



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 327 932**

51 Int. Cl.:

**A61N 1/05** (2006.01)

**A61N 1/06** (2006.01)

**A61N 1/08** (2006.01)

**A61N 1/18** (2006.01)

**A61N 1/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04802626 .4**

96 Fecha de presentación : **20.10.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1691887**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.08.2006**

54

Título: **Dispositivo para la desincronización de la actividad cerebral neuronal.**

30

Prioridad: **28.11.2003 DE 103 55 652**

73

Titular/es: **Forschungszentrum Jülich GmbH  
Wilhelm-Johnen-Strasse  
52425 Jülich, DE**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.11.2009**

72

Inventor/es: **Tass, Peter;  
Popovych, Oleksandr y  
Hauptmann, Christian**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.11.2009**

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 327 932 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 desincronización de la actividad cerebral neuronal.

5 El invento se refiere a un dispositivo para la desincronización de una actividad cerebral neuronal de acuerdo con concepto de prefacio de la reivindicación 1.

10 En el caso de pacientes con enfermedades neurológicas o psiquiátricas, p.ej. la enfermedad de Parkinson, el temblor esencial, la distonía y las enfermedades compulsivas, las agrupaciones de células nerviosas en zonas localizadas del cerebro, p.ej. del tálamo y de los ganglios basales, son activas de un modo enfermizo, p.ej. son altamente sincrónicas. En este caso, un gran número de neuronas forman potenciales de acciones sincrónicas; las neuronas participantes disparan de un modo excesivamente sincrónico. Por el contrario, en el caso de personas sanas las neuronas disparan en estas regiones cerebrales de un modo cualitativamente distinto, p.ej. de un modo no correlacionado.

15 En el caso de la enfermedad de Parkinson la actividad sincrónica patológicamente p.ej. del tálamo y de los ganglios basales modifica la actividad neuronal en otras regiones del cerebro, p.ej. en zonas de la corteza cerebral tal como el córtex motor primario. En este caso la actividad patológicamente sincrónica en la región del tálamo y de los ganglios basales impone por ejemplo a las zonas cerebrales su ritmo, de manera tal que finalmente los músculos regulados por estas zonas desarrollan una actividad patológica, p.ej. un estremecimiento rítmico (temblor).

20 En el caso de pacientes que (ya) no pueden ser tratados con medicamentos, dependiendo del cuadro patológico y según sea que la enfermedad aparezca por un lado o por ambos lados, se implanta por un lado o por ambos lados un electrodo profundo. Por debajo de la piel, en este caso un cable conduce desde la cabeza hasta el denominado generador, que comprende un aparato de distribución con una batería, y por ejemplo se implanta por debajo de la piel por ejemplo en la zona de la clavícula. A través de los electrodos profundos se lleva a cabo una excitación permanente con una sucesión periódica de alta frecuencia (tren de impulsos, del inglés pulse train, con una frecuencia de > 100 Hz) de impulsos individuales, p.ej. impulsos rectangulares. La meta de este método es reprimir el disparo de las neuronas en las regiones dianas. El mecanismo de acciones, que constituye el fundamento de la estimulación profunda clásica, todavía no se ha explicado de manera suficiente. Los resultados de varios estudios hablan en favor de que la estimulación profunda clásica actúa igual que una lesión reversible, es decir igual que una desconexión reversible del tejido: La estimulación profunda clásica reprime el disparo de las neuronas en las regiones dianas y en zonas del cerebro vinculadas con ellas.

35 Es desventajoso en esta forma de realizar la estimulación, el hecho de que el consumo de energía del generador es muy alto, por lo que el generador, incluyendo a la batería, tiene que ser intercambiado quirúrgicamente con frecuencia ya después de aproximadamente uno a tres años. Es todavía más desventajoso el hecho de que la estimulación permanente a alta frecuencia puede conducir como entrada (en inglés input) no fisiológica (no natural) en la región del cerebro, p.ej. del tálamo o respectivamente de los ganglios basales, en el transcurso de unos pocos años, a la adaptación de las agrupaciones de células nerviosas afectadas. Con el fin de conseguir el mismo éxito de la estimulación, entonces, como consecuencia de esta adaptación, se tiene que estimular con una mayor amplitud de excitación. Cuanto más grande sea la amplitud de excitación, tanto mayor será la probabilidad de que, como consecuencia de la excitación de las zonas contiguas, se llegue a efectos colaterales -tales como disartria (trastornos del habla), disestesia (sensaciones malas en parte muy dolorosas), ataxia cerebelar (incapacidad de ponerse de pie con seguridad sin ayuda ajena) o síntomas del tipo de la esquizofrenia, etc-. Estos efectos colaterales no pueden ser tolerados por el paciente. El tratamiento pierde por lo tanto su eficacia en estos casos después de unos pocos años.

50 En el caso de otros métodos de estimulación, tales como los que se describen por ejemplo en el documento de solicitud de patente alemana DE 102 11 766 A1, se propuso que se apliquen excitaciones distribuidas según las necesidades en la respectiva región diana. La meta de estos procedimientos/de estos dispositivos consiste en no reprimir sencillamente el disparo sincrónico enfermizo -como en el caso de la estimulación profunda clásica-, sino en llevarlo más cerca del modelo de disparo no correlacionado, fisiológico. De esta manera, por una parte, se debe de disminuir el consumo de corriente eléctrica y, por otra parte, mediante la estimulación distribuida según las necesidades, la entrada de energía en el tejido se debe de reducir en comparación con la estimulación profunda clásica.

55 Otras técnicas de estimulación son conocidas a partir del documento de solicitud de patente internacional WO 2003/077985 A así como de la publicación "Desynchronizing double-pulse phase resetting and application to deep brain stimulation" [desincronización del reajuste de fases con impulsos dobles y aplicación a la estimulación cerebral profunda] de P. Tass, aparecida en la obra Biological Cybernetics [Cibernética biológica], tomo 85, n° 5, 2001, páginas 343 a 354.

60 Las características del concepto de prefacio de la reivindicación 1 son conocidas a partir de este estado de la técnica.

65 Los métodos de estimulación arriba mencionados utilizan como señales para la estimulación unos impulsos individuales, unos trenes de impulsos de alta frecuencia y de baja frecuencia, que o bien reprimen la dinámica propia de las neuronas estimuladas o llevan a un estado de racimos de N a la población de neuronas, que se ha de desincronizar, mediante un reajuste de las fases. Los trenes de impulsos de estimulación son construidos sin utilización de la dinámica propia de la población de neuronas, que se ha de desincronizar y, en este sentido, son señales ajenas

y no fisiológicas para la población de neuronas, que se ha de desincronizar. Con el fin de reprimir la sintomatología enfermiza, los trenes de impulsos de estimulación se deben de aplicar con una alta intensidad, lo cual permite esperar la adaptación de la población de neuronas, que se ha de desincronizar, a las excitaciones no fisiológicas y a efectos colaterales eventuales.

5

Es objeto del invento, por lo tanto, un dispositivo para la desincronización de una actividad cerebral neuronal, con el que se puedan tratar de un modo suave y eficiente pacientes con una actividad cerebral sincronizada de un modo enfermizo. En este caso se debe de reprimir una adaptación a una excitación permanente no fisiológica. Se deben de impedir procesos largos y tediosos de calibración, y la estimulación debe tener éxito también cuando el componente de frecuencia principal de la actividad rítmica patológica está sujeto a fuertes fluctuaciones. Además, el dispositivo debe de conseguir una desincronización duradera, y se deben de evitar de una manera amplísima estados no fisiológicos transitorios, debidos a una estimulación. El dispositivo conforme al invento no necesita ninguna adicional distribución según las necesidades, la cual se puede añadir opcionalmente como se describe en el párrafo 6.3, por lo tanto es realizable de manera fácil y se plantean solamente pequeñas exigencias en cuanto a la complejidad del sistema electrónico de distribución y por consiguiente también en cuanto al consumo de corriente eléctrica. El dispositivo de estimulación conforme al invento debe de funcionar de un modo ahorrativo de corriente eléctrica, de manera tal que las baterías del estimulador implantado en el paciente deben de ser recambiadas quirúrgicamente con menos frecuencia.

Partiendo del concepto de prefacio de la reivindicación 1, el problema se resuelve conforme al invento mediante las características indicadas en la parte caracterizante de la reivindicación 1. Mediando utilización de la actividad medida y elaborada de la población de neuronas que se han de desincronizar en forma de una señal de estimulación de retroacción (en inglés feedback), véase el párrafo 3, el problema planteado por esta misión se resuelve mediante el hecho de que las neuronas de por lo menos dos regiones parciales de una zona cerebral o de por lo menos dos zonas cerebrales correspondientes funcionalmente, son influidas en cuanto a su actividad con por lo menos dos electrodos mediante la estimulación con excitaciones individuales que presentan diferentes retrasos cronológicos, de manera tal que se llega sorprendentemente a una desincronización completa de la población estimulada de neuronas, con lo cual en el caso de una persona enferma se reprime la sintomatología. Para esto, el dispositivo conforme al invento contiene un sistema de distribución 4, que recibe la señal a medir del sensor 3 o de los sensores 3, y que a partir de esta señal genera por lo menos dos señales de estimulación y las transmite a los electrodos 2.

El dispositivo conforme al invento trabaja ahorrando corriente eléctrica, de tal manera que las baterías implantadas en el paciente tienen que ser intercambiadas con menos frecuencia.

El dispositivo conforme al invento hace posible aprovechar el efecto conseguido intraquirúrgicamente con la estimulación que se ha de desincronizar, para la elección del sitio diana más apropiado para el electrodo profundo. Para esto, durante la implantación del electrodo profundo en la zona del sitio diana previamente calculado anatómicamente en escalones de mm, se lleva a cabo precedentemente una excitación de prueba con el dispositivo conforme al invento. El sitio diana, en el que se puede conseguir el mejor efecto terapéutico, es escogido como sitio diana para la implantación duradera. Además, junto a las enfermedades arriba mencionadas, que presentan una actividad patológicamente sincrónica que persiste frecuentemente, con una frecuencia relativamente constante, también se pueden tratar unas enfermedades en las cuales se trate solo intermitentemente (apareciendo durante breve tiempo) a una actividad sincrónica patológicamente. Una indicación principal es en este caso el tratamiento de enfermos epilépticos, que (ya) no pueden ser tratados con medicamentos. El dispositivo conforme al invento puede dar lugar a una desincronización en el caso de las siguientes enfermedades: la enfermedad de Parkinson, el temblor esencial, la distonía, la epilepsia y las enfermedades compulsivas.

Unos perfeccionamientos ventajosos del invento se indican en las reivindicaciones subordinadas.

Las Figuras muestran formas de realización ilustrativas del invento:

Muestran:

la Fig. 1: un dispositivo conforme al invento

55

la Fig. 2a: la evolución cronológica del grado de desincronización durante un intervalo de estimulación. Unos valores pequeños (grandes) corresponden a una sincronización pequeña (grande). La estimulación comienza en el punto de tiempo de 2 segundos y termina en el punto de tiempo de 25 segundos.

la Fig. 2b: la evolución cronológica de la actividad neuronal de las células nerviosas, medida a través de un sensor 3, durante la estimulación de la Figura 2.

la Fig. 2c: muestra la evolución cronológica de la excitación individual aplicada a través de un electrodo 2, durante la estimulación de la Figura 2.

65

la Fig. 3: un ejemplo de una aplicación de un modelo de estimulación a través de 4 electrodos con cuatro retrasos cronológicos diferentes.

## ES 2 327 932 T3

la Fig. 4: un ejemplo de una aplicación de excitación con 4 electrodos y dos retrasos cronológicos diferentes y de polaridad diversa.

5 En las Figuras 2a, b y c las abscisas designan los ejes de tiempo en segundos, mientras que en las ordenadas se registra el grado de desincronización (Fig. 2a) o respectivamente la actividad neuronal medida (Fig. 2b) o una excitación individual ilustrativa (Fig. 2c), en cada caso en unidades arbitrarias. La actividad neuronal medida a través del sensor 3 (Fig. 2b) sirve como base para el establecimiento de las excitaciones individuales. La actividad neuronal medida a través del sensor 3 (Fig. 2b) sirve como señal de distribución para la aplicación de una excitación.

10 En la Figura 3 se representa en las abscisas el eje de tiempo en segundos, mientras que las ordenadas se representa la actividad neuronal medida en unidades arbitrarias y las excitaciones individuales, por ejemplo en el sentido de la corriente eléctrica aplicada, en unidades arbitrarias. A través de los cuatro electrodos 2 se aplica el mismo modelo de estimulación con la misma polaridad, pero con cuatro diferentes retrasos cronológicos, por ejemplo equidistantes.

15 En la Figura 4 las abscisas son el eje de tiempo en segundos, mientras que en las ordenadas se representan la actividad neuronal medida en unidades arbitrarias, y las excitaciones individuales, por ejemplo en el sentido de la corriente eléctrica aplicada, en unidades arbitrarias. Alternativamente a la modificación de los retrasos cronológicos se puede modificar también la polaridad de las excitaciones individuales. Por ejemplo, a través de los primeros electrodos 2 se puede aplicar una excitación de estimulación con igual retraso cronológico, pero con diferente polaridad. De modo correspondiente, a través de los electrodos tercero y cuarto 2 se aplica una excitación de estimulación con otro retraso cronológico pero con polaridad diversa. La respectiva polaridad de las excitaciones individuales es caracterizada por los símbolos “+” y “-”.

25 El dispositivo de acuerdo con la Figura 1 comprende un amplificador separador 1, con el que están conectados por lo menos dos electrodos 2 así como por lo menos un sensor 3 para la determinación de señales fisiológicas de medición. El amplificador separador está además en comunicación con una unidad 4 para la elaboración y distribución de señales, que está conectada con un emisor óptico para la estimulación 5. El emisor óptico 5 está unido a través de conductores de ondas luminosas 6 con un receptor óptico 7, que está en comunicación con una unidad estimuladora 8 para la generación de señales. La unidad estimuladora 8 para la generación de señales está en comunicación con por lo menos dos electrodos 2. Junto a la zona de entrada de los electrodos 2 en el amplificador separador 1 se encuentra un relevador 9 o un transistor. La unidad 4 está en comunicación a través de un conductor 10 con un emisor de telemetría 11, que está comunicación con un receptor de telemetría 12, que se encuentra fuera del aparato que se ha de implantar, y con los que está conectado un medio para la visualización, elaboración y almacenamiento de los datos 13. Como sensores 3 se pueden emplear por ejemplo electrodos epicorticales, electrodos profundos, electrodos cerebrales o electrodos periféricos.

35 En el caso de los electrodos 2 se trata en cada caso de por lo menos dos hilos conductores, a cuyos extremos se aplica una diferencia de potencial con la finalidad de realizar la estimulación. En este contexto puede tratarse de macro- o microelectrodos. Alternativamente, en los casos de los electrodos 2 puede tratarse cada vez también de hilos conductores individuales. En este caso, con el fin de realizar la estimulación se aplica en cada caso una diferencia de potencial entre un hilo conductor individual y la parte metálica del alojamiento del generador. De modo adicional, pero no obligatorio, a través de los electrodos 2 se puede medir una diferencia de potencial, con el fin de comprobar una actividad patológica. En otra forma de ejecución adicional, los electrodos 2 pueden componerse de más de dos hilos conductores individuales, los cuales se pueden aprovechar tanto para la determinación de una señal de medición en el cerebro, como también para la estimulación. Por ejemplo, cuatro hilos conductores pueden estar colocados dentro de un cable conductor, pudiendo aplicarse o medirse una diferencia de potencial entre extremos diferentes. De esta manera se puede hacer variar el tamaño de la zona diana derivada o respectivamente estimulada. El número de los hilos conductores, a base de los que se compone el electrodo, está limitado hacia valores superiores solamente por el espesor, vinculado con ello, del cable que se ha de introducir en el cerebro, de manera tal que se tiene que dañar la menor cantidad posible de material cerebral. Unos electrodos usuales en el comercio comprenden cuatro hilos conductores, pero se pueden abarcar también cinco, seis o más hilos conductores, pero también solamente tres hilos conductores.

45 Para el caso de que los electrodos 2 comprendan mas de dos hilos conductores, por lo menos uno de estos hilos conductores pueden funcionar también como sensor 3, de modo tal que en este caso se presenta una forma de ejecución, en la cual los electrodos 2 y el sensor 3 están reunidos en una única pieza componente. Los hilos conductores de los electrodos 2 pueden tener longitudes diversas, de manera tal que ellos pueden penetrar en diferentes profundidades del cerebro. Si los electrodos 2 se componen de  $n$  hilos conductores, siendo  $n$  un número entero, entonces una estimulación puede efectuarse a través de por lo menos una pareja de hilos conductores, siendo posible en el caso de la formación de parejas cualquier combinación secundaria de hilos conductores. Junto a esta pieza componente pueden estar presentes también adicionalmente unos sensores 3 que no están unidos constructivamente con los electrodos 2.

55 A modo de ejemplo y hablando de una manera intuitiva, mediante el dispositivo conforme al invento se mide la actividad neuronal en una primera etapa por medio de los sensores. En una segunda etapa, las señales de estimulación se generan mediante un retraso cronológico y eventualmente mediante una elaboración adicional de la actividad neuronal. A través de por lo menos dos electrodos implantados, estas señales de estimulación son utilizadas entonces en una tercera etapa de trabajo con unos retrasos cronológicos preferiblemente diferentes para la estimulación. Como consecuencia de esta estimulación, en el tejido estimulado aparece una desincronización. Detalles acerca del modo de funcionamiento del dispositivo conforme al invento se explican en el párrafo 1.

Tal como se describe en el párrafo 6, el dispositivo conforme al invento se puede realizar en diferentes formas de ejecución de la distribución cronológica de la aplicación de excitaciones. Las variantes de la distribución cronológica de la aplicación de excitaciones son una aplicación de las excitaciones permanente, recurrente y distribuida según las necesidades.

5

La aplicación permanente de excitaciones realizada conforme al invento es una sencilla forma de ejecución del dispositivo conforme al invento, que trabaja sin distribución adicional según las necesidades y que aplica de manera permanente excitaciones, tal como se describe en el párrafo 6.1. Por consiguiente, la aplicación permanente de excitaciones constituye una forma de ejecución fácil de realizar del dispositivo conforme al invento. Al mismo tiempo, a causa de la distribución autorregulable según las necesidades, conforme al invento, que se describe en el párrafo 5, se efectúa un buen efecto desincronizador de la estimulación permanente en el caso de una pequeña entrada de energía en la población diana.

10

En el caso de la aplicación recurrente de excitaciones conforme al invento, el dispositivo conforme al invento dispone de un sistema de distribución, el cual está programado de manera tal que él realiza una aplicación a los electrodos 2 de las señales de estimulación solamente durante determinados intervalos de tiempo. Fuera de estos intervalos de tiempo no se efectúa ninguna estimulación. Por lo tanto, la unidad de distribución 4 está programada de tal manera que en la forma de ejecución de la estimulación recurrente que se describe en el párrafo 6.2, en puntos de tiempo determinados por la unidad de distribución 4, que de manera preferida se suceden periódicamente, se genera una señal de estimulación con una duración calculada por unidad de distribución 4 y se entrega a los electrodos 2. Tal como en el caso de la aplicación permanente de excitaciones, la distribución autorregulable según las necesidades de la amplitud de la señal de estimulación tiene lugar también en el caso de una aplicación recurrente de excitaciones.

15

20

En el caso de la aplicación de excitaciones, distribuida según las necesidades, de acuerdo con el invento, el dispositivo conforme al invento dispone de un adicional sistema de distribución según las necesidades. Para esto el dispositivo conforme al invento está equipado de manera preferida con unos medios, que reconocen como patológicas a las señales de los electrodos 2 y/o de los sensores 3, y que en el caso de la presencia de un modelo patológico entregan a través de los electrodos 2 unas excitaciones, que dan lugar a que la actividad neuronal patológica en las subpoblaciones estimuladas por los electrodos individuales 2, experimente una desincronización, y por consiguiente se aproxime más a la actividad fisiológica natural. La actividad patológica se diferencia de la actividad sana por una modificación característica de su modelo y/o de su amplitud y/o de su contenido de frecuencia. Los medios para el reconocimiento del modelo patológico son en este caso un ordenador, que se elabora la señales medidas de los electrodos 2 y/o del sensor 3 y las compara con datos almacenados en el ordenador. El ordenador dispone de un soporte de datos, que almacena datos. Éstos se pueden usar dentro del marco de la calibración y/o de la distribución de acuerdo con los párrafos 6 y 7. La unidad de distribución 4 puede comprender por ejemplo un chip u otro dispositivo electrónico que tenga un rendimiento de cálculo comparable.

25

30

35

Dependiendo de la aparición y de la agudización de las características patológicas en la actividad neuronal elaborada, en la forma de ejecución de la aplicación de excitaciones distribuida según las necesidades, que se describe en el párrafo 6.3, se entrega una señal de excitación a los electrodos 2, de manera tal que se efectúa una estimulación del tejido cerebral. El dispositivo conforme al invento dispone de unos medios para el reconocimiento de la aparición y/o de la agudización de las características patológicas en la actividad neuronal medida a través del sensor 3. La unidad de distribución 4 está programada de tal manera que en la forma de ejecución de una aplicación de excitaciones, distribuida según las necesidades, que se describe en el párrafo 6.3, por una parte, por la unidad de distribución 4 se genera una señal de estimulación y se entrega a los electrodos 2. En total deben de almacenarse todos los parámetros relevantes para el dispositivo conforme al invento, en cuanto al tipo y a la intensidad de los estímulos, así como también en cuanto a sus retrasos cronológicos así como una información acerca de la aplicación específica para los electrodos así como también los valores medidos determinados a través del sensor 3 que son relevantes para los modos de funcionamiento distribuidos según las necesidades o respectivamente los parámetros derivados de ellos.

50

La unidad de distribución 4 activa a los electrodos preferiblemente de la siguiente manera: Los datos de distribución y regulación son transmitidos por la unidad de distribución 4 a un emisor óptico para la estimulación 5, el cual activa a través del conductor de luz 6 al receptor óptico 7. Mediante el acoplamiento óptico de señales de distribución en el receptor óptico 7, se establece un desacoplamiento galvánico de la distribución de estimulaciones por los electrodos 2. Esto significa que se impide una interpolación de señales perturbadoras desde la unidad 4 para la elaboración y distribución de señales en los electrodos 2. Como receptor óptico 7 entra en consideración por ejemplo una célula fotoeléctrica. El receptor óptico 7 transmite a la unidad estimuladora 8 las señales introducidas a través del emisor óptico para la estimulación 5. A través de la unidad estimuladora 8 se transmiten entonces unos estímulos deliberados a través de los electrodos 2 a la región diana en el cerebro. Para el caso de que a través de los electrodos 2 también se mida, partiendo del emisor óptico para la estimulación 5 a través del receptor óptico 7 se activa también un relevador 9, con lo cual se impide la interpolación de señales perturbadoras. El relevador 9 o el transistor asegura que la actividad neuronal se pueda medir de nuevo inmediatamente después de cada estímulo, sin que se module en exceso el amplificador separador. El desacoplamiento galvánico no debe de efectuarse imperativamente mediante un acoplamiento óptico de las señales de distribución, sino que más bien se pueden utilizar también otros sistemas alternativos de distribución. Éstos pueden ser por ejemplo acoplamientos acústicos, por ejemplo en la región de los ultrasonidos. Una distribución exenta de perturbaciones puede ser realizada también por ejemplo tomando ayuda de apropiados filtros analógicos o digitales.

65

Además, el dispositivo conforme al invento está en comunicación de manera preferida con medios para la visualización y la elaboración de las señales así como para el aseguramiento de los datos 13 a través de los receptores de telemetría 12. En tal caso, la unidad 13 puede disponer de los procedimientos abajo mencionados para el análisis de los datos.

Además, el dispositivo conforme al invento puede estar en comunicación a través del receptor de telemetría 13 con un adicional banco de datos de referencia, con el fin de por ejemplo vigilar el funcionamiento correcto del aparato y eventualmente estructurar de manera más eficiente los mecanismos de distribución descritos en el párrafo 7.2, mediante una modificación de los parámetros.

En el párrafo 1 se explica detalladamente el mecanismo de la estimulación. Una definición de los conceptos más importantes puede encontrarse en el párrafo 2. Las etapas de trabajo desde la medición de la actividad neuronal pasando por su elaboración hasta llegar a la generación de las excitaciones globales, se explican en el párrafo 3. La disposición en el espacio de los electrodos y sensores es objeto del párrafo 4. El párrafo 5 se ocupa de la distribución autorregulable según las necesidades de la amplitud de la estimulación. La distribución de la aplicación de excitaciones y la calibración y adaptación de los parámetros de estimulación se describen en los párrafos 6 y 7. Las ventajas del dispositivo conforme al invento se exponen en el párrafo 8.

### 1. Mecanismo de la estimulación

Una meta de la estimulación es la de contrarrestar una sincronización presente de modo condicionado por una enfermedad en una población de células, mediante una desincronización. Esto se realiza aplicando a por lo menos dos sitios unas excitaciones, que son generadas mediante el recurso de que se mide la actividad neuronal y, después de una etapa de elaboración eventualmente presente, se transforma en una señal de estimulación y preferiblemente se aplica de un modo retrasado cronológicamente, por lo que se ajusta de manera sorprendente una desincronización. El efecto desincronizador de la estimulación es apoyado mediante la interacción aumentada enfermizamente entre las neuronas y la disminución del efecto de estimulación con la distancia del tejido estimulado hasta el electrodo. Hablando de una manera intuitiva, se usa la energía del sistema sobre el que se ha de influir, con el fin de conseguir un efecto terapéutico con una intervención mínima. Con el dispositivo conforme al invento, la población de células nerviosas, que se ha de desincronizar se lleva inmediatamente a un estado desincronizado. El estado deseado, es decir la desincronización completa, se ajusta típicamente, durante unos pocos períodos de la actividad neuronal, con frecuencia en menos de un período.

Típicamente existe la necesidad de una estimulación permanente o recurrente, puesto que la población de células nerviosas, que se ha de desincronizar, después de una desconexión de la estimulación, según la experiencia, se resincroniza de nuevo. Puesto que la estimulación está en conexión directa con la actividad neuronal de la zona diana o de una zona asociada, la amplitud de la estimulación es minimizada automáticamente después de una desincronización exitosa. Esto es hecho posible mediante el recurso de que como excitación de estimulación se usa la señal de estimulación de retroacción, es decir la actividad neuronal elaborada, es decir que el grado de la sincronización regula permanentemente la intensidad de la estimulación. Este proceso funciona para un gran intervalo de los parámetros de estimulación modificables, tales como por ejemplo el período de estimulación T, el retraso cronológico y la intensidad, no necesita ninguna calibración complicada y dispone de una gran tolerancia de errores. Además, la entrada de energía en el tejido que se ha de desincronizar se puede minimizar a causa de la conexión directa entre una actividad neuronal y un modelo de estimulación, lo cual permite esperar unos menores efectos colaterales.

A continuación se deben de explicar a modo de ejemplo el dispositivo conforme al invento y su funcionamiento.

El dispositivo conforme al invento y el sistema de distribución están provistos de unos medios que pueden llevar a cabo todas las etapas del procedimiento de tratamiento conforme al invento. Con las etapas de procedimiento que se divulgan deben ser divulgados por lo tanto implícitamente también los medios para la realización de la etapa de procedimiento en cuestión. Las etapas de procedimiento constituyen por consiguiente también al mismo tiempo las características funcionalizadas del dispositivo.

Conforme al invento, los electrodos son introducidos en la región cerebral, que es responsable de la formación del cuadro patológico. O bien directamente en la región, o en una o varias poblaciones de células nerviosas o haces de fibras nerviosas que están unidas con esta región, se colocan conforme al invento por lo menos dos pero preferiblemente cuatro y también tres o más electrodos. El número de los electrodos está limitado solamente por el hecho de que no debe de estar presente ninguna densidad arbitrariamente alta de electrodos en una región cerebral, para que el tejido no sea dañado innecesariamente y sobre todo se disminuya el riesgo de hemorragias al introducir los electrodos. En cualquier caso el número de los electrodos introducidos en la región debe de ser de N, con  $N \geq 2$ .

Cada electrodo entrega en tal caso a su entorno una señal, la cual conducida o bien directamente a su entorno o a través de un haz de fibras nerviosas, produce una desincronización en una otra zona distinta. Con el fin de realizar una desincronización, la actividad neuronal medida y elaborada, en cada caso retrasada cronológicamente, véase el párrafo 3, se utiliza como excitación de estimulación. El dispositivo conforme al invento dispone por lo tanto de un sistema de distribución, que activa por lo menos a dos electrodos 2, de tal manera que ellos, en su entorno inmediato y/o por transmisión de la estimulación a través de un haz de fibras, producen en otra zona distinta del cerebro una desincronización.

Conforme al invento, se activan preferiblemente  $N$  electrodos con  $N \geq 2$ , de tal manera que se presenta un desplazamiento cronológico de las señales de electrodos individuales en  $T/N$ , siempre y cuando que los electrodos 2 estimuladores se encuentren en la zona que se ha de desincronizar.  $T$  es en este caso, tal como se describe más adelante, el período de la actividad neuronal rítmica, que se ha desincronizar. En el caso de que por lo menos uno de los electrodos 2 estimuladores no se encuentre en la zona que se ha de desincronizar, al realizar la activación de uno de tales electrodos 2 se debe tomar en consideración el tiempo de funcionamiento que transcurre entre el sitio de la excitación, y el sitio de la población de neuronas que ha sido influida de esta manera. Esto se describe en el párrafo 7.3. Por consiguiente, el dispositivo conforme al invento dispone de un sistema de distribución que en el caso de  $N$  electrodos genera preferiblemente una señal de estimulación desplazada cronológicamente que en lo esencial es una enésima ( $N$ -ésima) parte del período de la actividad que se de desincronizar. El desplazamiento cronológico es en este caso preferiblemente en lo esencial equidistante.

Sorprendentemente, en el caso de este desplazamiento cronológico equidistante en la población de neuronas en cada caso influida por los  $N$  electrodos 2 no se produce sencillamente sólo una subdivisión de la población de neuronas en  $N$  poblaciones parciales que se han sincronizado en cada caso por sí solas. Más bien, en el caso de esta estimulación se trata sorprendentemente de una desincronización de la población total de neuronas, que se ha de desincronizar, lo cual va acompañado de una represión de los síntomas patológicos. Si por lo menos un electrodo 2 se encuentra fuera de la zona que se ha de desincronizar, entonces se tienen que tomar en consideración unos efectos de la estimulación indirecta, tal como se describen en el párrafo 7.3.

Con el nuevo procedimiento/con el nuevo dispositivo, la desincronización se consigue de un modo cualitativamente distinto en comparación con el estado de la técnica, que arriba se ha mencionado. En vez de afectar de un modo deliberado a la agrupación de células nerviosas sincrónicas enfermizamente, en una fase vulnerable de su ritmo, la agrupación de células nerviosas afectada, coordinada cronológicamente de manera sencilla en varios sitios, véase el párrafo 3.3, es estimulada de una manera tal que aparece una desincronización.

En este caso se utiliza la actividad neuronal elaborada según el párrafo 3.2 en los sitios de excitación individuales. Se debe de estimular en por lo menos dos y preferiblemente en más de dos sitios de excitación. La desincronización que aparece sorprendentemente es apoyada mediante la interacción aumentada enfermizamente entre las neuronas y por el efecto de estimulación decreciente con la distancia entre el sitio de estimulación y la neurona que se ha de estimular. Se aprovecha en este caso un mecanismo de efectos, que es responsable de la sincronización enfermiza. Se aprovecha, hablando de una manera intuitiva, la energía del sistema sobre el que se ha de influir, a fin de conseguir un efecto terapéutico con una intervención mínima. Los mejores resultados se consiguen cuando se utilizan excitaciones globales con unos retrasos cronológicos en lo esencial equidistantes. Se consiguen, sin embargo, también todavía unos éxitos del tratamiento, cuando los retrasos cronológicos de las excitaciones entregadas a través de los electrodos 2 no son equidistantes. En uno de tales casos se establece por lo menos una desincronización parcial. Los resultados del tratamiento son embargo tanto mejores cuanto más se aproximen los retrasos cronológicos escogidos a unos retrasos cronológicos equidistantes.

## 40 *2 Definición de los conceptos*

### *Población de células*

En lo sucesivo, como la población diana se entiende la población de células nerviosas que ha sido estimulada directamente por medio de un electrodo de estimulación implantado.

Una población diana es estimulada directamente por medio de un electrodo implantado en ella o cerca de ella. La población de células nerviosas, que es activa sincrónicamente de un modo enfermizo, es designada como zona que se ha de desincronizar o como población de células nerviosas, que se ha de desincronizar o como población de neuronas, que se ha de desincronizar. La zona que se ha de desincronizar no está vinculada a límites anatómicos. Más bien, por tal concepto se debe de entender por lo menos un componente, que se compone del conjunto de

- por lo menos una parte por lo menos una zona anatómica,
- por lo menos una zona anatómica total.

La zona que se ha de desincronizar puede ser estimulada ya sea directa o indirectamente.

### *Estimulación directa*

En este caso el electrodo de estimulación 2 se encuentra situado directamente dentro de la zona que se ha de desincronizar. Este electrodo 2 influye en este caso sobre la población diana que se encuentra en la zona que se ha de desincronizar.

### *Estimulación indirecta*

En este caso la zona que se ha de desincronizar no es estimulada directamente mediante el electrodo de estimulación 2. Más bien, a través del electrodo 2 se estimulan una población diana o un haz de fibras, que se han de unir

estrechamente de modo funcional con la zona que se ha de desincronizar. En este caso el efecto de estimulación es conducido a la zona que se ha desincronizar preferiblemente a través de uniones anatómicas. Para la estimulación indirecta se debe de introducir, como concepto principal para la población diana y el haz de fibras, el concepto de zona diana. Por el concepto de zona diana se deben de entender a continuación la población de neuronas, unida estrechamente de modo funcional con la zona que se ha de desincronizar, y el haz de fibras que se ha de unir, que se estimulan directamente mediante electrodos 2 implantados.

#### *Actividad neuronal*

La descripción del mecanismo del dispositivo conforme al invento está apoyada esencialmente en el concepto de la actividad neuronal. La actividad neuronal de la población de neuronas, que se ha de desincronizar, y/o de una población de neuronas, vinculada estrechamente con ella, se mide, se almacena de acuerdo con el párrafo 3.2, y se utiliza como una señal de estimulación, con lo cual se realiza la distribución autorregulable según las necesidades, conforme al invento. En lo sucesivo como la actividad neuronal medida de la población de neuronas, que se ha de desincronizar, se entiende una señal, que reproduce el desarrollo cronológico de la actividad de la población de neuronas, que se ha de desincronizar. Por ejemplo unos potenciales de campo locales pueden reproducir el desarrollo cronológico de la actividad de la población de neuronas, que se ha de desincronizar. La actividad neuronal se puede medir de manera preferida directamente en la zona que se ha de desincronizar, pero también se puede medir una actividad asociada con la actividad neuronal de la zona que se ha de desincronizar, por ejemplo de otra zona cerebral distinta, aquí, por ejemplo, el córtex motor, o la actividad de un conjunto de músculos, que es controlado por la zona que se ha de desincronizar. En otra forma de ejecución adicional del dispositivo conforme al invento se pueden medir en diferentes sitios y combinar unas actividades neuronales, con el fin de obtener una representación suficiente de la actividad neuronal de la población de neuronas, que se ha de desincronizar. También estas magnitudes asociadas con la actividad neuronal de la zona que se ha de desincronizar, se designan en lo sucesivo como actividad neuronal.

#### *Señal de estimulación de retroacción*

Como señal de estimulación de retroacción se entiende la señal que representa según el párrafo 3.2 la actividad neuronal medida y elaborada, y que sirve como fundamento para las explicaciones individuales.

#### *Ritmo*

Como un ritmo se entiende la actividad neuronal rítmica, es decir aproximadamente periódica, que se establece como consecuencia de una actividad sincrónica de células nerviosas aumentada excesivamente de una manera enfermiza. Un ritmo puede aparecer durante breve tiempo o ser largamente persistente.

#### *Período*

Un concepto primordial para el dispositivo conforme al invento es el período de la actividad neuronal rítmica, que sirve como referencia cronológica para la aplicación de las excitaciones individuales. Mediante adaptación del período de estimulación  $T$ , tal como se describe en el párrafo 7.2.1, se da lugar preferiblemente a que el período de la actividad neuronal rítmica coincide con el período de estimulación  $T$ .

#### *Retraso cronológico*

Mediante el dispositivo conforme al invento se transmiten al electrodo de estimulación 2 unas señales, que corresponden a la actividad neuronal medida según el párrafo 3.1 y eventualmente elaborada, en un punto de tiempo más temprano. Este desplazamiento cronológico se menciona en lo sucesivo como retraso cronológico y constituye un importante parámetro de estimulación que está en conexión con el período de la actividad neuronal rítmica.

#### *Excitación individual*

Como una excitación individual, véase el párrafo 3.3, se entiende en lo sucesivo una excitación de estimulación, que es aplicada a través de un electrodo individual y actúa en un intervalo de tiempo. Para esta excitación de estimulación se utiliza la actividad neuronal elaborada según el párrafo 3.2.

#### *Excitación global*

Una excitación global es la excitación global de las excitaciones individuales aplicadas a través de los electrodos, véase el párrafo 3.4.

### *3. Tipo de la excitación de estimulación*

#### *3.1. Medición de la actividad neuronal*

La evolución cronológica de la actividad neuronal de la zona que se ha de desincronizar se puede medir directa o indirectamente a través de los sensores 3.

## ES 2 327 932 T3

Los sensores 3 (véase la Figura 1) se encuentran dentro del cerebro y/o fuera del cerebro. Dentro del cerebro, ellos están colocados en la zona que se ha de desincronizar y/o por lo menos en otra zona distinta, que está en comunicación funcionalmente con aquella. Fuera del cerebro, los sensores 3 se encuentran junto a unas partes del cuerpo, que están en vinculación con la actividad neuronal sincronizada enfermizamente, p.ej. como electrodos situados junto a un músculo que está estremeciéndose. Las señales de medición de la actividad neuronal y/o no neuronal, por ejemplo muscular, se elaboran y almacenan en una unidad 4 destinada a la elaboración de señales. La elaboración y el almacenamiento se pueden efectuar en tal caso permanentemente y/o a intervalos discretos en el tiempo. En el último caso, la duración y/o las distancias de los intervalos de medición discretos se determinan mediante un algoritmo determinístico y/o estocástico.

### 3.2 Elaboración de las señales neuronales de medición

Las señales de medición almacenadas en la unidad destinada para la elaboración de señales 4 se elaboran a continuación, con el fin de poner a disposición unas señales de estimulación. Se pueden utilizar las siguientes etapas de elaboración.

1. La actividad neuronal medida puede ser filtrada, p.ej. se puede llevar a cabo una filtración de paso de banda de la actividad neuronal. La filtración puede ser necesaria, en el caso de que a través de un sensor 3, junto a la actividad específica para una enfermedad se mida adicionalmente una actividad todavía no específica para una enfermedad, por ejemplo a partir de otras poblaciones de neuronas. Puesto que la actividad específica para una enfermedad aparece de una manera típica en un intervalo de frecuencias, que es diferente del intervalo de frecuencias de la actividad no específica para una enfermedad, en este caso se lleva a cabo preferiblemente una determinación de la actividad en el intervalo de frecuencias, que es específico para una enfermedad. Esto se realiza por ejemplo mediante un análisis de las frecuencias. Asimismo se pueden necesitar un análisis de óndulas (Wavelet) y/o una transformación de Hilbert y/o una filtración en dominios cronológicos.
2. Si a través de varios sensores 3 se mide la actividad neuronal de la población de neuronas, que se ha desincronizar, entonces se puede llevar a cabo una combinación y/o transformación lineal y/o no lineal, por ejemplo una multiplicación, una suma o un cálculo de una función de las actividades neuronales medidas.
3. La actividad neuronal medida es retrasada cronológicamente. Los retrasos cronológicos, utilizados aquí para esto, son definidos en los párrafos 3.3 y 3.4 y toman en consideración también, según el párrafo 7.3, la situación de los electrodos de estimulación en lo que se refiere a la población de neuronas, que se ha de desincronizar. Además de esto, los retrasos cronológicos pueden ser adaptados de manera preferida durante la estimulación según los párrafos 7.2.1 y 7.2.2.
4. La actividad neuronal medida es amplificada. La actividad neuronal medida es más pequeña en algunos ordenes de magnitud que las amplitudes de estimulación, lo cual, según la experiencia, conduce a un efecto de estimulación. Por lo tanto, se ha de llevar a cabo una amplificación, que puede ser adaptada de acuerdo con el párrafo 7.2.3 durante la estimulación.
5. Puesto que unas señales con altos gradientes tienen un gran efecto sobre la dinámica neuronal, la actividad neuronal medida es codificada por ejemplo en forma de trenes de impulsos o respectivamente de trenes de impulsos de alta frecuencia, a base de impulsos rectangulares cortos. Para el aumento del efecto de estimulación se pueden utilizar también otros procedimientos de codificación.
6. La polaridad de la actividad neuronal es modificada. Esto se utilizó por ejemplo para la excitación global esquematizada en la Figura 4.
7. La amplitud máxima de la señal de estimulación es limitada.
8. La actividad neuronal medida es transformada en el sentido de que resultan unas señales de estimulación, cuya entrada de carga neta es esencialmente de cero.

Excepto el punto 3, los puntos 1, 2 y 4 hasta 6 se han de utilizar opcionalmente.

La actividad neuronal elaborada se determina mediante la utilización de una combinación arbitraria de las etapas de tratamiento arriba mencionadas.

### 3.3 Forma de las excitaciones individuales

Como una excitación individual se ha de entender en lo sucesivo una excitación de estimulación, que es aplicada a través de un electrodo individual y que actúa en un intervalo de tiempo. Para estas excitaciones de estimulación se utiliza la señal de estimulación de retroacción, es decir la actividad neuronal elaborada de acuerdo con el párrafo 3.2.

Como una estimulación coordinada en el tiempo se entiende en este contexto por ejemplo que las excitaciones individuales son aplicadas a través del respectivo electrodo 2 con unos retrasos cronológicos en cada caso apropiados,

preferiblemente diferentes, y también con una duración diferente -tal como se describe en el párrafo 3.4- con el fin de producir una desincronización entre las subpoblaciones estimuladas y dentro de las subpoblaciones de las poblaciones neuronales que se han de desincronizar. Los retrasos cronológicos son indicados por ejemplo como fracciones del período de la actividad neuronal oscilatoria, que se ha de desincronizar, y preferiblemente ascienden esencialmente de manera preferida a un múltiplo de una enésima ( $N$ -ésima) parte del período siendo  $N$  un pequeño número entero, por ejemplo 4.  $N$  es en este contexto un número entero, de manera preferida por debajo de 1.000, de manera especialmente preferida menor que 100 y en particular menor que 10.

Los retrasos cronológicos de las excitaciones individuales se pueden escoger p.ej. mayores que el período de estimulación  $T$ . Para esto, el dispositivo conforme al invento dispone de unos medios, que aplican del modo descrito las excitaciones eléctricas de estimulación que se han descrito. Los medios son unos electrodos 2, un sistema de distribución 4, que entrega señales de distribución a los electrodos 2 para la entrega de estas excitaciones. Además, unos sensores 3 y la unidad 4 para la elaboración de señales, que recibe la actividad neuronal y la prepara previamente para la utilización ulterior como excitaciones de estimulación. Como excitación global se designan las excitaciones individuales aplicadas a través de los electrodos 2, que, de acuerdo con el mecanismo de acción del dispositivo conforme al invento, provocan una desincronización en la población de neuronas, que se ha de desincronizar. Ejemplos de excitaciones individuales se muestran en las Figuras 3 y 4. Dentro del marco de una excitación global se entrega de manera preferida una excitación individual a través de cada uno de los electrodos.

En el caso de una aplicación repetitiva de excitaciones globales, los electrodos 2, activados en el marco de una excitación global, se pueden hacer variar. En particular, el conjunto parcial de los electrodos 2, que es activado a través de la respectiva excitación global, se puede escoger mediante un algoritmo estocástico y/o determinístico.

### 3.4 Modelo de las excitaciones globales

Dentro del marco de la aplicación de una excitación global, a través de por lo menos dos electrodos de estimulación 2, pero preferiblemente a través de cada uno de los electrodos individuales de estimulación 2, se aplica una excitación individual. De manera preferida se generan unas excitaciones globales, cuya entrada de carga neta es en lo esencial de cero. La excitación individual puede adoptar las formas que se han descrito en el párrafo 3.3.

Las excitaciones individuales aplicadas a través de los diferentes electrodos 2, pueden, pero no deben, ser diferentes en lo que se refiere al tipo y/o a la intensidad, determinada por ejemplo mediante la amplificación. Con este fin, el dispositivo conforme al invento dispone de un sistema de distribución, el cual está programado de tal manera que él puede hacer variar el tipo y/o la intensidad de las excitaciones individuales. El tipo y la intensidad de las excitaciones individuales se determinan mediante los parámetros, que son utilizados para las etapas de elaboración que se describen en el párrafo 3.2.

Por ejemplo, en el caso de una estimulación directa a través de  $N$  electrodos 2 se puede aplicar en cada caso la misma excitación individual, en forma de la misma actividad neuronal elaborada de acuerdo con el párrafo 3.2, con una diferencia en el retraso cronológico en cada caso de  $T/N$ , siendo  $T$  el período de estimulación. Por ejemplo, para  $N = 4$ , en cada caso con unos retrasos del tiempo desplazados en cada caso en  $T/4$ , se puede administrar la misma excitación de estimulación continua a través de los electrodos primero, segundo, tercero y cuarto 2, tal como se representa en la Figura 3.

Con esta finalidad, el dispositivo de acuerdo con el invento dispone de un sistema de distribución, el cual está programado de manera tal que él activa a  $N$  electrodos 2 con excitaciones individuales, cuyos retrasos cronológicos son en lo esencial un múltiplo de  $T/N$ .

Como otro ejemplo, se pueden reemplazar unos retrasos cronológicos en el caso de la aplicación de excitaciones, mediante un cambio de la polaridad de las excitaciones individuales. Con esta finalidad, el dispositivo de acuerdo con el invento dispone de un sistema de distribución, el cual está programado de tal manera que él puede activar por lo menos a uno de los electrodos 2 con una polaridad en cada caso variable. Por ejemplo, para  $N = 4$  se pueden aplicar a través de los electrodos primero y segundo 2, y con un retraso cronológico de  $T/4$  a través de los electrodos tercero y cuarto 2, en cada caso una pareja de excitaciones individuales con polaridad opuesta, véase la Figura 4.

Alternativamente a esto, por ejemplo, en particular en el caso de la aplicación de excitaciones distribuidas según las necesidades, que se describe en el párrafo 6.3, los retrasos cronológicos y/o la polaridad y/o la duración de la aplicación y/o la intensidad de las excitaciones individuales se pueden hacer variar dentro de una excitación global de manera sistemática o distribuida aleatoriamente, es decir siguiendo una regla determinística o estocástica. Para esto, el dispositivo conforme al invento dispone de un sistema de distribución, el cual está programado de tal manera que él activa de manera determinística y/o estocástica los retrasos cronológicos y/o la polaridad y/o la duración de la aplicación y/o la intensidad de las excitaciones individuales dentro de una excitación global.

Mediante variación de los retrasos cronológicos y/o de la polaridad y/o de la duración de la aplicación y/o de la intensidad de las excitaciones individuales dentro de la excitación global, se pueden prevenir unos procesos de adaptación en las poblaciones de neuronas, que dan lugar a una elevación de la intensidad de estimulación para alcanzar el mismo efecto terapéutico.

#### 4. Número y disposición espacial de los electrodos y sensores

##### 4.1 Número de los electrodos de estimulación

5 El número de los electrodos 2 se establece como un compromiso de dos pretensiones contrapuestas: Por un lado, la población de neuronas, que se ha de desincronizar, debería de ser subdividida mediante la estimulación en el mayor número posible de subpoblaciones funcionales. Esto se hace tanto mejor cuantos más sean los electrodos que se utilizan para la estimulación. Por otro lado, el número de los electrodos que se han de implantar se debe de mantener lo más pequeño que sea posible, con el fin de prevenir indeseados daños para los tejidos y sobre todo una hemorragia cerebral durante la implantación. Se pueden emplear por lo menos 2 electrodos. Se pueden utilizar también por ejemplo 3  
10 electrodos. Es especialmente preferida la utilización de 4 electrodos, puesto que la desincronización en el caso de 4 electrodos actúa de un modo más pronunciado y más largamente persistente. Con el aumento del número de los electrodos a 5 hasta 100 y más, el efecto de desincronización es mejorado en lo que se refiere a la agudización y a la duración. La utilización de un mayor número de electrodos se puede realizar por ejemplo cuando se utilizan unos  
15 microelectrodos o respectivamente unas modernas tecnologías de neurochips.

##### 4.1.1 Forma de ejecución para el caso de que todos los electrodos 2 estén colocados en la población de células nerviosas, que se ha de desincronizar

20 Los N electrodos, siendo N un número entero mayor que 1, deben de estar dispuestos preferiblemente de tal modo que con cada electrodo individual se pueda estimular una enésima (N-ésima) parte de la población de células nerviosas, que se ha de desincronizar. Esto puede ser realizado con un número diferente de los electrodos y con una diferente disposición geométrica de los electrodos entre ellos. Por ejemplo, se puede escoger una disposición asimétrica arbitraria. De manera preferida, sin embargo, se utilizan en lo esencial unas disposiciones esencialmente simétricas, en particular  
25 en el caso de un pequeño número de electrodos de estimulación, puesto que en el caso de éstos posiblemente aparecen distancias iguales entre los electrodos y por consiguiente se hace posible la subdivisión funcional condicionada por la estimulación, en subpoblaciones equivalentes con la más pequeña entrada de corriente eléctrica. Por ejemplo los puntos finales de los electrodos, proyectados a lo largo de los electrodos, establecen en lo esencial un cuadrado. Por ejemplo, se pueden utilizar también 6 electrodos. En este caso 4 de ellos están dispuestos preferiblemente en lo  
30 esencial como un cuadrado en un plano, mientras que los otros dos están dispuestos perpendicularmente de manera equidistante con respecto a este plano, formando su línea de unión en lo esencial el eje de rotación de los 4 electrodos dispuestos como un cuadrado. Para la realización de diferentes disposiciones geométricas, también los electrodos pueden tener por lo menos parcialmente diferentes longitudes. De acuerdo con el estado de la técnica, existe la posibilidad de combinar varios electrodos de estimulación en un electrodo de estimulación que se ha de implantar, por  
35 ejemplo colocando los contactos de estimulación a diferentes distancias con respecto del extremo del electrodo. De esta manera, se puede conseguir el mismo efecto de estimulación con unos pocos electrodos que se han de implantar, lo cual disminuye aun más la aparición de daños cerebrales.

##### 4.1.2 Forma de ejecución para el caso de que por lo menos un electrodo 2 no esté colocado en la población de células nerviosas, que se ha de desincronizar

40 En el caso de esta forma de estimulación, se estimula en por lo menos una zona diana diferente de la zona que se ha de desincronizar. En este caso, la estimulación indirecta se puede efectuar mediante estimulación de una población de neuronas que es diferente de la población de células nerviosas, que se ha de desincronizar, y/o mediante estimulación de un haz de fibras unido con la población de células nerviosas, que se ha de desincronizar. En este caso, se puede utilizar en una zona diana, o respectivamente en la zona que se ha de desincronizar, o bien por lo menos un electrodo 2 o una disposición de electrodos múltiples que se ha descrito en el párrafo 4.1.1.

##### 4.2 Número de los sensores

50 El dispositivo conforme al invento consiste en lo esencial en que, tal como se ha descrito en los párrafos 1 y 3, las actividades neuronales medidas y elaboradas de la población de neuronas, que se ha de desincronizar, son aplicadas de nuevo como una estimulación. Los sensores 3 son uno de los componentes más importantes del dispositivo conforme al invento y, tal como se describe en el párrafo 3.1, pueden estar colocados o bien fuera de la población de neuronas,  
55 que se ha de desincronizar, o de manera preferida directamente dentro de la población de neuronas, que se ha de desincronizar. De manera preferida se utiliza solamente un sensor 3, con el fin de detectar la actividad de la población de neuronas, que se ha de desincronizar. De esta manera se mantiene lo más pequeño que sea posible el número de los sensores que se han de implantar, con el fin de prevenir innecesarios daños para el tejido y sobre todo una hemorragia cerebral durante la implantación. Sin embargo, se pueden emplear también por ejemplo dos o más sensores, con el  
60 fin de poder reconstituir de manera mucho completa la actividad neuronal de la población de neuronas, que se ha de desincronizar, como una combinación de las actividades medidas.

Además, se reducen adicionalmente o evitan unos posibles daños cerebrales causados por la implantación y se mejora el efecto de estimulación, combinando unos sensores 3 y unos electrodos de estimulación 2 en un electrodo que se ha de implantar.

#### 4.2.1 Forma de ejecución para el caso de que los sensores 3 estén colocados todos ellos en la población de células nerviosas, que se ha de desincronizar

Los sensores 3 deben de estar dispuestos de manera preferida de tal modo que con los sensores se pueda abarcar una gran parte de la población de células nerviosas, que se ha de desincronizar. Esto se puede realizar con una diferente disposición geométrica de los sensores en lo que respecta al tejido que se ha desincronizar. En el caso de una disposición con solamente un sensor 3, éste puede ser colocado por ejemplo en el centro del tejido. En el caso de unas disposiciones con varios sensores, tal como se describe en el párrafo 4.1.1, los sensores pueden estar dispuestos de una manera similar a como la que se describió para los electrodos de estimulación.

#### 4.2.2 Forma de ejecución para el caso de que por lo menos uno de los sensores 3 no esté colocado en la población de células nerviosas, que se ha de desincronizar

En el caso de forma de realizar la medición de actividad, se mide una actividad asociada con la actividad neuronal de la población de neuronas, que se ha de desincronizar, en por lo menos una zona, que es diferente de la zona que se ha de desincronizar. En este caso, tal como se describe en el párrafo 3.1, la medición indirecta se puede efectuar por medio de la medición de la actividad de una población de neuronas, que es diferente de la población de células nerviosas, que se ha de desincronizar, y/o de un haz de fibras y/o de una parte del cuerpo, que está unida con la población de células nerviosas, que se ha de desincronizar.

### 5. Distribución autorregulable según las necesidades de la amplitud de estimulación

Una de las propiedades más importantes del mecanismo del dispositivo conforme al invento es una distribución autorregulable según las necesidades de la amplitud de la señal de estimulación aplicada a una zona que se ha de desincronizar. La autorregulación descrita se efectúa mediante el recurso de que las excitaciones individuales aplicadas se componen de la actividad neuronal elaborada. En el caso de una actividad sincrónica más fuerte en la zona que se ha desincronizar, es de esperar, tal como es conocido por un experto en la especialidad, una gran varianza de la actividad neuronal medida. Esto conduce directamente a una estimulación, retrasada cronológicamente conforme al invento, con una amplitud de estimulación aumentada. Después de haberse alcanzado una desincronización, se espera solamente una actividad neuronal con una pequeña varianza, con lo cual la amplitud de estimulación es influida directamente y reducida espontáneamente. Si aparece de nuevo una resincronización, entonces el dispositivo conforme al invento, toma en cuenta automáticamente la necesidad aumentada de una estimulación desincronizadora, conduciendo la mayor varianza de la actividad neuronal a la formación de excitaciones individuales más fuertes. Esto constituye una distribución autorregulable según las necesidades del dispositivo conforme al invento, véase también la Figura 2c.

El mecanismo, que se presenta como fundamento de la distribución autorregulable según las necesidades, actúa en todas las formas de realización, descritas a continuación con mayor detalle, del dispositivo conforme al invento.

### 6. Distribución de la aplicación de excitaciones

Como la distribución cronológica de la aplicación de excitaciones se entiende una forma de ejecución, preferiblemente programada de antemano, del dispositivo conforme al invento, siendo aplicadas las excitaciones globales de una manera determinada por medio de la unidad estimuladora 8. Las variantes de la distribución cronológica de la aplicación de excitaciones son una aplicación de excitaciones permanente, recurrente y distribuida según las necesidades. Adicionalmente, se puede implementar un sistema de distribución manual según las necesidades, por ejemplo para una aplicación de excitaciones, llevada a cabo por el paciente o el médico.

#### 6.1 Aplicación permanente de excitaciones

En el caso de la aplicación permanente de excitaciones, el dispositivo conforme al invento dispone de un sistema de distribución, el cual está programado de tal manera que él lleva a cabo una aplicación duradera de las señales de estimulación a los electrodos. La aplicación permanente de excitaciones constituye la forma de ejecución más sencilla y más fácil de realizar del dispositivo conforme al invento. Al mismo tiempo, a causa de la distribución autorregulable según las necesidades, conforme al invento, que se ha descrito en el párrafo 5, se realiza un buen efecto desincronizador de la estimulación permanente al mismo tiempo que una pequeña entrada de energía en la población diana. Durante la aplicación permanente de las excitaciones puede tener lugar una adaptación de los parámetros de intensidad de acuerdo con el párrafo 7.2.3. Asimismo se puede efectuar una adaptación de los parámetros de tiempo -período de estimulación  $T$  y/o retrasos cronológicos- durante la estimulación permanente según los párrafos 7.2.1 y 7.2.2 en combinación con una adaptación de la intensidad de estimulación o independientemente de ella.

#### 6.2 Aplicación recurrente de las excitaciones

En el caso de la aplicación recurrente de las excitaciones, el dispositivo conforme al invento dispone de un sistema de distribución, el cual está programado de tal manera que él lleva a cabo una aplicación a los electrodos 2 de las señales de estimulación solamente durante determinados intervalos de tiempo. Fuera de estos intervalos de tiempo, no se efectúa ninguna estimulación.

En el caso de la aplicación recurrente de excitaciones, las excitaciones globales se pueden administrar de un modo estrictamente periódico en el tiempo o de un modo no periódico en el tiempo. En esta forma de ejecución, el dispositivo conforme al invento dispone de un sistema de distribución, el cual está programado de tal manera que él controla de un modo periódico y/o no periódico los transcurros de tiempo que transcurren entre los intervalos de estimulación y/o la duración de los intervalos. Una sucesión no periódica en el tiempo de las excitaciones globales se puede generar mediante un algoritmo estocástico y/o determinístico, con el fin de conseguir el deseado estado desincronizado de la población que se ha de desincronizar. Los intervalos de estimulación y de medición pueden estar dispuestos solapándose o en el mismo tiempo o separados cronológicamente.

Durante la aplicación recurrente de excitaciones puede tener lugar una adaptación de los parámetros de intensidad según el párrafo 7.2.3. Asimismo puede efectuarse una adaptación de los parámetros de tiempo -período de estimulación  $T$  y/o retrasos cronológicos- durante la estimulación recurrente de acuerdo con los párrafos 7.2.1 y 7.2.2, en combinación con una adaptación de la intensidad de estimulación o de manera independiente de ella.

### 6.3 Aplicación de excitaciones, distribuida según las necesidades

En el caso de la aplicación de excitaciones, distribuida según las necesidades, el dispositivo conforme al invento dispone de un sistema de distribución, el cual está programado de tal manera que él lleva a cabo la conexión y la desconexión de las señales de estimulación de una manera correspondiente a los estados determinados de la población de neuronas, que se ha de desincronizar. La conexión de la estimulación se efectúa por ejemplo tal como se describe a continuación.

A través de un sensor 3 se mide la actividad de la población de neuronas, que se ha de desincronizar. La actividad neuronal es transmitida a la unidad 4 para la elaboración de señales y/o la distribución, la cual actúa, entre otras maneras, como un medio para el reconocimiento de una característica patológica. Tan pronto como la unidad 4 destinada a la elaboración y/o distribución de señales reconoce en la actividad neuronal una característica patológica, se comienza la aplicación de una excitación global. Preferiblemente, tan pronto como desaparece la característica patológica a causa del efecto de la estimulación aplicada, se desconecta la estimulación. El dispositivo conforme al invento comprende, por lo tanto, en una posible forma de ejecución, como unidad 4 para la elaboración y/o la distribución/regulación de las señales, un ordenador, que contiene un soporte de datos, que lleva los datos del cuadro patológico y los compara con los datos medidos. Como los datos del cuadro patológico se entienden los parámetros y las magnitudes de medición que son relevantes para la estimulación, por ejemplo la frecuencia momentánea de la actividad neuronal que se ha medido a través de un sensor 3, del valor de umbral necesario para el modo de procedimiento de la aplicación de excitaciones distribuida según las necesidades, los parámetros de estimulación que establecen fijamente la intensidad de excitación. Como una característica patológica se ha de entender por ejemplo una sincronización condicionada patológicamente de la población de neuronas, que se ha de desincronizar, y se puede reconocer mediante las siguientes propiedades de la actividad neuronal:

- a) En el caso de que a través del sensor 3 se mida de manera exclusiva o respectivamente predominante la actividad patológica de la población de neuronas, que se ha de desincronizar, y/o de una población de neuronas estrechamente vinculada con esta población de neuronas, y/o con una parte estrechamente vinculada del sistema nervioso o de la musculatura, tal como p.ej. la medición directa que se ha descrito en el párrafo 3.1 y en el párrafo 4.2.1, la actividad neuronal es utilizada directamente para la comprobación de si la amplitud de la actividad neuronal sobrepasa un valor de umbral. El dispositivo conforme al invento está provisto por lo tanto, en una forma preferida de realización, de medios para el reconocimiento de un valor de la amplitud de la actividad neuronal, que corresponda al valor de umbral. En este caso, se comparan con el valor de umbral preferiblemente la actividad neuronal propiamente dicha y/o su magnitud y/o su amplitud. El medio para el reconocimiento del valor de umbral puede estar programado en el caso de esta forma de ejecución de tal manera que él compare con el valor de umbral por ejemplo la actividad neuronal propiamente dicha y/o su magnitud y/o su amplitud. La determinación de la amplitud se efectúa o bien en una versión sencilla mediante determinación de la magnitud de la señal y/o con filtración de paso de banda y subsiguiente transformación de Hilbert o análisis de óndula. La unidad 4 para la elaboración y/o distribución de señales está programada en este caso de tal manera que ella puede realizar una determinación de la magnitud de la señal y/o una filtración de paso de banda con una transformación de Hilbert y/o un análisis de óndula. La actividad neuronal o su magnitud se utiliza de una manera especialmente preferida, puesto que el cálculo de la amplitud significa un esfuerzo de cálculo manifiestamente más alto, y la determinación de la amplitud no se puede llevar a cabo con un valor medido individual de la actividad neuronal sino que se debe llevar a cabo en un intervalo de tiempo suficientemente grande, que es conocido por un experto en la especialidad, lo cual puede retrasar algo el reconocimiento de la característica patológica.
- b) En el caso de que a través de un sensor 3, junto a esta actividad patológica de la población de neuronas, que se ha de desincronizar, se mida adicionalmente una actividad que todavía no es específica para una enfermedad, por ejemplo a partir de otras poblaciones de neuronas distintas, tal como p.ej. en el caso de la medición indirecta que se ha descrito en los párrafos 3.1 y 4.2.2, al realizar el análisis de la actividad neuronal se debe de introducir una etapa algorítmica adicional. Puesto que la actividad específica para una enfermedad aparece típicamente en un intervalo de frecuencias que es distinto del intervalo de frecuencias de la actividad no específica para una enfermedad, es suficiente llevar a cabo para esto preferiblemente una estimación de la actividad en el intervalo de frecuencias, que es específico para una enfermedad. La

frecuencia de la actividad específica para una enfermedad se lleva a cabo por ejemplo por medio de una determinación de la diferencia de puntos de disparo que se suceden entre sí. Los puntos de disparo son preferiblemente unos puntos, tales como máximos, mínimos, puntos de inflexión y pasos por cero. De manera preferida, este análisis se lleva a cabo en una ventana de tiempo deslizante, siendo formado el valor medio por varias diferencias cronológicas, con lo cual se aumenta la estabilidad. Alternativamente, la estimación de la frecuencia se puede determinar también con los métodos espectrales de estimación conocidos por un experto en la especialidad y otros estimadores de las frecuencias. Para esto, el dispositivo conforme al invento dispone, en una forma especial de ejecución, de unos medios para la estimación de la actividad en un intervalo de frecuencias que es específico para una enfermedad, tales como métodos espectrales de estimación, análisis de óndula, etc. Esto es realizado por ejemplo mediante unos medios para llevar a cabo un análisis de las frecuencias. Por ejemplo, se puede determinar en una ventana deslizante la energía espectral en el intervalo de frecuencias, que es específico para una enfermedad. Alternativamente, después de una filtración de paso de banda, se puede determinar la amplitud en el intervalo de frecuencias que es específico para una enfermedad por medio de una determinación del máximo de la señal filtrada de paso de banda o mediante una determinación del valor medio de la magnitud de la señal filtrada de paso de banda o con una subsiguiente transformación de Hilbert o mediante un análisis de óndula. Para esto, el dispositivo conforme al invento comprende por ejemplo unos medios para la filtración de paso de banda de la amplitud y unos medios para la determinación del máximo de la señal filtrada de paso de banda y/o unos medios para la determinación del valor medio de la magnitud de la señal filtrada de paso de banda y/o unos medios para la realización de una transformación de Hilbert y/o de un análisis de óndula.

En el caso de una aplicación de excitaciones, distribuida según las necesidades, se utiliza por ejemplo siempre la misma excitación global. De manera preferida, el período de estimulación  $T$  es adaptado, tal como se describe en el párrafo 7.2.1, a la frecuencia momentánea de la población de neuronas, que se ha de desincronizar. Entonces, en el caso de la presentación de la característica patológica, se aplica una excitación con un período de estimulación  $T$  adaptado a la frecuencia momentánea. Asimismo, los retrasos cronológicos se pueden adaptar según el párrafo 7.2.2 y/o la intensidad de esta excitación permanece en tal caso preferiblemente constante. Los parámetros de intensidad pueden también sin embargo ser modificados tal como en el párrafo 7.2.3, de acuerdo con el efecto de estimulación.

### 6.3.1 Comprobación de la necesidad

Por al menos dos motivos no existe ninguna relación inequívoca entre la agudización de la característica patológica y la agudización de los síntomas que son específicos para una enfermedad. Por una parte, la distancia del sensor 3 a la zona que se ha de desincronizar, en la cual se genera la actividad neuronal que se ha de medir, da lugar a una modificación de la amplitud en el intervalo de frecuencias que es específico de una enfermedad. Por otra parte, una determinada agudización de la característica específica para una enfermedad, es decir la agudización de la actividad rítmica en el intervalo de frecuencias que es específico para una enfermedad, no está vinculada inequívocamente con los síntomas que son específicos para la enfermedad. Puesto que el ritmo específico para una enfermedad tiene repercusiones sobre retículos nerviosos complejos en el cerebro, que típicamente, además de ello, no obedecen a sencillas leyes dinámicas lineales, no son válidas ningunas relaciones inequívocas entre el ritmo específico de la enfermedad y la agudización de los síntomas. Cuando, por ejemplo, el ritmo específico para una enfermedad no coincide suficientemente con la frecuencia propia de una extremidad, que se ha establecido previamente por medios biomecánicos, el temblor condicionado por el ritmo específico para una enfermedad es manifiestamente más pequeño que cuando el ritmo específico para una enfermedad coincide en resonancia con la frecuencia propia de la extremidad, que se ha establecido previamente por medios biomecánicos.

Las propiedades características tales como p.ej. la frecuencia dominante y la amplitud, de la actividad neuronal medida, se encuentran en un intervalo según la experiencia, que es conocido por un experto en la especialidad. El valor de la agudización de la característica específica para una enfermedad de la actividad neuronal medida a través del sensor 3, se designa como umbral, en el caso de cuyo sobrepasamiento se llega típicamente a la aparición de síntomas, por ejemplo del temblor. El umbral es un parámetro, que se debe de escoger para la aplicación de excitaciones, distribuida según las necesidades, que se ha descrito en el párrafo 6.3. El dispositivo conforme al invento abarca por lo tanto en forma de la unidad de distribución 4 unos medios para el reconocimiento de un valor de umbral. Con el procedimiento conforme al invento de la aplicación de excitaciones, distribuida según las necesidades, se consigue la ventaja de que la actividad del dispositivo conforme al invento no depende críticamente de la elección del umbral, sino que en lo que respecta a la elección del umbral está establecida una gran tolerancia de errores, que por ejemplo está situada en un intervalo de hasta 50% de la agudización máxima de la característica específica de la enfermedad. La elección del umbral se determina o bien intraquirúrgicamente o de manera preferida, en los primeros días después de la operación quirúrgica, mediante una medición de la actividad neuronal a través de un sensor 3, con determinación de la agudización de la característica específica para una enfermedad y comparación con la agudización de los síntomas, p.ej. de la intensidad del estremecimiento.

En una forma de ejecución menos preferida de la aplicación de excitaciones, distribuida según las necesidades, se toma como umbral un valor representativo, por ejemplo el valor medio, de un colectivo de valores de umbral, medidos en los pacientes.

En una forma de ejecución preferida, la elección del umbral se comprueba en intervalos de tiempo en lo esencial regulares, por ejemplo en el marco de controles realizados cada medio año.

En la forma de ejecución descrita en el párrafo 6.2 de la estimulación recurrente con intensidad de excitaciones, distribuida según las necesidades, no se necesita ninguna detección del valor de umbral.

Los tres métodos de estimulación, arriba descritos, se pueden utilizar de manera preferida en una combinación diferente con los métodos descritos en el párrafo 7.2 para la adaptación de los parámetros de estimulación.

Para todos los tres métodos de estimulación es común la distribución autorregulable según las necesidades, que es inherente conforme al invento. La dependencia directa de las señales de estimulación con respecto de la actividad neuronal medida, da lugar a una distribución autorregulable según las necesidades, descrita en el párrafo 5, con lo cual se reduce al mínimo la entrada de energía en la población diana. Esta distribución autorregulable según las necesidades, actúa independientemente de la realización de la distribución adicional según las necesidades, que se ha descrito en el párrafo 6.3, y de la calibración y la regulación de los parámetros, tal como se describen en el párrafo 7.

## 7. Calibración y adaptación de los parámetros

En lo sucesivo se parte del hecho de que todos los electrodos 2 están situados en la población de neuronas, que se de desincronizar. El caso de que por lo menos un electrodo esté situado fuera de la población de neuronas, que se ha de desincronizar, es considerado por separado al final del párrafo. Para los siguientes parámetros del dispositivo conforme al invento se pueden llevar a cabo por ejemplo una calibración y una adaptación: la frecuencia de la señal de estimulación, cuyo valor inverso corresponde al período de estimulación, los retrasos cronológicos de las excitaciones individuales y la intensidad de las excitaciones individuales.

### 7.1 Parámetros de estimulación al comienzo de la estimulación

#### 7.1.1 Frecuencia, período de estimulación

La elección de la frecuencia sin precedente funcionamiento del dispositivo: El intervalo de frecuencias de la actividad neuronal patológica es conocido para los respectivos cuadros patológicos por un experto en la especialidad (Elble R.J. y Koller W.C. (1990): Tremor [temblor], John Hopkins University Press, Baltimore). De este intervalo de frecuencias se puede tomar de manera preferida el valor medio. Alternativamente, en vez de esto, a partir de un banco de datos se puede utilizar el valor de la frecuencia que es de esperar de un modo específico para la edad y el sexo.

Para el funcionamiento con éxito del dispositivo conforme al invento no es necesario que la frecuencia inicialmente preestablecida coincida con la frecuencia realmente presente de la actividad de la población de neuronas, que se ha de desincronizar. La regulación, descrita en el párrafo 7.2.1, del período de estimulación  $T$  funciona también cuando se utiliza un valor inicial grandemente desviado desde el valor correcto de la frecuencia. En este caso, el concepto "grandemente desviado" significa que el valor puede ser también demasiado grande o respectivamente demasiado pequeño en por lo menos un factor de 10. Alternativamente, por consiguiente, se puede comenzar también de manera preferida con un valor de la frecuencia, que está situado en el intervalo de frecuencias que es típico para la enfermedad, el cual es conocido por un experto en la especialidad. El valor de la frecuencia al comienzo de la estimulación se puede obtener también preferiblemente mediante una adaptación individual a los respectivos pacientes. Esto puede ser realizado, por ejemplo, mediante una medición de la actividad neuronal preparatoria para la estimulación y una estimación de la frecuencia dominante de la actividad de la población de neuronas, que se ha de desincronizar, tal como se ha descrito en el párrafo 6.3b.

Elección de la frecuencia con precedentemente funcionamiento del dispositivo: Como valor de iniciación para la frecuencia se escoge el valor medio de la frecuencia durante el funcionamiento precedente del dispositivo.

En ambos casos, es decir con y sin previo funcionamiento del dispositivo, el período de estimulación  $T$  se calcula como valor inverso del valor de iniciación de la frecuencia.

#### 7.1.2 Retrasos cronológicos

Los retrasos cronológicos de las excitaciones individuales se determinan de manera preferida después de una primera comprobación de la frecuencia de estimulación o respectivamente del período de estimulación  $T$ . De manera preferida los retrasos cronológicos se escogen como fracciones del período de estimulación  $T$ , atribuyéndose preferiblemente a cada excitación individual un diferente retraso cronológico. De manera preferida los retrasos cronológicos se determinan de una manera tal que la diferencia de los retrasos cronológicos corresponda a fracciones del período de estimulación  $T$ , en el caso de retrasos cronológicos equidistantes la diferencia de los retrasos cronológicos constituiría por consiguiente un múltiplo de  $T/N$ . Sin embargo unos retrasos cronológicos equidistantes no son necesarios para una desincronización exitosa de la población de neuronas, que se ha de desincronizar. De manera preferida, se pueden escoger también unos retrasos cronológicos, que correspondan a un múltiplo de fracciones del período de estimulación  $T$  que eventualmente sobrepasen al período de estimulación  $T$ . La adaptación de los retrasos cronológicos, que se ha descrito en el párrafo 7.2.2, funciona también en el caso arriba descrito, de que los retrasos cronológicos sobrepasan por lo menos parcialmente al período de estimulación  $T$ .

### 7.1.3 Intensidad

Los valores de partida de los parámetros de estimulación, que determinan la intensidad de las excitaciones individuales (p.ej. una amplificación de la señal de estimulación de retroacción) se establecen de acuerdo con los valores de la experiencia, conocidos por un experto en la especialidad (p.ej. una amplitud máxima de 5 V). La regulación de la intensidad, que se ha descrito en 7.2.3 funciona también cuando se utiliza un valor inicial fuertemente desviado desde el valor de la intensidad más favorable. En este caso, el concepto “fuertemente desviado” significa que el valor puede ser también demasiado grande (amplitud máxima 5 V) o respectivamente demasiado pequeño en por lo menos un factor de 10. Alternativamente, se puede comenzar también de manera preferida con un valor de la intensidad, que está situado en el intervalo conocido por un experto en la especialidad. En particular, es preferido comenzar una estimulación con pequeños valores de la intensidad, por ejemplo una amplitud máxima de 0,5 V, de las señales de estimulación, a fin de reducir posiblemente los efectos colaterales de la estimulación. En el caso de que exista una necesidad de usar unas señales de estimulación más fuertes, se puede llevar a cabo un aumento de la intensidad en pequeños escalones, tal como se describe en el párrafo 7.2.3.

Por consiguiente, los valores iniciales para la frecuencia y la intensidad pueden ser preestablecidos, y deben de ser determinados, en particular no dentro del marco de una calibración gravosa cronológicamente.

## 7.2. Adaptación de los parámetros de estimulación

### 7.2.1 Adaptación del período de estimulación $T$

En la zona que se ha de desincronizar o en una zona estrictamente vinculada con ella, se mide la actividad neuronal, que se utiliza, después de una elaboración, como señal de estimulación. Por ejemplo, en el caso de la enfermedad de Parkinson, en vez de una medición a través de los sensores 3 directamente en la zona que se ha de desincronizar, puede efectuarse también una medición de la actividad en una zona conectada seguidamente, p.ej. en el córtex premotor a través de sensores epicorticales. En una ventana de tiempo con una longitud abajo indicada se determina el período medio dominante. Para esto se pueden utilizar diferentes algoritmos. Por ejemplo, se puede determinar el período momentáneo como la diferencia cronológica de dos subsiguientes máximos de la actividad neuronal medida. Se puede estimar también, por ejemplo en primer lugar, la frecuencia media de la actividad neuronal, y el período de estimulación  $T$  se puede establecer como valor inverso de la frecuencia media. En el caso de que a través de un sensor 3 se mida no solamente una actividad específica para una enfermedad, para este modo de la estimación de las frecuencias se debe de extraer en primer lugar la actividad específica para una enfermedad a través de una filtración de paso de banda del intervalo de frecuencias que es específico para una enfermedad. Alternativamente, por ejemplo, la frecuencia se puede determinar a través de los estimadores de frecuencias que se mencionan en el párrafo 6.3. La ventana de tiempo utilizada para esta estimación de la frecuencia tiene una longitud, que puede estar abierta hacia valores superiores y que corresponde por ejemplo a 10.000 períodos, de manera preferida a 1.000 períodos, de manera especialmente preferida a 100 períodos de la actividad enfermiza, pero también a otros valores arbitrarios.

### 7.2.2 Adaptación de los retrasos cronológicos

Tal como se describe en los párrafos 3.3, 3.4 y 7.1.2, los retrasos cronológicos de las excitaciones individuales se escogen típicamente como fracciones del período de estimulación  $T$ . Durante la estimulación, los retrasos cronológicos pueden por ejemplo estar fijados, o preferiblemente se pueden adaptar al período de estimulación adaptado según el párrafo 7.2.1. Con el fin de poder conseguir una desincronización óptima con una pequeña intensidad de estimulación, los retrasos cronológicos de las excitaciones individuales se hacen variar preferiblemente durante la estimulación mediante un algoritmo determinístico o estocástico. Para esto, el dispositivo conforme al invento comprende unos medios en forma de la unidad de distribución 4, los cuales permiten hacer variar los retrasos cronológicos de las excitaciones individuales durante la estimulación. Además, los retrasos cronológicos se pueden hacer variar por ejemplo no solamente dentro de un período de estimulación, sino también en el marco de varios períodos. En este caso, las excitaciones individuales corresponden a la actividad neuronal elaborada, que se había medido en un punto de tiempo más temprano en algunos períodos.

### 7.2.3 Adaptación de la intensidad

A través de un sensor 3 se mide la actividad neuronal, que representa a la actividad de la población de neuronas, que se ha de desincronizar. Esta actividad neuronal es transmitida a la unidad 4 para la elaboración y/o regulación de señales. La unidad 4 para la elaboración y/o regulación de señales lleva a cabo una estimulación permanente o recurrente o distribuida según las necesidades, de acuerdo con el párrafo 6, realizándose que la intensidad de las excitaciones globales aplicadas en el respectivo punto de tiempo es dependiente de la agudización de la característica patológica en la actividad neuronal. Con esta finalidad, la intensidad se puede preferiblemente adaptar. La relación entre la intensidad de excitación y la agudización de la característica patológica se puede regular o bien manualmente o en dependencia automáticamente del éxito de la estimulación. En una ventana de tiempo de longitud libremente seleccionable, de manera preferida constante, que termina en un transcurso de tiempo cons-

tante antes de la respectiva excitación, se determina la agudización de la característica patológica de la siguiente manera.

- 5 a) En el caso de que a través del sensor 3 se midan de manera exclusiva o respectivamente predominante la actividad patológica que se ha de desincronizar y/o una actividad neuronal o respectivamente muscular estrechamente vinculada con ella, la amplitud de la agudización de la sincronización corresponde a la de la población de neuronas, que se ha de desincronizar. La amplitud representa por consiguiente a la característica patológica. La amplitud, en tal caso, se puede estimar a través de la determinación del máximo de la señal o a través del valor medio de la magnitud de la señal o con una filtración de paso de banda con una subsiguiente transformación de Hilbert o un análisis de óndula. Las primeras dos variantes (determinación del máximo de la señal o determinación del valor medio de la magnitud de la señal) se utilizan de manera especialmente preferida, puesto que el cálculo de la amplitud mediante una transformación de Hilbert o un análisis de óndula significan un esfuerzo de cálculo manifiestamente más alto y su exactitud depende de la elección correcta de los parámetros algorítmicos.
- 15 b) En el caso de que a través de un sensor 3, junto a la actividad específica para una enfermedad, se mida adicionalmente una actividad que todavía no es específica para una enfermedad, por ejemplo a partir de otras poblaciones de neuronas, para la estimación de la agudización de la característica patológica no se puede utilizar directamente la actividad neuronal. Puesto que la actividad específica para una enfermedad aparece típicamente en un intervalo de frecuencias, que es diferente del intervalo de frecuencias de la actividad que no es específica para una enfermedad, en este caso se lleva a cabo preferiblemente una estimación de la actividad en el intervalo de frecuencias que es específico para una enfermedad. Esto se realiza por ejemplo mediante un análisis de las frecuencias. Se puede determinar por ejemplo la energía espectral en un intervalo de frecuencias que es específico de la enfermedad. Alternativamente a esto, después de una filtración de paso de banda, la amplitud se puede determinar mediante la determinación del máximo de la señal filtrada de paso de banda o mediante la determinación del valor medio de la magnitud de la señal o con una subsiguiente transformación de Hilbert o con un análisis de óndula.
- 25

Si no se consigue el efecto deseado, es decir si la población diana no es desincronizada en un grado suficiente, y por consiguiente la característica patológica de la actividad neuronal no es desplazada por debajo del valor de umbral, la amplitud máxima del estímulo es aumentada lentamente hasta llegar a un valor máximo previamente establecido de modo rígido por motivos de seguridad, por ejemplo de 5 V, (p.ej. en escalones de 0,5 V por 50 períodos). Para esto, el dispositivo conforme al invento dispone de un sistema de distribución, que reconoce una modificación de la actividad neuronal y que el caso de no presentarse la modificación de la actividad neuronal adapta hacia valores superiores las señales estimuladoras. Después de aproximadamente 20 períodos exitosos de la estimulación, el dispositivo puede comenzar a regular hacia valores inferiores lentamente la intensidad máxima del estímulo (p.ej. en escalones de 0,5 V por 50 períodos) durante tanto tiempo, mientras tanto que esté presente todavía el éxito de la estimulación. En este caso el éxito de la estimulación se determina tal como arriba se ha descrito. El sistema de distribución está programado en tal caso de tal manera que él reconoce la modificación de la actividad neuronal y por consiguiente el éxito de la estimulación. De manera preferida, la intensidad máxima de la excitación se regula en una escala cronológica entre 10 y 1.000 períodos de la actividad neuronal de una manera tal que sea desincronizada suficientemente la población de neuronas, que se ha de desincronizar.

30

35

40

Independientemente del valor de la intensidad de estimulación que arriba se ha definido, se minimiza espontáneamente la amplitud de la señal de estimulación como consecuencia de las propiedades del mecanismo de estimulación del dispositivo conforme al invento, que se han descrito en el párrafo 5, después de una desincronización exitosa.

45

### 50 *7.3 Parámetros de estimulación para el caso de que por lo menos un electrodo 2 no se encuentre en la población de neuronas, que se ha de desincronizar*

Como en el caso descrito en el párrafo 3.3, de un electrodo 2 no situado en la población de neuronas, que se ha de desincronizar, se influye sobre la población de neuronas, que se ha de desincronizar a través de una estimulación indirecta, tal como se ha descrito en el párrafo 4.1.2. Puesto que, en el caso de una estimulación indirecta, los tiempos de conducción entre las poblaciones de neuronas estimuladas, por un lado, y la población de neuronas, que se ha de desincronizar, por otro lado, pueden ser en cada caso de diferente magnitud, antes de la realización de la estimulación desincronizadora se miden primeramente los respectivos tiempos de conducción. Para esto se excita en cada caso a través de un electrodo de estimulación 2 y se mide la respuesta de excitación a través de los sensores 3 colocados dentro de la población de neuronas, que se ha de desincronizar. Esto es llevado a cabo  $n$  veces por separado en los casos de todos los electrodos de estimulación 2, a través de los cuales se estimula indirectamente, siendo  $n$  típicamente un pequeño número entero hasta de por ejemplo 200. A partir de esto se estima el tiempo medio de conducción preferiblemente de la siguiente manera:

55

60

La duración entre el comienzo de la aplicación de estímulos a través del electrodo 2 de orden  $j$  y el primer máximo de la respuesta de excitación o respectivamente de la magnitud de la respuesta de excitación,  $\tau_j^{(k)}$ , se determina para cada aplicación individual. En el caso de  $\tau_j^{(k)}$  el índice  $j$  representa al electrodo 2 de orden  $j$ , mientras que el índice  $k$  representa al estímulo aplicado de orden  $k$ .

65

A partir de esto, para cada uno de los electrodos de estimulación 2, a través de los cuales se estimula indirectamente, se determina por separado la duración media entre una excitación y la respuesta de excitación de acuerdo con la siguiente fórmula 1:

$$\bar{\tau}_j = \frac{1}{L_j} \sum_{k=1}^{L_j} \tau_j^{(k)}$$

**Fórmula 1**

En este caso  $L_j$  es el número de las excitaciones aplicadas a través del electrodo de estimulación de orden  $j$ .  $L_j$  puede, pero no debe de ser igual para todos los electrodos de estimulación 2, a través de los cuales se estimula indirectamente.

Para la estimulación, el tiempo de conducción  $\bar{\tau}_j$  determinado de este modo, se toma en consideración de la siguiente manera: Si en el caso de una estimulación directa de la población de neuronas, que se ha de desincronizar, con un retraso cronológico  $t$  se hubiera aplicado una excitación a través del electrodo de estimulación 2 de orden  $j$ , entonces en el caso de una estimulación indirecta a través del electrodo de estimulación 2 de orden  $j$  se administra la excitación con un retraso cronológico  $t - \bar{\tau}_j$ , debiendo  $t$  ser mayor que  $\bar{\tau}_j$ , lo cual puede ser realizado de acuerdo con el párrafo 7.2.2.

Las determinaciones de los parámetros de estimulación al comienzo de la estimulación y de los mecanismos de regulación durante la estimulación se lleva a cabo mediando toma en consideración de los tiempos de conducción  $\bar{\tau}_j$  arriba descritos, de un modo totalmente análogo a como se describe en los párrafos 7.1. y 7.2.

#### 8. Ventajas

El dispositivo conforme al invento tiene varias ventajas en comparación con los dispositivos existentes, véase p.ej. el documento de solicitud de patente alemana DE 103 18 071.0-33 "Dispositivo para la desincronización de una actividad cerebral neuronal".

1. La ventaja principal del dispositivo conforme al invento consiste en que se usa para la estimulación una excitación fisiológica, a saber la señal de estimulación de retroacción, es decir, la actividad neuronal medida y elaborada de la población de neuronas, que se ha de desincronizar. De esta manera tiene lugar la distribución autorregulable según las necesidades, que se ha descrito en el párrafo 5, de la amplitud de estimulación, lo cual reduce al mínimo la entrada de energía en la población de neuronas, que se ha de desincronizar, y conduce a pequeños efectos colaterales.
2. A causa de la amplitud de estimulación autorregulable de acuerdo con el párrafo 5, el funcionamiento del dispositivo conforme al invento es ahorrativo de energía, puesto que tanto, a causa de la amplitud de estimulación distribuida según las necesidades, se utiliza una señal ahorrativa de energía para la estimulación, como también se puede esperar un ahorro de energía en el caso de los dispositivos de distribución conformes al invento, que se necesitan para la distribución de la estimulación. De esta manera se pueden realizar unos intervalos más largos entre los necesarios cambios de baterías, que son molestos para los pacientes.
3. Es especialmente ventajosa la forma de ejecución de la aplicación recurrente o permanente con una intensidad de excitación distribuida según las necesidades, puesto que en el caso de este procedimiento no se tiene que detectar ningún umbral. De esta manera, esta forma de ejecución es realizable con unos algoritmos manifiestamente más sencillos. De modo correspondiente, su realización en cuanto a software y respectivamente hardware es manifiestamente menos complicada.
4. En el caso de una estimulación permanente y recurrente con una intensidad de excitación distribuida según las necesidades y una estimulación directa de la población de neuronas, que se ha de desincronizar, no es necesaria ninguna calibración, es decir, que no se tiene que llevar a cabo ninguna serie de excitaciones de ensayo, en las cuales se varían sistemáticamente los parámetros de estimulación, lo cual conduce a una duración disminuida de la calibración.
5. La calibración llevada a cabo conforme al invento es más rápida, menos susceptible de perturbaciones y menos complicada, puesto que en el caso de una estimulación directa sin excitación de ensayo se puede comenzar con el funcionamiento de estimulación, realizándose que en el transcurso del funcionamiento de estimulación se optimizan los parámetros, tal como se describen en el párrafo 7.2. A causa de la calibración realizable con rapidez, el dispositivo conforme al invento ya se puede utilizar intraquirúrgicamente, con lo cual se optimiza la colocación de los electrodos profundos 2. De esta manera es posible utilizar la repercusión de la estimulación desincronizadora sobre la agudización de los síntomas, por ejemplo el temblor, directamente como parámetro para la calidad de la colocación.

6. Es menos susceptible de perturbaciones la calibración conforme al invento, puesto que los estimadores de frecuencias y de tiempos de conducción, que se utilizan en el marco de la calibración conforme al invento, no dependen críticamente de parámetros, tales como por ejemplo los límites y la característica de un filtro de paso de banda. De esta manera, esta forma de ejecución es realizable con algoritmos manifiestamente más sencillos. De modo correspondiente, su realización es manifiestamente menos complicada en cuanto a software o respectivamente hardware.
7. En total, constituyen una gran ventaja la tolerancia y la robustez generales del dispositivo conforme al invento en comparación con la estimación de los parámetros intensidad, período de estimulación y retrasos cronológicos.
8. Mediando aprovechamiento del efecto de estimulación, posiblemente diferente, dependiendo de la distancia entre un electrodo y la zona que se ha de estimular, y mediando aprovechamiento del acoplamiento, aumentado patológicamente, entre las neuronas de la población de neuronas, que se ha de desincronizar, el dispositivo conforme al invento estabiliza a la zona que se ha de desincronizar en un estado desincronizado y pretendido. Este estado es realizado de un modo duradero y lleva a la zona que se ha de desincronizar, de esta manera, muy cerca del estado fisiológico. Por ejemplo, se establece una desincronización persistente sin fluctuaciones en vaivén entre la resincronización y el estado de racimo.

#### Ejemplo

Si se estimula por ejemplo en cuatro sitios, entonces a través de los cuatros electrodos se pueden entregar las siguientes excitaciones:

1. A través de cada uno de los electrodos se aplica la señal de estimulación de retroacción, es decir la actividad neuronal elaborada, realizándose que, tal como se muestra en la Figura 3, las señales de estimulación están en cada caso desfasadas cronológicamente en  $T/4$ , siendo  $T$  el período medio del ritmo de la población de neuronas, que se ha de desincronizar.
2. A través de los electrodos 1 y 2, tal como se representa en la Figura 4, se aplican unas señales de estimulación con igual retraso cronológico pero con diferente polaridad. Asimismo, a través de los electrodos 3 y 4 se aplican las mismas señales de estimulación con diferente polaridad.

Por ejemplo, se estimula con tres diferentes mecanismos de control de la aplicación de excitaciones, que se describen en el párrafo 6, con los cuales preferiblemente, tal como se describe en el párrafo 7, se hace posible una estimulación distribuida según las necesidades y por consiguiente ahorrativa de energía y suave (que evita efectos colaterales):

1. Aplicación permanente de las excitaciones. Se estimula permanentemente, véase la Figura 2, de manera preferida con una adaptación del período de estimulación. Tal como se puede ver a modo de ejemplo en la Figura 2, directamente después de la aplicación de la estimulación aparece una desincronización de la población de neuronas, que se ha de desincronizar. De esta manera se minimiza la amplitud de la actividad neuronal medida, véase la Figura 2b. Al mismo tiempo, tal como puede observarse a modo de ejemplo en la Figura 2c, aparece una minimización de la amplitud de estimulación a causa del mecanismo de la distribución autorregulable según las necesidades, que se ha descrito en el párrafo 5. Después de haber desconectado la estimulación, a causa de la interacción patológica entre las neuronas de la población aparece después de un breve período de tiempo una resincronización.
2. Aplicación de excitaciones distribuida según las necesidades (es decir elección distribuida según las necesidades de los puntos de tiempo iniciales y finales de la estimulación) de las excitaciones globales: Cuando la sincronización de la población de células nerviosas sobrepasa un valor de umbral, se entrega la siguiente excitación global a través de todos los electrodos, tal como se ha descrito en el párrafo 6.3.
3. Aplicación recurrente de excitaciones: Se efectúa una estimulación recurrente con excitaciones coordinadas por medio de todos los electrodos. En tal caso, la intensidad de las excitaciones es adaptada a la intensidad de sincronización de la población de neuronas: Cuanto más intensa sea la sincronización, tanto más intensa será la excitación coordinada.

En el caso de esta variante, se puede escoger como retraso cronológico entre las excitaciones individuales, en vez de  $T/4$ , de manera preferida  $\tau/4$ , siendo  $T$  el período del ritmo sin estimulación y  $\tau$  el período impuesto por estimulación al ritmo. Con otras palabras:  $1/\tau$  es la frecuencia de la señal de estimulación, con la que se aplican las excitaciones individuales. De esta manera se impone al sistema el único parámetro crítico de estimulación: En vez de determinar éste de una manera apropiada en el marco de una calibración complicada, él es dictado por la estimulación. Además, en el caso de una estimulación distribuida según las necesidades, se aprovecha la circunstancia de que las neuronas en las regiones afectadas tienen una tendencia (enfermiza) a disparar o emitir ráfagas de manera periódica (producción rítmica de conjuntos de potenciales de acción). Por lo tanto, se puede conseguir un arrastre (entrainment) de la actividad neuronal de la población de neuronas, que se ha de desincronizar en relación con la frecuencia impuesta.

## ES 2 327 932 T3

En el caso de todos los tres métodos de control, arriba descritos a modo de ejemplo, una distribución autorregulable según las necesidades, descrita en el párrafo 5, da lugar a una minimización de la entrada de energía en la población diana. En este caso, preferiblemente los únicos parámetros importantes de estimulación, el período de estimulación  $T$  y por consiguiente los retrasos cronológicos, entre las excitaciones individuales, se pueden adaptar por medición de la frecuencia de la población de células nerviosas en la región diana o en otra población de células nerviosas estrechamente vinculada con ésta.

La ausencia de una calibración complicada en cuanto al tiempo y la estabilidad del efecto también en el caso de más fuertes fluctuaciones de frecuencia -en particular en el caso del método 1 (estimulación permanente)- tiene importantes consecuencias:

1. Ya de una manera intraquirúrgica se puede comprobar inmediatamente el éxito de la estimulación al introducir el electrodo profundo. De esta manera se puede mejorar manifiestamente el descubrimiento del punto diana apropiado. Para los actuales procedimientos, distribuidos según las necesidades se necesita una calibración, que dura por cada electrodo más de 30 minutos. Esto no es realizable intraquirúrgicamente y no es aceptable para el paciente (no anestesiado).
2. Los nuevos métodos de estimulación se pueden utilizar también en el caso de enfermedades neurológicas o respectivamente psiquiátricas, en las cuales los ritmos patológicos tienen unas frecuencias fuertemente fluctuantes. En particular, con los nuevos métodos se pueden desincronizar también ritmos intermitentes (es decir que aparecen durante breve tiempo). A partir de esto se establece que los nuevos métodos de estimulación pueden pasar a utilizarse en los casos de muchísimas más enfermedades, sobre todo también en el caso de las epilepsias.

Con el dispositivo conforme al invento se pueden tratar con el nuevo procedimiento de estimulación las siguientes enfermedades o respectivamente los siguientes síntomas por medio de una desincronización de zonas del cerebro apropiadas.

En los casos de todas las enfermedades neurológicas y psiquiátricas, en las cuales una sincronización neuronal patológica desempeña un cometido importante para la agudización de los síntomas específicos de una enfermedad, por ejemplo: la enfermedad de Parkinson, el temblor esencial, la distonía, las enfermedades compulsivas, el temblor en el caso de una esclerosis múltiple, el temblor como consecuencia de un ictus o de otro daño cerebral por ejemplo tumoral, por ejemplo en la región del tálamo y/o de los ganglios basales, la coreoatetosis y la epilepsia, no teniendo que ser restrictiva la enumeración.

En el caso de los métodos clásicos utilizados hasta el momento, de la estimulación permanente a alta frecuencia, se utilizan a modo de ejemplo las siguientes zonas dianas:

En el caso de la enfermedad de Parkinson, el núcleo subtalámico o en el caso de una enfermedad de Parkinson con temblor dominante, el tálamo, por ejemplo el núcleo ventral intermedio del tálamo.

En el caso del temblor esencial, el tálamo, por ejemplo el núcleo ventral intermedio del tálamo.

En el caso de la distonía y la coreoatetosis, el globo pálido interno, en el caso de la epilepsia, el núcleo subtalámico, el cerebelo, regiones nucleares talámicas, por ejemplo el núcleo ventral intermedio del tálamo o el núcleo caudado.

En el caso de las enfermedades compulsivas, la cápsula interna o el núcleo acostado (accumbens).

En el caso del dispositivo conforme al invento se pueden escoger por ejemplo las zonas dianas arriba expuestas para las respectivas enfermedades. Puesto que en el caso del dispositivo conforme al invento o bien no se necesita ninguna calibración o la calibración se puede llevar a cabo con mucha rapidez, se establece la posibilidad de ensayar, en el marco de la implantación de electrodos, unas zonas dianas alternativas en las cuales se puede desarrollar todavía mejor el efecto desincronizador conforme al invento.

El invento comprende asimismo un sistema de distribución, que regula el modo de funcionamiento indicado del dispositivo conforme al invento así como la utilización del dispositivo y del sistema de distribución para el tratamiento de las siguientes enfermedades: la enfermedad de Parkinson, el temblor esencial, la distonía, las enfermedades compulsivas, la coreoatetosis, el temblor en el caso de una esclerosis múltiple, el temblor como consecuencia de un ictus o de otro daño cerebral, por ejemplo tumoral, por ejemplo en la región del tálamo y/o de los ganglios basales, y la epilepsia.

El dispositivo conforme al invento se puede utilizar tanto como un implante para la terapia permanente de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas arriba mencionadas así como también para el diagnóstico del punto diana intraquirúrgico, es decir el descubrimiento intraquirúrgico del punto de tiempo óptimo para la implantación de los electrodos.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para la desincronización de una actividad cerebral neuronal con

- por lo menos un sensor (3) para la medición de una señal, que reproduce el desarrollo cronológico de la actividad de la población de neuronas, que se ha de desincronizar, así como
- por lo menos dos electrodos (2),

**caracterizado** por

- un sistema de distribución (4), que está equipado de tal manera que él puede recibir la señal de medición del sensor (3) y puede alimentar a cada uno de los por lo menos dos electrodos (2) con la señal de medición como señal de estimulación o como una señal de medición elaborada como señal de estimulación.

2. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1,

**caracterizado** porque

- el sistema de distribución (4) puede producir unas señales de estimulación, que están retrasadas cronológicamente con respecto a las señales de medición.

3. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 2,

**caracterizado** porque

- el sistema de distribución (4) puede entregar unas señales de estimulación a N electrodos (2) con unos retrasos cronológicos por lo menos parcialmente diferentes.

4. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3,

**caracterizado** porque

- el sistema de distribución (4) puede producir unas señales de estimulación, cuyos retrasos cronológicos son en lo esencial equidistantes.

5. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 4,

**caracterizado** porque

- el sistema de distribución (4) puede producir unas señales de estimulación, cuyo retraso cronológico corresponde a una fracción o a un múltiplo de las fracciones del período  $T$  de las señales de medición.

6. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5,

**caracterizado** porque

- el sistema de distribución (4) puede elaborar las señales de medición, pudiendo el sistema de distribución (4) filtrar a la señal de medición.

7. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6,

**caracterizado** porque

- el sistema de distribución (4) puede elaborar las señales de medición, pudiendo realizar el sistema de distribución (4) para las señales de medición un análisis de frecuencias y/o un análisis de óndula (wavelet) y/o una filtración de paso de banda y/o una filtración y/o una transformación de Hilbert en un dominio cronológico.

8. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7,

**caracterizado** porque

- el sistema de distribución (4) puede elaborar las señales de medición, pudiendo el sistema de distribución (4) transformar y/o combinar lineal y/o no linealmente las señales de medición.

## ES 2 327 932 T3

9. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8,

**caracterizado** porque

- 5           - el sistema de distribución (4) puede elaborar las señales de medición, pudiendo el sistema de distribución (4) amplificar las señales de medición.

10. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9,

10           **caracterizado** porque

- el sistema de distribución (4) puede elaborar las señales de medición, pudiendo el sistema de distribución (4) modificar la polaridad de las señales de medición.

15           11. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10,

**caracterizado** porque

- 20           - el sistema de distribución (4) puede elaborar las señales de medición, pudiendo el sistema de distribución (4) codificar cronológicamente las señales de medición, pudiendo el sistema de distribución (4) codificar en particular las señales de medición como trenes de impulsos, en particular como trenes de impulsos de alta frecuencia.

25           12. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11,

**caracterizado** porque

- el sistema de distribución (4) puede producir excitaciones individuales a partir de las señales de medición.

30           13. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12,

**caracterizado** porque

- 35           - el sistema de distribución (4) puede activar a por lo menos dos electrodos (2) con diferentes excitaciones individuales.

          14. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13,

**caracterizado** porque

- 40           - el sistema de distribución (4) puede detectar diferencias en el tiempo de conducción entre el sitio de excitación de un electrodo individual (2) y el sitio de la población de neuronas, que ha sido estimulada por él.

45           15. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 14,

**caracterizado** porque

- 50           - el sistema de distribución (4) al realizar el cálculo de los retrasos cronológicos de las excitaciones individuales de los electrodos individuales (2) y/o al realizar la elaboración de las señales de medición, puede calcular conjuntamente los correspondientes tiempos de conducción.

          16. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 15,

55           **caracterizado** porque

- 60           - el sistema de distribución (4) puede entregar para excitaciones globales a los electrodos (2) unas señales, que se componen de señales para excitaciones individuales, pudiendo el sistema de distribución (4) determinar y hacer variar el orden de sucesión y/o el tipo y/o la intensidad y/o la entrada de energía de las excitaciones individuales en una excitación global con un algoritmo determinístico y/o estocástico.

          17. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16,

**caracterizado** porque

- 65           - el sistema de distribución (4) puede adaptar el período de estimulación  $T$  al período momentáneo de la población de neuronas, que se ha de desincronizar.

## ES 2 327 932 T3

18. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16,

**caracterizado** porque

- 5           - el sistema de distribución (4) puede adaptar el período de estimulación  $T$  a la frecuencia media de la población de neuronas, que se ha de desincronizar.

19. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 18,

10       **caracterizado** porque

- el sistema de distribución (4) puede adaptar el retraso cronológico de las señales de estimulación al período de estimulación.

15       20. Sistema de distribución,

**caracterizado** porque

- 20           - él está programado de tal manera que puede controlar las etapas para la realización del modo de trabajo del dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 19.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

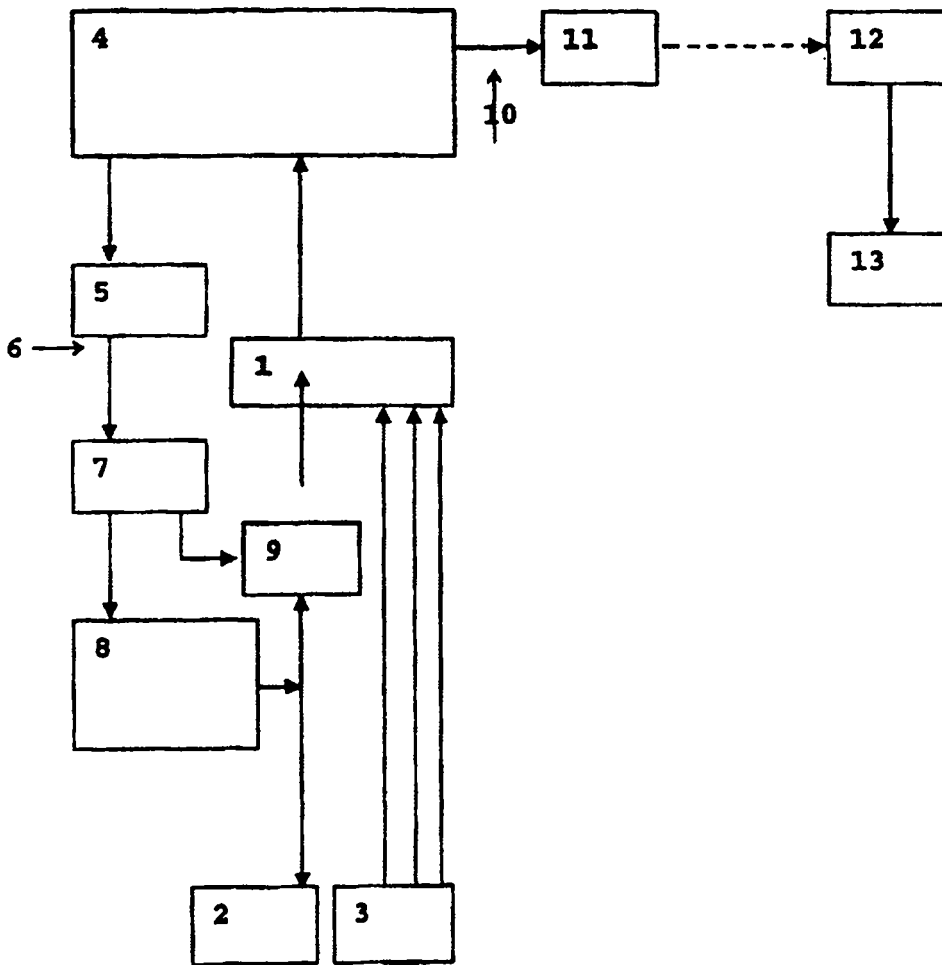


Fig.1

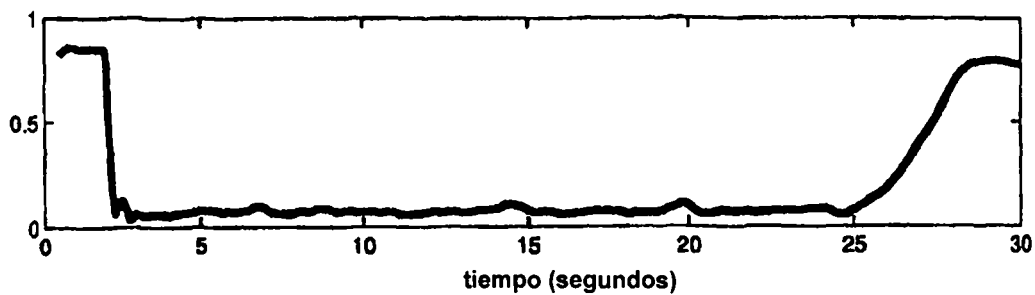


Fig. 2 a

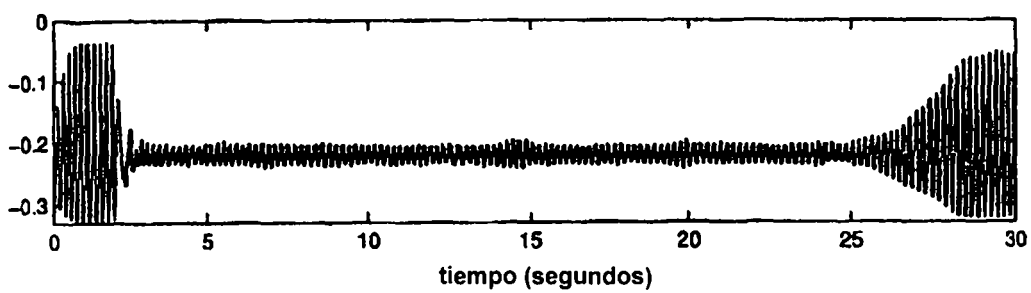


Fig. 2 b

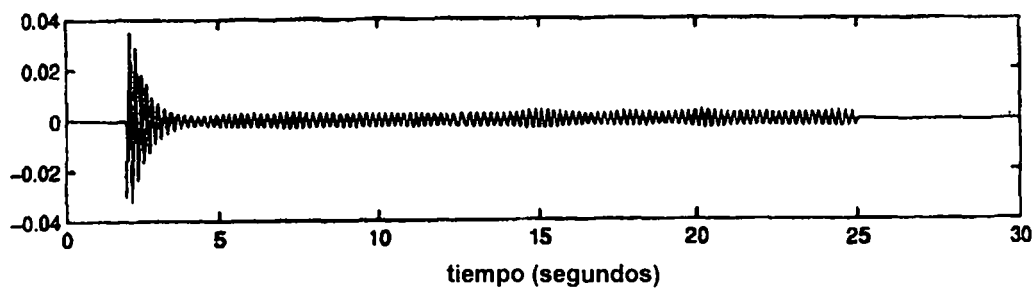


Fig 2 c

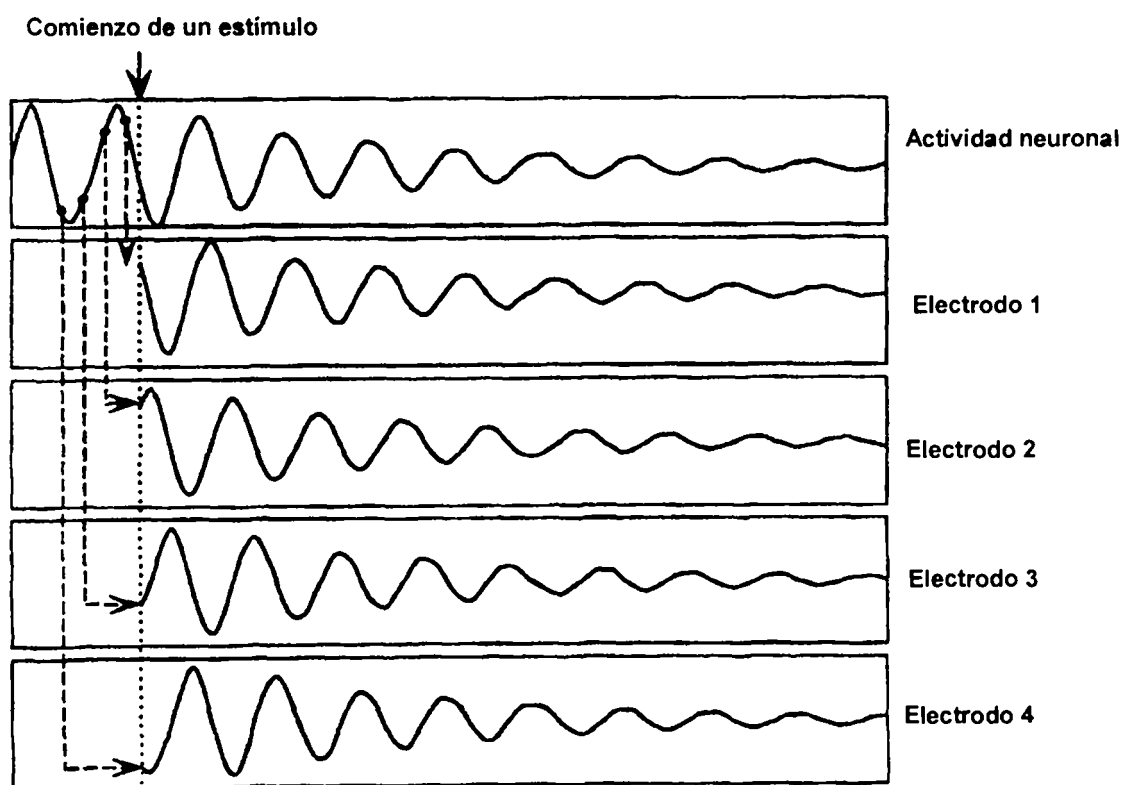


Fig. 3

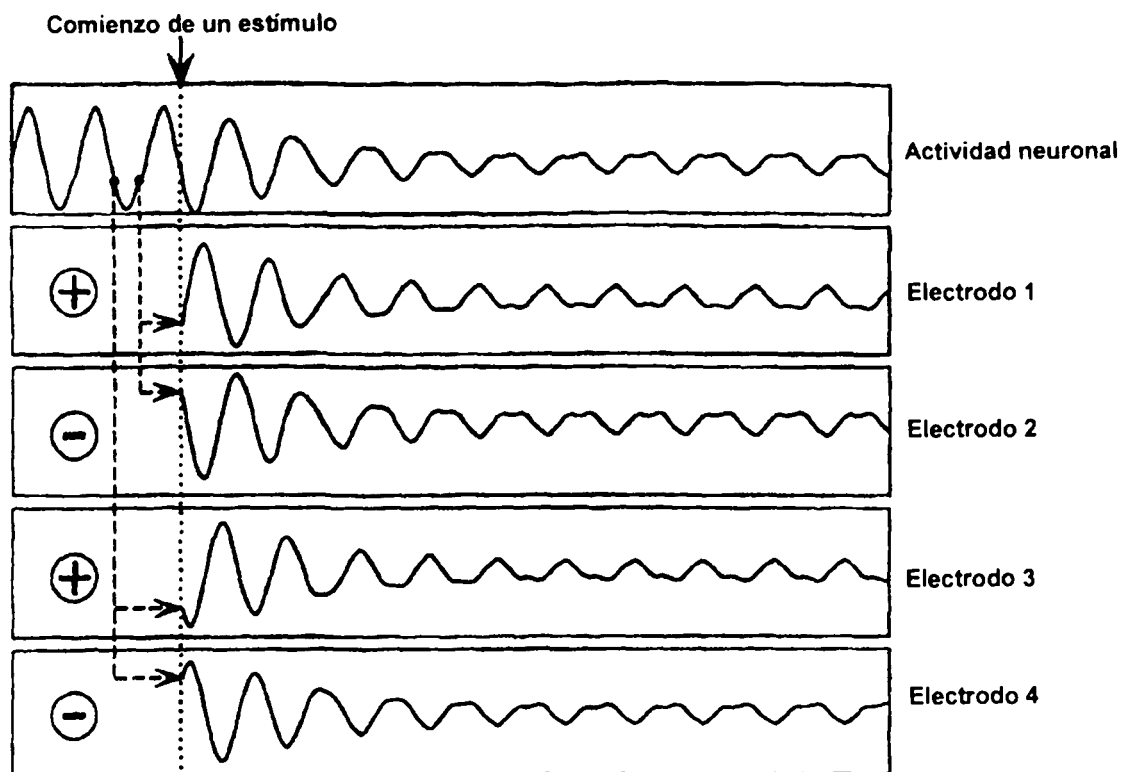


Fig. 4