de pulsos (35) se repiten continuamente y/o periódicamente.
- 30 3. Dispositivo (1) según las reivindicaciones 1 o 2, en el que los pulsos individuales (40) dentro del tren de pulsos (35) se repiten periódicamente con una frecuencia de al menos 100 Hz.
4. Dispositivo (1) según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la pausa (43) entre la primera fracción de pulso (41) y la segunda fracción de pulso (42) es de al menos 1 ms.
- 35 5. Dispositivo (1) según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad de control (10) transforma previamente la señal de medición (23) mediante amplificación y/o filtrado con paso de banda y genera la señal de modulación a partir de la señal de medición transformada previamente.
6. Dispositivo (1) según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad de control (10) transforma la señal de medición (23) retardada en el tiempo y de manera lineal para generar la señal de modulación.
- 40 7. Dispositivo (1) según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad de control (10) transforma la señal de medición (23) retardada en el tiempo y de manera no lineal para generar la señal de modulación.
8. Dispositivo (1) según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la unidad de control (10) está diseñada para variar el retardo de tiempo de la señal de medición (23) para generar la señal de modulación, principalmente hasta que la sincronización de las neuronas estimuladas alcance un mínimo local o caiga por debajo de un valor umbral predeterminado.
- 45 9. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la unidad de control (10) está configurada para aumentar la intensidad de la señal de estimulación (22) después de la variación en el retardo de tiempo, principalmente hasta que la sincronización de las neuronas estimuladas alcance otro mínimo local o caiga por debajo de otro valor umbral predeterminado.

10. Dispositivo (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el tren de pulsos (35) es un tren de pulsos eléctrico o un tren de pulsos ópticos.
- 5 11. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que la primera y la segunda fracciones de pulso (41, 42) están dimensionados de manera que una fracción de pulso introduce tanta carga en el tejido como la otra fracción de pulso extrae del tejido.
12. Dispositivo (1) según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la pausa (43) entre la primera fracción de pulso (41) y la segunda fracción de pulso (42) de los pulsos individuales (40) es menor que la pausa entre la segunda fracción de pulso (42) de un pulso individual (40) y la primera fracción de pulso (41) del pulso individual (40) que sigue inmediatamente en el tren de pulsos (35).
- 10 13. Software para ejecución en la unidad de control (10) del dispositivo (1) según una de las reivindicaciones anteriores; el software
- genera señales de control para controlar una unidad de estimulación (11) implantada en el cuerpo de un paciente con al menos un elemento de estimulación (12), en donde
  - 15 - el al menos un elemento de estimulación (12) aplica una señal de estimulación (22) al tejido del paciente para estimular de ese modo las neuronas en el cerebro y/o en la médula espinal del paciente,
  - se registra una señal de medición (23) que refleja una actividad neuronal de las neuronas estimuladas,
  - se genera una señal de modulación a partir de la señal de medición (23),
  - se modula la amplitud de un tren de pulsos (35), que comprende un gran número de pulsos individuales (40), con la señal de modulación, y
  - 20 - el al menos un elemento de estimulación (12) aplica el tren de pulsos de amplitud modulada como la señal de estimulación (22) para estimular así las neuronas, en donde
  - los pulsos individuales (40) tienen cada uno una primera fracción de pulso (41) y una segunda fracción de pulso (42) que sigue a la primera fracción de pulso (41),
  - 25 - una de la primera fracción de pulso (41) y de la segunda fracción de pulso (42) introduce carga en el tejido y la otra fracción de pulso extrae carga del tejido,
  - se mantiene en cada caso una pausa (43) entre la primera fracción de pulso (41) y la segunda fracción de pulso (42) de los pulsos individuales (40),
  - la señal de estimulación (22) está diseñada para desincronizar una actividad patológicamente sincrónica y oscilatoria de las neuronas estimuladas cuando se administra al paciente,
  - 30 - la señal de medición (23) refleja la actividad patológicamente sincrónica y oscilatoria de las neuronas estimuladas, y
  - la pausa (43) entre la primera fracción de pulso (41) y la segunda fracción de pulso (42) varía hasta que la sincronización de las neuronas estimuladas es mínima o cae por debajo de un valor umbral predeterminado.

Fig.1

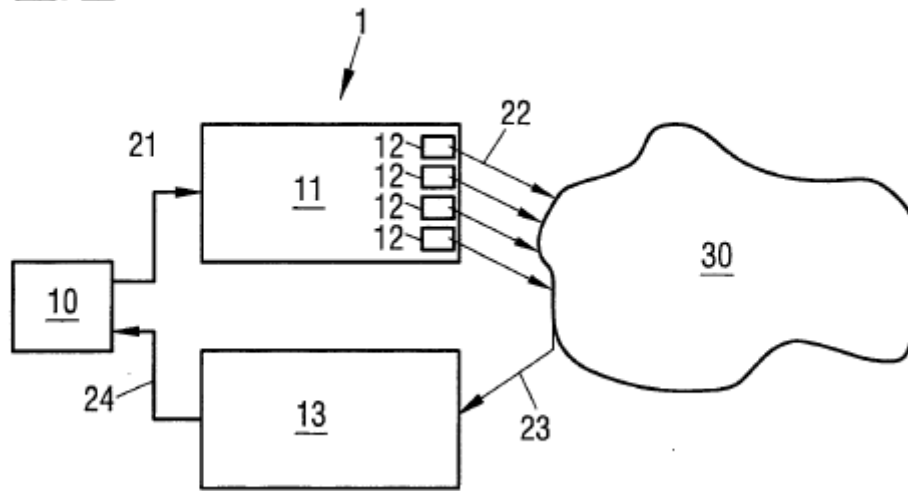


Fig.2

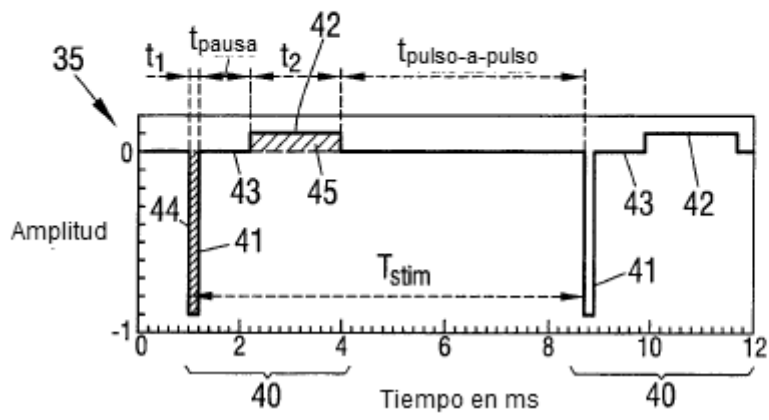


Fig.3

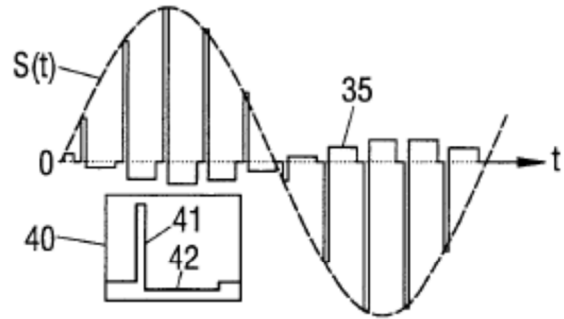
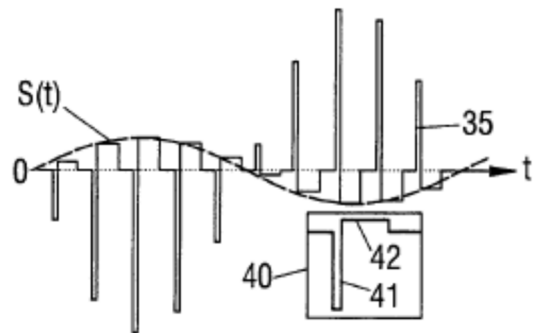


Fig.4



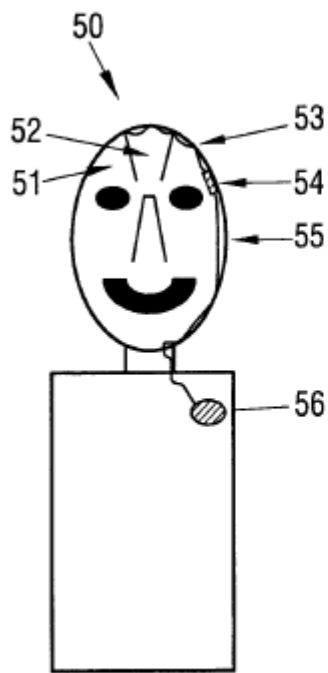


Fig.5

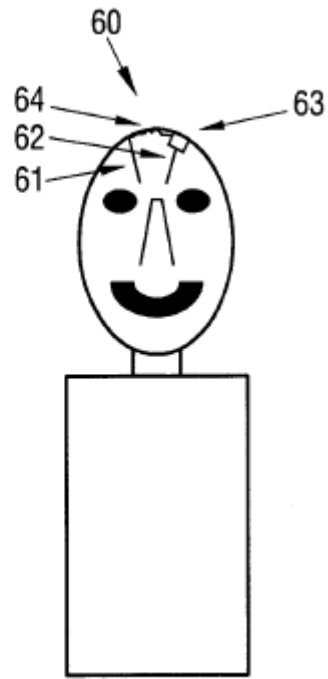


Fig.6

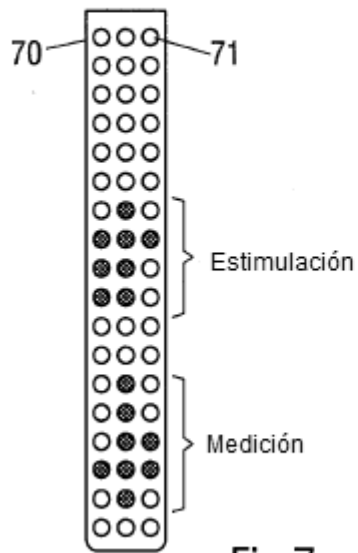


Fig.7

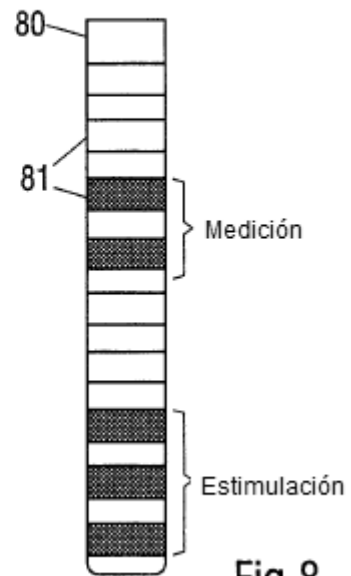


Fig.8

Fig.9

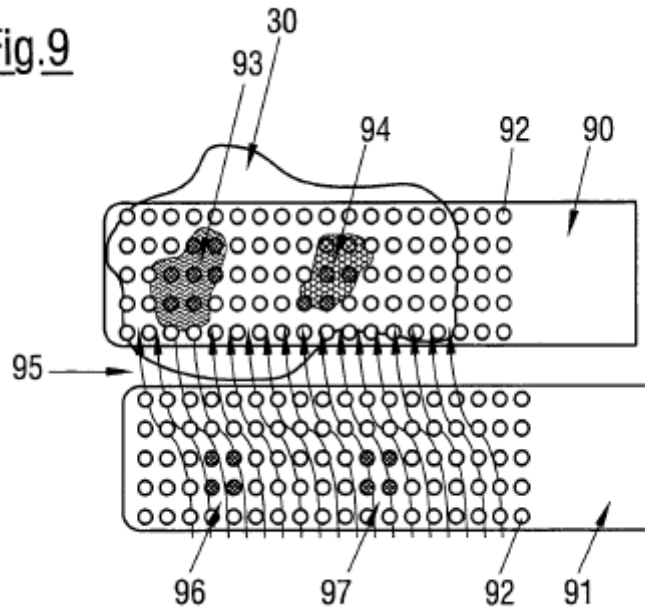


Fig.10

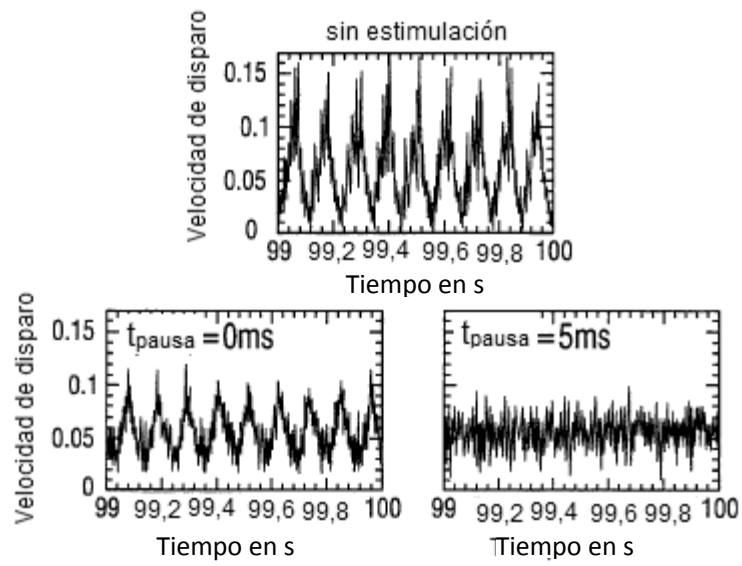




Fig.11

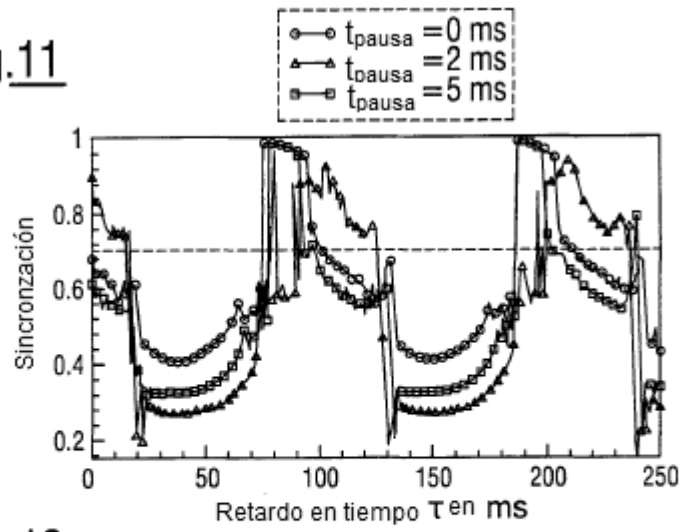


Fig.12

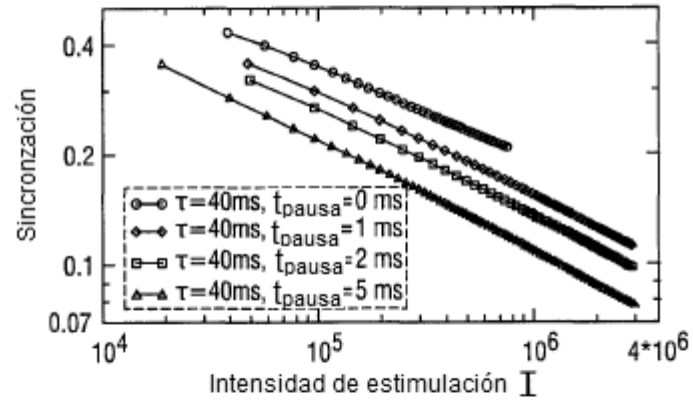


Fig.13

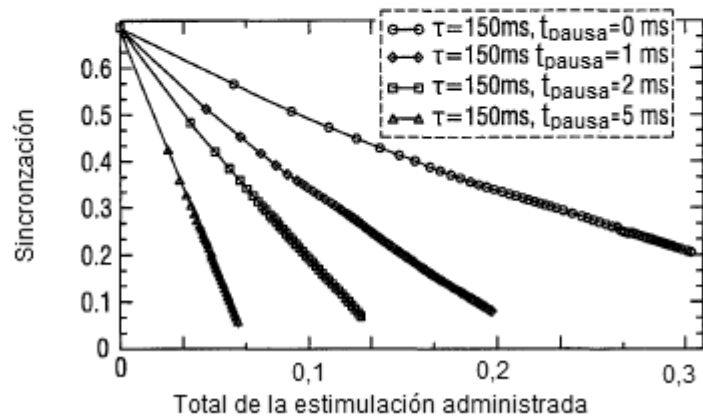


Fig.14

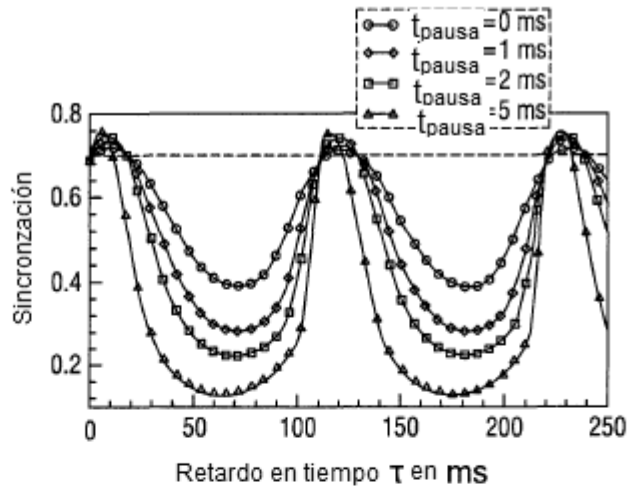


Fig.15

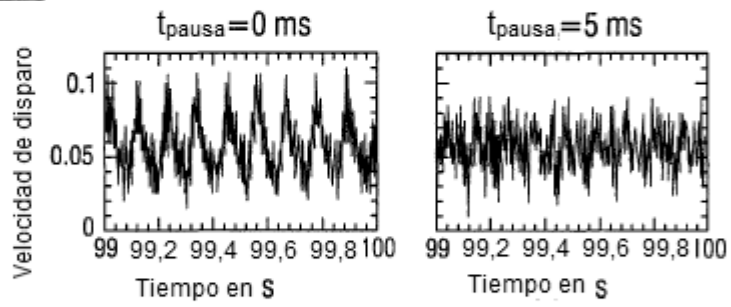


Fig.16

