

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges  
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales  
Veröffentlichungsdatum  
21. September 2017 (21.09.2017)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2017/157890 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

*A61N 1/36* (2006.01) *A61N 5/067* (2006.01)  
*A61N 5/06* (2006.01) *A61B 5/04* (2006.01)  
*A61B 5/00* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2017/055915

(22) Internationales Anmeldedatum:  
14. März 2017 (14.03.2017)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2016 104 913.1 16. März 2016 (16.03.2016) DE

(71) Anmelder: **FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH  
GMBH** [DE/DE]; Wilhelm-Johnen-Strasse, 52425 Jülich  
(DE).

(72) Erfinder: **TASS, Peter Alexander**; Max-Josef-Straße 2,  
83684 Tegernsee (DE). **POPOVYCH, Oleksandr**;  
Monschauer Str. 3, 52355 Düren (DE).

(74) Anwalt: **MANITZ FINSTERWALD  
PATENTANWÄLTE PARTMBB**; Postfach 31 02 20,  
80102 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,  
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DJ, DK,  
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH,  
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,  
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA,  
NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO,  
RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV,  
SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,  
VN, ZA, ZM, ZW.

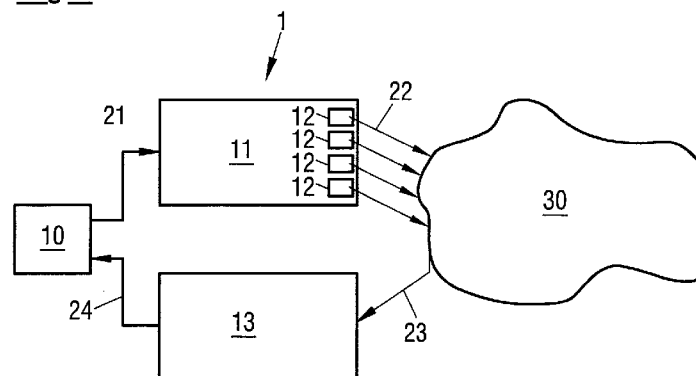
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG,  
KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH,  
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,  
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DEVICE FOR EFFECTIVE, INVASIVE AND AMPLITUDE-MODULATED NEUROSTIMULATION

(54) Bezeichnung : VORRICHTUNG ZUR EFFEKTIVEN, INVASIVEN UND AMPLITUDENMODULIERTEN  
NEUROSTIMULATION

Fig.1



(57) Abstract: The invention relates to a device for stimulation of neurons, comprising: a stimulation unit which is implantable in the body of a patient and has at least one stimulation element for applying a stimulation signal to the patient's tissue in order thereby to stimulate neurons in the brain and/or spinal cord of the patient; a measuring unit for receiving a measurement signal which reflects a neuronal activity of the stimulated neurons; and a control unit which is coupled to the stimulation unit and to the measuring unit and which generates a modulation signal from the measurement signal, modulates the amplitude of a pulse train comprising a multiplicity of individual pulses and controls the stimulation unit in such a way that the at least one stimulation element applies the amplitude-modulated pulse train as the stimulation signal in order thereby to stimulate the neurons; wherein the individual pulses each have a first pulse component and a second pulse component succeeding the first pulse component, a charge from the first pulse component and from the second pulse component is introduced into the tissue and the other pulse component receives charge from the tissue, and a pause is in each case maintained between the first pulse component and the second pulse component.

(57) Zusammenfassung:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 2017/157890 A1



---

RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG). — **Veröffentlicht:** mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

---

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Stimulation von Neuronen, umfassend \* eine in den Körper eines Patienten implantierbare Stimulationseinheit mit mindestens einem Stimulationselement zur Applikation eines Stimulationssignals an das Gewebe des Patienten, um damit Neuronen im Gehirn und/oder Rückenmark des Patienten zu stimulieren, \* eine Messeinheit zum Aufnehmen eines Messsignals, das eine neuronale Aktivität der stimulierten Neuronen wiedergibt, und \* eine mit der Stimulationseinheit und der Messeinheit gekoppelte Steuereinheit, welche \* aus dem Messsignal ein Modulationssignal erzeugt, \* die Amplitude eines eine Vielzahl von Einzelpulsen umfassenden Pulszugs mit dem Modulationssignal moduliert, und \* die Stimulationseinheit derart ansteuert, dass das mindestens eine Stimulationselement den amplitudenmodulierten Pulszug als das Stimulationssignal appliziert, um damit die Neuronen zu stimulieren, wobei \* die Einzelpulse jeweils einen ersten Pulsanteil und einen dem ersten Pulsanteil nachfolgenden zweiten Pulsanteil aufweisen, \* einer von dem ersten Pulsanteil und dem zweiten Pulsanteil Ladung in das Gewebe einbringt und der andere Pulsanteil Ladung aus dem Gewebe entnimmt, und \* zwischen dem ersten Pulsanteil und dem zweiten Pulsanteil der Einzelpulse jeweils eine Pause eingehalten wird.

VORRICHTUNG ZUR EFFEKTIVEN, INVASIVEN UND AMPLITUDENMODULIERTEN  
NEUROSTIMULATION

5

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur effektiven, invasiven und amplitudenmodulierten Neurostimulation.

10

Bei Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, z. B. Morbus Parkinson, essentiellm Tremor, Dystonie oder Zwangserkrankungen, sind Nervenzellverbände in umschriebenen Bereichen des Gehirns, z. B. des Thalamus und der Basalganglien krankhaft, z. B. übersteigert synchron, aktiv. In diesem Fall bildet eine große Anzahl von Neuronen synchron Aktionspotentiale aus, d. h., die beteiligten Neuronen feuern übermäßig synchron. Beim Gesunden hingegen feuern die Neuronen in diesen Hirngebieten qualitativ anders, z. B. auf unkorrelierte Weise.

15

20

Beim Morbus Parkinson verändert die pathologisch synchrone Aktivität die neuronale Aktivität in anderen Hirngebieten, z. B. in Arealen der Großhirnrinde wie dem primär motorischen Cortex. Dabei zwingt die pathologisch synchrone Aktivität im Bereich des Thalamus und der Basalganglien beispielsweise den Großhirnrindenarealen ihren Rhythmus auf, so dass schließlich die von diesen Arealen gesteuerten Muskeln pathologische Aktivität, z. B. ein rhythmisches Zittern (Tremor), entfalten.

25

Zur Behandlung von medikamentös nicht hinreichend behandelbaren Parkinsonpatienten wird die tiefe Hirnstimulation eingesetzt. Hierbei werden Tiefenelektroden in speziellen Hirngebieten, z. B. im Nucleus subthalamicus, implantiert. Zur

Linderung der Symptome wird über die Tiefenelektroden eine elektrische Reizung durchgeführt. Bei der Standard-Hochfrequenz-Stimulation zur Behandlung der Parkinsonschen Erkrankung wird eine sogenannte Hochfrequenz-Dauerreizung bei Frequenzen von über 100 Hz durchgeführt. Diese Behandlungsart hat keine  
5 lang anhaltenden therapeutischen Effekte (vgl. P. Temperli, J. Ghika, J.-G. Villemure, P. Burkhard, J. Bogousslavsky, and F. Vingerhoets: How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? *Neurology* 60, 78 (2003)). Lang anhaltende therapeutische Effekte können – obendrein mit deutlich weniger Reizung (z. B. Reizstrom) – durch die "Coordinated Reset"-Stimulation (CR-  
10 Stimulation) hervorgerufen werden (vgl. P. A. Tass, L. Qin, C. Hauptmann, S. Doveros, E. Bezard, T. Boraud, W. G. Meissner: Coordinated reset neuromodulation has sustained after-effects in parkinsonian monkeys. *Annals of Neurology* 72, 816-820 (2012); I. Adamchic, C. Hauptmann, U. B. Barnikol, N. Pawelczyk, O.V. Popovych, T. Barnikol, A. Silchenko, J. Volkmann, G. Deuschl, W. Meissner, M.  
15 Maarouf, V. Sturm, H.-J. Freund, P. A. Tass: Coordinated Reset Has Lasting Aftereffects in Patients with Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 29, 1679 (2014)).

Bei anderen Erkrankungen, z. B. bei medikamentös nicht ausreichend behandelbaren Epilepsien, werden neben Tiefenelektroden auch andere, z. B. epikortikale oder epidurale Elektroden, implantiert. Bei weiteren Erkrankungen, z. B. chronischen Schmerz-Syndromen, ist es üblich, nicht nur mittels Tiefenelektroden im Gehirn, sondern auch mittels z. B. epiduralen Elektroden das Rückenmark zu reizen. Anders als die CR-Stimulation haben die meisten anderen Stimulationsarten  
25 keine lang anhaltenden therapeutischen Effekte.

Therapeutische Effekte können auch durch direkte Stimulation des Hirngewebes bzw. Rückenmarks mit Licht, z. B. über implantierte Lichtleiter, erzielt werden. Hierbei können auch unterschiedliche raum-zeitliche Stimulationsmuster, wie z. B.  
30 die CR-Stimulation, zur Anwendung kommen.

Die Wirkung der CR-Stimulation kann durch eine ungünstige Wahl der Stimulationsparameter, insbesondere der CR-Stimulationsfrequenz und der Stimulationsintensität im Sinne der Amplitude der Einzelreize und/oder der Dauer der Einzelreize, deutlich vermindert bzw. sogar unterbunden werden. Falsch bzw. sub-optimal gewählte Parameter können den Stimulationserfolg schwächen oder sogar vollständig unterbinden. Es ist somit wichtig, die Stimulationsparameter zu kalibrieren. Da Parameter des stimulierten Gewebes zeitlichen Schwankungen unterworfen sind, ist eine in hinreichenden zeitlichen Abständen erfolgende Kalibration notwendig. Da derartige Schwankungen in einer nicht vorhersehbaren Weise auftreten können, ist in einem "open loop"-Modus die Kalibration vergleichsweise häufig durchzuführen, und/oder es sind Feedback-Signale, d. h. Rückkopplungssignale, in einem "closed loop"-Modus abzuleiten, welche die Notwendigkeit der Re-Kalibration, z. B. im Sinne des Überschreitens einer tolerablen neuronalen Synchronisation, anzuzeigen vermögen.

Aus diesem Grund wurden Stimulationsmethoden entwickelt, welche mit deutlich weniger Stimulationsparametern als die CR-Stimulation auskommen, z. B. die lineare zeitverzögerte Feedback-Stimulation (vgl. M. G. Rosenblum, A. S. Pikovsky: Controlling synchronization in an ensemble of globally coupled oscillators. Physical Review Letters 92, 114102 (2004)) oder die nicht-lineare zeitverzögerte Feedback-Stimulation (vgl. O. V. Popovych, C. Hauptmann, P. A. Tass: Effective Desynchronization by Nonlinear Delayed Feedback. Physical Review Letters 94, 164102 (2005)), jeweils über einen oder mehrere Stimulationskontakte. Die herkömmliche nicht-lineare zeitverzögerte Feedback-Stimulation ist der herkömmlichen linearen zeitverzögerten Feedback-Stimulation dadurch klar überlegen, dass bei ersterer über weite Bereichen der Zeitverzögerung eine Desynchronisation erzielt werden kann, während bei letzterer nur in engen Bereichen der Zeitverzögerung eine Desynchronisation erzielt werden kann; außerhalb dieser

engen Bereiche führt diese Stimulationsmethode zu einer Synchronisation bzw. stabilisiert den synchronen Zustand.

Sowohl die herkömmliche lineare zeitverzögerte Feedback-Stimulation als auch  
5 die herkömmliche nicht-lineare zeitverzögerte Feedback-Stimulation sind in ihrer  
Wirksamkeit stark begrenzt, da bei therapeutisch wirksamen Stimulationsstärken  
der Ladungseintrag pro Halbschwingung typischerweise die zulässigen Obergren-  
zen zur Vermeidung von Gewebeschäden deutlich übersteigt (vgl. S. B. Brummer,  
M. Turner, M.: Electrical stimulation of the nervous system: the principle of safe  
10 charge injection with noble metal electrodes. Bioelectrochem. Bioenerg. 2, 13  
(1975); S. B. Brummer, L. S. Robblee, F. T. Hambrecht: Criteria for selecting elec-  
trodes for electrical stimulation: theoretical and practical considerations. Ann. N. Y.  
Acad. Sci. 405. 159 (1983); D. Harnack, C. Winter, W. Meissner, T. Reum, A.  
Kupsch, R. Morgenstern: The effects of electrode material, charge density and  
15 stimulation duration on the safety of high-frequency stimulation of the subthalamic  
nucleus in rats. J. Neurosci. Methods 138, 207 (2004)). Dies liegt daran, dass die  
lineare zeitverzögerte Feedback-Stimulation das gemessene Signal der zu desyn-  
chronisierenden Neuronenpopulation bzw. ein hinreichend eng damit gekoppeltes  
oszillatorisches Signal nach Verstärkung, Bandpass-Filterung (oder analoger Vor-  
20 verarbeitung zur Extraktion der relevanten pathologischen Frequenzkomponente)  
und Zeitverzögerung (typischerweise mit der halben mittleren Periode der syn-  
chronisierten Oszillation) als Stimulationssignal verwendet. Durch die hieraus  
resultierende niedrige Stimulationsfrequenz übersteigt der Ladungseintrag die  
zulässigen Obergrenzen schon bei vergleichsweise geringen Reizstärken. Bei der  
25 nicht-linearen zeitverzögerten Feedback-Stimulation wird durch nicht-lineare Ver-  
rechnung des zeitverzögerten und nicht zeitverzögerten vorverarbeiteten Signals  
in gleicher Weise ein Stimulationssignal mit derselben dominanten Frequenz wie  
bei der linearen zeitverzögerten Feedback-Stimulation erzeugt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung sowie ein Verfahren zur Stimulation von Neuronen anzugeben, mit denen sich im Vergleich zum Stand der Technik die Reizung deutlich weniger fehleranfällig und robuster durchführen und der gewünschte Desynchronisationseffekt ohne aufwändige Kalibration erzielen lässt.

Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabenstellung wird durch die Merkmale der unabhängigen Ansprüche gelöst. Vorteilhafte Weiterbildungen und Ausgestaltungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die Erfindung wird nachfolgend in beispielhafter Weise unter Bezugnahme auf die Zeichnungen näher erläutert. In diesen zeigen:

Fig. 1 eine schematische Darstellung einer Vorrichtung zur Desynchronisierung von Neuronen mit einer krankhaft synchronen und oszillatorischen neuronalen Aktivität gemäß einer Ausgestaltung;

Fig. 2 eine schematische Darstellung eines Pulszugs mit Einzelpulsen, die eine Pause zwischen einem ersten Pulsanteil und einem dem ersten Pulsanteil nachfolgenden zweiten Pulsanteil aufweisen;

Fig. 3 und 4 schematische Darstellungen von Pulszügen, deren Amplitude mit verschiedenen Modulationssignalen moduliert wurde;

Fig. 5 und 6 schematische Darstellungen von Vorrichtungen zur Desynchronisierung von Neuronen mit einer krankhaft synchronen und oszillatorischen neuronalen Aktivität mittels elektrischer Stimulationssignale gemäß weiteren Ausgestaltungen;

Fig. 7 eine schematische Darstellung einer Vielkanal-Elektrode;

Fig. 8 eine schematische Darstellung einer Mehrkanal-Elektrode;

5

Fig. 9 eine schematische Darstellung einer Vielkanal-Elektrode zur direkten Stimulation eines Zielareals und/oder Ableitung von Messsignalen und einer weiteren Vielkanal-Elektrode zur indirekten Stimulation des Zielareals;

10

Fig. 10 bis 13 Diagramme mit Simulationsergebnissen für eine Hochfrequenz-Dauerstimulation mit einer nicht-linearen zeitverzögerten Feedback-Amplitudenmodulation und Einzelpulsen mit und ohne Pausen zwischen aufeinanderfolgenden Pulsanteilen; und

15

Fig. 14 bis 16 Diagramme mit Simulationsergebnissen für eine Hochfrequenz-Dauerstimulation mit einer linearen zeitverzögerten Feedback-Amplitudenmodulation und Einzelpulsen mit und ohne Pausen zwischen aufeinanderfolgenden Pulsanteilen.

20

In Fig. 1 ist schematisch eine Vorrichtung 1 zur Stimulation von Neuronen mit einer krankhaft synchronen und oszillatorischen neuronalen Aktivität dargestellt. Die Vorrichtung 1 besteht aus einer Steuereinheit 10, einer Stimulationseinheit 11 mit einem oder mehreren Stimulationselementen 12 und einer Messeinheit 13.

25

In der in Fig. 1 dargestellten Ausführungsform enthält die Stimulationseinheit 11 beispielhaft vier Stimulationselemente 12. Die Stimulationseinheit 11 kann selbstverständlich aber auch eine andere Zahl von Stimulationselementen 12 aufweisen. Im Fall von elektrischer Stimulation kann es sich bei den Stimulationselementen

30

12 z. B. um Stimulationskontaktflächen einer oder mehrerer Elektroden zur Appli-



kation elektrischer Reize an das neuronale Gewebe handeln. Falls optisch stimuliert wird, können z. B. Lichtleiter als Stimulationselemente 12 eingesetzt werden, um das neuronale Gewebe an den gewünschten Stellen mit Lichtreizen zu stimulieren.

5

Die Steuereinheit 10 ist mit der Stimulationseinheit 11 und der Messeinheit 13 gekoppelt und führt während des Betriebs der Vorrichtung 1 eine Steuerung der Stimulationseinheit 11 durch. Dazu erzeugt die Steuereinheit 10 Steuersignale 21, die von der Stimulationseinheit 11 entgegengenommen werden.

10

Die Stimulationseinheit 11 wird operativ in den Körper des Patienten implantiert und erzeugt anhand der Steuersignale 21 ein oder mehrere Stimulationssignale bzw. Reize 22, insbesondere elektrische und/oder optische Stimulationssignale 22, die an das Gewebe des Patienten appliziert werden, um damit Neuronen in einem Zielareal 30 im Gehirn und/oder Rückenmark des Patienten zu stimulieren. Die Stimulationssignale 22 sind insbesondere dazu ausgelegt, bei einer Verabreichung an den Patienten die Neuronen mit der krankhaft synchronen und oszillatorischen Aktivität zu desynchronisieren.

15

Die Messeinheit 13 nimmt ein oder mehrere am Patienten gemessene Messsignale 23 auf, wandelt diese gegebenenfalls in elektrische Signale 24 um und führt sie der Steuereinheit 10 zu. Insbesondere kann mittels der Messeinheit 13 die neuronale Aktivität in dem stimulierten Zielareal 30 oder einem mit dem Zielareal 30 verbundenen Gebiet gemessen werden, wobei die neuronale Aktivität dieses Gebiets mit der neuronalen Aktivität des Zielgebiets 30 hinreichend eng korreliert. Mittels der Messeinheit 13 kann auch eine nicht-neuronale, z. B. muskuläre Aktivität oder die Aktivierung des autonomen Nervensystems, gemessen werden, sofern diese mit der neuronalen Aktivität des Zielgebiets 30 hinreichend eng korreliert sind. Weiterhin kann der durch die Stimulationssignale 22 erzielte Stimulationseffekt mit Hilfe der Messeinheit 13 überwacht werden.

25

30

Die Messeinheit 13 enthält einen oder mehrere Sensoren, die es insbesondere ermöglichen, die Amplitude der pathologischen oszillatorischen neuronalen Aktivität aufzunehmen.

5

Die Sensoren können in den Körper des Patienten implantiert sein. Als invasive Sensoren können beispielsweise epikortikale Elektroden, Tiefenhirnelektroden zur Messung von z. B. lokalen Feldpotentialen, sub- oder epidurale Hirnelektroden, subkutane EEG-Elektroden und sub- oder epidurale Rückenmarkselektroden dienen. Die Tiefenelektroden zur Messung der lokalen Feldpotentiale können auch baulich vereint oder sogar identisch mit den für die Stimulation verwendeten Elektroden sein. Die Kontakte der Elektroden können derart platziert werden, dass sie relevante neuronale Feedback-Signale ableiten können.

10

Alternativ können nicht-invasive Sensoren eingesetzt werden, z. B. chronisch oder intermittent genutzte Elektroenzephalographie (EEG)- oder Elektromyographie (EMG)-Elektroden oder Magnetenzephalographie (MEG)-Sensoren. Die neuronale Aktivität kann auch durch Detektion charakteristischer Bewegungsmuster wie Tremor, Akinese oder epileptische Anfälle mit Hilfe eines Akzelerometers oder Gyroskops oder indirekt durch Messung der Aktivierung des autonomen Nervensystems mittels Messung des Hautleitwiderstands ermittelt werden. Im Falle von LFP-, EEG- und/oder MEG-Signalen können mittels dem Fachmann bekannten Inversmethoden die zugrunde liegenden Ströme berechnet und als die weiter unten beschriebenen Feedback-Modulationssignale verwendet werden.

20

25

Die Steuereinheit 10 verarbeitet die Signale 24, z. B. können die Signale 24 verstärkt und/oder gefiltert werden. Ferner erzeugt die Steuereinheit 10 aus den Signalen 24 und damit aus dem Messsignal 23 ein Modulationssignal, mit dem die Amplitude eines eine Vielzahl von Einzelpulsen umfassenden Pulszugs moduliert wird. Die Steuereinheit 10 steuert die Stimulationseinheit 11 derart an, dass das

30

mindestens eine Stimulationselement 12 den amplitudenmodulierten Pulszug als das Stimulationssignal 22 dem Gewebe verabreicht, um damit die Neuronen in dem Zielgebiet 30 zu stimulieren. Die Einzelpulse des Pulszugs bestehen jeweils aus einem ersten Pulsanteil und einem dem ersten Pulsanteil nachfolgenden zweiten Pulsanteil. Einer von dem ersten Pulsanteil und dem zweiten Pulsanteil bringt Ladung in das Gewebe ein und der andere Pulsanteil entnimmt Ladung aus dem Gewebe. Ferner wird zwischen dem ersten Pulsanteil und dem zweiten Pulsanteil der Einzelpulse jeweils eine Pause eingehalten.

- 10 Die Steuereinheit 10 kann eine nicht-invasive Einheit sein, d. h., während des Betriebs der Vorrichtung 1 befindet sie sich außerhalb des Körpers des Patienten und wird nicht operativ in den Körper des Patienten implantiert.

Die einzelnen Komponenten der Vorrichtung 1, insbesondere die Steuereinheit 10, die Stimulationseinheit 11 und/oder die Messeinheit 13, können baulich voneinander getrennt sein. Die Vorrichtung 1 kann daher auch als System aufgefasst werden. Zur Durchführung ihrer Aufgaben kann die Steuereinheit 10 einen Prozessor, z. B. einen Mikrocontroller, enthalten. Die hierin beschriebenen Stimulationsverfahren können als Software-Code in einem der Steuereinheit 10 zugeordneten Speicher abgelegt sein.

Die Vorrichtung 1 kann insbesondere zur Behandlung von neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen eingesetzt werden, z. B. Morbus Parkinson, essenziellem Tremor, Tremor infolge von Multipler Sklerose sowie anderen pathologischen Tremores, Dystonie, Epilepsie, Depression, Bewegungsstörungen, Kleinhirnerkrankungen, Zwangserkrankungen, Demenzerkrankungen, Morbus Alzheimer, Tourette-Syndrom, Autismus, Funktionsstörungen nach Schlaganfall, Spastik, Tinnitus, Schlafstörungen, Schizophrenie, Reizdarm-Syndrom, Suchterkrankungen, Borderline-Persönlichkeitsstörung, Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom, Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom, Spielsucht, Neurosen, Fress-

sucht, Magersucht, Essstörungen, Burnout-Syndrom, Fibromyalgie, Migräne, Cluster-Kopfschmerz, allgemeiner Kopfschmerz, Neuralgie, Ataxie, Tic-Störung oder Hypertonie, sowie weiteren Erkrankungen, die durch krankhaft gesteigerte neuronale Synchronisation gekennzeichnet sind.

5

Die vorstehend genannten Krankheiten können durch eine Störung der bioelektrischen Kommunikation von Neuronenverbänden, die in spezifischen Schaltkreisen zusammengeschlossen sind, verursacht werden. Hierbei generiert eine Neuronenpopulation anhaltend krankhafte neuronale Aktivität und möglicherweise eine

10

damit verbundene krankhafte Konnektivität (Netzwerkstruktur). Dabei bildet eine große Anzahl von Neuronen synchron Aktionspotentiale aus, d. h., die beteiligten Neuronen feuern übermäßig synchron. Hinzu kommt, dass die kranke Neuronenpopulation eine oszillatorische neuronale Aktivität aufweist, d. h., die Neuronen feuern rhythmisch. Im Fall von neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen

15

liegt die mittlere Frequenz der krankhaften rhythmischen Aktivität der betroffenen Neuronenverbände etwa im Bereich von 1 bis 30 Hz, kann aber auch außerhalb dieses Bereichs liegen. Bei gesunden Menschen feuern die Neuronen hingegen qualitativ anders, z. B. auf unkorrelierte Weise.

20

In Fig. 2 ist beispielhaft ein Ausschnitt eines Pulszugs 35 dargestellt, aus dem ein Stimulationssignal bzw. Reiz 22 zur Stimulation der Neuronen in dem Zielgebiet 30 generiert werden kann. Fig. 2 zeigt den Pulszug 35 vor der Durchführung der Amplitudenmodulation.

25

Der Pulszug 35 besteht aus einer Vielzahl von Einzelpulsen 40, die sich insbesondere periodisch wiederholen und von denen in Fig. 2 beispielhaft zwei Einzelpulse 40 dargestellt sind. In Fig. 2 ist die Amplitude bzw. die Signalstärke der Einzelpulse 40, z. B. in normierten Einheiten, gegen die Zeit in ms aufgetragen.

Jeder der Einzelpulse 40 besteht aus einem ersten Pulsanteil 41, einem dem ersten Pulsanteil 41 nachfolgenden zweiten Pulsanteil 42 und einer zwischen dem ersten Pulsanteil 41 und dem zweiten Pulsanteil 42 liegenden Pause 43. Der erste Pulsanteil 41 hat eine Dauer  $t_1$ , der zweite Pulsanteil 42 hat eine Dauer  $t_2$  und die  
5 Pause hat eine Dauer  $t_{\text{Pause}}$ .

Der erste und der zweite Pulsanteil 41, 42 sind derart ausgestaltet, dass einer von den beiden Pulsanteilen 41, 42 Ladung in das Gewebe einbringt und der andere Pulsanteil Ladung dem Gewebe entnimmt. In der in Fig. 2 dargestellten Ausführungsform bringt der erste Pulsanteil 41 Ladung in das Gewebe ein und der zweite  
10 Pulsanteil 42 entnimmt dem Gewebe Ladung. Alternativ kann vorgesehen sein, dass der erste Pulsanteil 41 Ladung dem Gewebe entnimmt und der zweite Pulsanteil 42 Ladung an das Gewebe abgibt.

15 Der Betrag der Amplitude des ersten Pulsanteils 41 ist größer als der Betrag der Amplitude des zweiten Pulsanteils 42. Dafür ist die Dauer  $t_2$  des zweiten Pulsanteils 42 länger als die Dauer  $t_1$  des ersten Pulsanteils 41. Die beiden Pulsanteile 41, 42 sind idealerweise so dimensioniert, dass die Ladung, die durch sie übertragen wird, bei beiden Pulsanteilen 41, 42 gleich groß ist, d. h., die in Fig. 2 schraffiert eingezeichneten Flächen 44 und 45, die durch Integration der Pulsanteile 41  
20 bzw. 42 über die Zeit gewonnen werden, sind gleich groß. Im Ergebnis wird durch einen Einzelpuls 40 genauso viel Ladung während der eigentlichen Stimulationsphase der Dauer  $t_1$  in das Gewebe eingebracht, wie dem Gewebe während der ladungsbalancierenden Stimulationsphase der Dauer  $t_2$  entnommen wird. Derartige  
25 Pulse werden als ladungsbalancierte Pulse bezeichnet.

Die Dauer  $t_1$  des ersten Pulsanteils 41 liegt insbesondere im Bereich zwischen 1  $\mu\text{s}$  und 450  $\mu\text{s}$ . Sofern es sich um eine elektrische Stimulation handelt, können die Einzelpulse 40 strom- oder spannungskontrollierte Pulse sein. Die Amplitude des

ersten Pulsanteils 41 kann im Fall von stromkontrollierten Pulsen bis zu 25 mA und im Fall von spannungskontrollierten Pulsen bis zu 16 V betragen.

Während der zwischen dem ersten Pulsanteil 41 und dem zweiten Pulsanteil 42 liegenden Pause 43 ist die Amplitude des Einzelpulses 40 gleich Null, d. h., während der Pause 43 wird weder Ladung in das Gewebe eingebracht noch wird dem Gewebe Ladung entnommen.

Die Einzelpulse 40 des Pulszugs 35 sind insbesondere identisch und werden periodisch mit einer Frequenz  $f_{\text{stim}}$  appliziert. Die Frequenz  $f_{\text{stim}}$ , mit welcher die Einzelpulse 40 innerhalb des Pulszugs 35 repetitiv appliziert werden, beträgt insbesondere mindestens 100 Hz, beispielsweise liegt die Frequenz  $f_{\text{stim}}$  im Bereich von 100 bis 200 Hz. Die Frequenz  $f_{\text{stim}}$  kann aber auch noch höhere Werte annehmen. In Fig. 2 ist die Periode  $T_{\text{stim}} = 1/f_{\text{stim}}$  dargestellt. Die dauerhafte Applikation eines Pulszugs 35 mit einer Frequenz  $f_{\text{stim}}$  von mindestens 100 Hz wird als Hochfrequenz-Dauerstimulation bezeichnet.

Während der Zeit  $t_{\text{Puls-zu-Puls}}$  zwischen zwei innerhalb des Pulszugs 35 direkt aufeinanderfolgenden Einzelpulsen 40, d. h., zwischen dem Ende des zweiten Pulsanteils 42 eines Einzelpulses 40 und dem Beginn des ersten Pulsanteils 41 des direkt nachfolgenden Einzelpulses 40, wird nicht stimuliert, d. h., die Amplitude des Pulszugs 35 beträgt während der Zeit  $t_{\text{Puls-zu-Puls}}$  Null. Es kann vorgesehen sein, dass die Zeit  $t_{\text{Puls-zu-Puls}}$  zwischen zwei direkt aufeinanderfolgenden Einzelpulsen 40 länger ist als die Dauer  $t_{\text{Pause}}$  der Pause 43 zwischen dem ersten und dem zweiten Pulsanteil 41, 42 eines Einzelpulses 40. Es wird daraufhin gewiesen, dass sich die Zeit  $t_{\text{Puls-zu-Puls}}$  folgendermaßen berechnet:

$$t_{\text{Puls-zu-Puls}} = T_{\text{stim}} - t_1 - t_2 - t_{\text{Pause}} \quad (1)$$

Wie weiter unten erläutert wird, trägt die Pause 43 zwischen den beiden Pulsanteilen 41, 42 eines Einzelpulses 40 wesentlich zum Stimulationserfolg bei. Gemäß einer Ausgestaltung beträgt die Dauer  $t_{\text{Pause}}$  der Pause 43 mindestens 1 ms. Gemäß einer weiteren Ausgestaltung liegt die Dauer  $t_{\text{Pause}}$  der Pause 43 im Bereich von 1 ms bis 6 ms. Weiterhin kann vorgesehen sein, dass die Dauer  $t_{\text{Pause}}$  der Pause 43 angepasst ist an die Frequenz  $f_{\text{stim}}$ , mit der die Einzelpulse 40 innerhalb des Pulszugs 35 repetitiv appliziert werden. Je größer die Frequenz  $f_{\text{stim}}$  ist, desto kürzer ist die Periodenlänge  $T_{\text{stim}}$ . Somit wird die maximal mögliche Dauer der Pause 43 unter der Nebenbedingung, dass  $t_{\text{Pause}} < t_{\text{Puls-zu-Puls}}$  gilt, desto kleiner, je größer die Frequenz  $f_{\text{stim}}$  wird.

Weiterhin kann die Steuereinheit 10 die Dauer  $t_{\text{Pause}}$  der Pause 43 variieren, bis die Synchronisation der stimulierten Neuronen minimal ist oder einen vorgegebenen Schwellwert unterschreitet.

Der Pulszug 35 mit den periodisch auftretenden Einzelpulsen 40 wird vorzugsweise dauerhaft appliziert, d. h. während eines vergleichsweise langen Zeitraums. Z. B. wird der Pulszug 35 länger als 30 Minuten oder 1 Stunde oder 2 Stunden appliziert. Während der Applikation des Pulszugs 35 werden außer den oben beschriebenen Pausen mit den Längen  $t_{\text{Pause}}$  und  $t_{\text{Puls-zu-Puls}}$  vorzugsweise keine weiteren Pausen eingehalten.

Die in Fig. 2 dargestellte Rechteckform der Einzelpulse 40 und insbesondere der ersten und zweiten Pulsanteile 41, 42 stellt eine ideale Form dar. Je nach der Güte der die Einzelpulse 40 erzeugenden Elektronik wird von der idealen Rechteckform abgewichen.

Die in Fig. 2 dargestellten Einzelpulse 40 mit den ersten und zweiten Pulsanteilen 41, 42 können auch als Einzelreize 40 mit ersten und zweiten Reizanteilen 41, 42, die innerhalb einer periodischen Reizfolge appliziert werden, bezeichnet werden.

Ferner kann anstelle von ersten und zweiten Pulsanteilen von ersten und zweiten Phasen gesprochen werden.

Die Amplitude des Pulszugs 35 wird wie oben beschrieben mit einem Modulationssignal moduliert, welches die Steuereinheit 10 aus dem Messsignal 23 erzeugt. Da das Messsignal 23 die pathologisch synchrone neuronale Aktivität der stimulierten Neuronen wiedergibt, wird folglich eine Feedback-Amplitudenmodulation durchgeführt, d. h. eine Amplitudenmodulation mit einem Rückkopplungssignal als Modulationssignal. Das Feedback-Modulationssignal, das im Folgenden mit  $S(t)$  bezeichnet wird, ist zudem gegenüber dem von der Messeinheit 13 aufgenommenen Messsignal 23 zeitverzögert und linear oder nicht-linear verarbeitet.

Zur Erzeugung des Feedback-Modulationssignals  $S(t)$  wird das Messsignal 23 zunächst vorverarbeitet, z. B. verstärkt und/oder bandpassgefiltert, wobei der physiologisch relevante Frequenzbereich von dem Bandpassfilter durchgelassen wird. Ein zu einem Zeitpunkt  $t$  aufgenommenes vorverarbeitetes Messsignal 23 soll im Folgenden mit  $x(t)$  bezeichnet werden. Ferner ist  $I$  der Parameter der Stimulationsintensität, und  $\tau$  gibt die Zeitverzögerung des Feedback-Modulationssignals  $S(t)$  gegenüber dem Messsignal 23 bzw. dem vorverarbeiteten Messsignal  $x(t)$  an. Dann gilt für das lineare zeitverzögerte Feedback-Modulationssignal  $S(t)$ :

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

Mit dem Modulationssignal  $S(t)$  wird die Amplitude des in Fig. 2 gezeigten Pulszugs 35 moduliert, um das Stimulationssignal 22 zu erhalten. Mit  $H(t)$  für das Signal des Pulszug 35 ergibt sich für das Stimulationssignal 22 folglich  $S(t) \times H(t)$ . Die Stimulationselemente 12 verabreichen das Stimulationssignal 22 dem neuronalen



Gewebe und stimulieren die Neuronen mit der pathologisch synchronen neuronalen Aktivität im Zielgebiet 30.

Die Konstruktion des Amplitudenmodulations-Signals für eine lineare zeitverzögerte Feedback-Stimulation ist beschrieben in M. G. Rosenblum, A. S. Pikovsky: Controlling synchronization in an ensemble of globally coupled oscillators. Phys. Rev. Lett. 92, 114102 (2004) und O. V. Popovych, C. Hauptmann, P. A. Tass: Control of neuronal synchrony by nonlinear delayed feedback. Biol. Cybern. 95, 69-85 (2006).

10

Weiterhin kann aus dem vorverarbeiteten Messsignal  $x(t)$  ein nicht-lineares zeitverzögertes Feedback-Modulationssignal  $S(t)$  gemäß folgender Gleichung generiert werden:

$$15 \quad S(t) = IZ^2(t)Z^*(t-\tau), \quad (3)$$

wobei für das Signal  $Z(t)$  gilt:

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

20

$Z^*(t)$  gibt das komplex Konjugierte von  $Z(t)$  an. Das Signal  $y(t)$ , welches den Imaginärteil des Signals  $Z(t)$  darstellt, kann aus dem Signal  $x(t)$  durch eine Hilbert-Transformation gewonnen werden. Alternativ kann das Signal  $y(t)$  durch Zeitverzögerung aus dem Signal  $x(t)$  erzeugt werden. Beispielsweise kann das Signal  $x(t)$  um ein Viertel der mittleren Periode  $T$  der pathologisch synchronen oszillatorischen neuronalen Aktivität der stimulierten Neuronen verschoben werden:  $y(t) = x(t - T/4)$ . Die mittlere Periode  $T$  der pathologisch synchronen oszillatorischen neuronalen Aktivität der stimulierten Neuronen kann aus dem Messsignal 23 extrahiert werden.

30

Das Stimulationssignal 22 kann durch Multiplikation des Signals  $H(t)$  des Pulszugs 35 mit dem nicht-linearen zeitverzögerten Feedback-Modulationssignal  $S(t)$  erzeugt werden. Ferner kann anstelle des komplexen Modulationssignals  $S(t)$  nur der Realteil dieses Signals mit dem Signal  $H(t)$  multipliziert werden, um das Stimulationssignal 22 zu erhalten. Für den Realteil des nicht-linearen zeitverzögerten Feedback-Modulationssignals  $S(t)$  gilt:

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

Die Konstruktion des Amplitudenmodulations-Signals für eine nicht-lineare zeitverzögerte Feedback-Stimulation ist beschrieben in O. V. Popovych, C. Hauptmann, P. A. Tass: Effective desynchronization by nonlinear delayed feedback. Phys. Rev. Lett. 94, 164102 (2005) und O. V. Popovych, C. Hauptmann, P. A. Tass: Control of neuronal synchrony by nonlinear delayed feedback. Biol. Cybern. 95, 69-85 (2006).

Fig. 3 und 4 zeigen schematisch unterschiedliche elektrische Pulszüge, deren Amplitude mit verschiedenen Feedback-Modulationssignalen  $S(t)$  moduliert wurde. Fig. 3 und 4 enthalten jeweils eine separate vergrößerte Darstellung des jeweils verwendeten Einzelpulses 40. Zu beachten ist, dass in Fig. 3 und 4 zur vereinfachten Darstellung die Pausen 43 zwischen den ersten Pulsanteilen 41 und den zweiten Pulsanteilen 42 der Einzelpulse 40 nicht dargestellt sind.

In dem in Fig. 3 gezeigten Pulszug 35 ist der erste Pulsanteil 41 jeweils eine anodische, positive Phase und der zweite Pulsanteil 42 ist eine kathodische, negative Phase. In Fig. 4 sind die Polaritäten der beiden Pulsanteile 41, 42 gegenüber dem Pulszug 35 aus Fig. 3 vertauscht, so dass der erste Pulsanteil 41 eine kathodische Phase und der zweite Pulsanteil 42 eine anodische Phase darstellt.

Wie sich Fig. 3 und 4 entnehmen lässt, sind die Einzelpulse 40 auch nach der Amplitudenmodulation mit dem Feedback-Modulationssignal  $S(t)$  derart dimensioniert, dass durch einen Einzelpuls 40 genauso viel Ladung in das Gewebe während der eigentlichen Stimulationsphase eingebracht, wie aus dem Gewebe während der ladungsbalancierenden Stimulationsphase entnommen wird.

Im Zuge der Erfindung wurde die folgende überraschende Beobachtung gemacht: Wird das lineare oder nicht-lineare zeitverzögerte Feedback-Stimulationssignal  $S(t)$  zur Amplitudenmodulation eines periodischen Pulszugs, dessen Einzelpulse keine Pause zwischen dem ersten Pulsanteil und dem zweiten Pulsanteil aufweisen, verwandt, so wird keine hinreichend starke Desynchronisation erzielt. Wenn man jedoch wie bei dem in Fig. 2 beispielhaft gezeigten Pulszug 35 eine Pause zwischen dem ersten Pulsanteil 41 und dem zweiten Pulsanteil 42 der Einzelpulse 40 einfügt und die Amplitude des Pulszugs 35 mit dem linearen oder nicht-linearen zeitverzögerten Feedback-Stimulationssignal  $S(t)$  moduliert, wird eine voll ausgeprägte Desynchronisation erzielt. Eine deutliche Besserung der Desynchronisation wird schon mit einer Dauer  $t_{\text{Pause}}$  der Pause 43 von 1 ms erreicht. Bessere Werte für die Dauer  $t_{\text{Pause}}$  der Pause 43 belaufen sich auf z. B. 5 ms.

Ebenso überraschend ist, dass die Hochfrequenz-Dauerstimulation sowohl mit linearer als auch mit nicht-linearer zeitverzögerter Feedback-Amplitudenmodulation und Einzelpulsen mit Pausen zwischen den Pulsanteilen bzgl. der Abhängigkeit des Desynchronisationseffekts von der Zeitverzögerung vergleichbar sind. D. h., die nicht-lineare Variante ist nicht mehr deutlich überlegen, wie dies bei der herkömmlichen zeitverzögerten Feedback-Stimulation der Fall ist. Somit kann die technisch einfacher realisierbare Variante, also die Hochfrequenz-Dauerstimulation mit linearer zeitverzögerter Feedback-Amplitudenmodulation und Einzelpulsen mit Pausen zwischen den Pulsanteilen verwandt werden. Bei der nicht-linearen Variante werden neben der zeitverzögerten komplex konjugierten Signalkomponente ebenso die insbesondere unverzö-

gerte Signalkomponente verwandt. Im Vergleich hierzu ist es einfacher, die Signalkomponente lediglich zeitlich zu verzögern – wie bei der linearen Variante.

5 Gemäß einer Ausgestaltung variiert die Steuereinheit 10 die Zeitverzögerung  $\tau$  des Feedback-Modulationssignals  $S(t)$  gegenüber dem Messsignal 23 oder dem vorverarbeiteten Messsignal  $x(t)$ . Die Variation der Zeitverzögerung  $\tau$  kann insbesondere solange fortgesetzt werden, bis die Synchronisation der stimulierten Neuronen minimal ist oder einen vorgegebenen Schwellwert unterschreitet.

10 Die optimale Zeitverzögerung  $\tau$  kann z. B. im Bereich vom 0,5- bis 2,5-fachen oder vom 1,5- bis 2,5-fachen der mittleren Periode der krankhaften rhythmischen Aktivität der betroffenen Neuronenpopulation liegen. Insbesondere kann die Zeitverzögerung  $\tau$  in einem Bereich von 5 ms bis 2 s liegen. Der optimale Wert für die Zeitverzögerung  $\tau$  kann auch – z. B. verursacht durch interne Zeitverzögerungen  
15 in der Neuronenpopulation bzw. damit interagierender Neuronenpopulationen – stark davon abweichen. Die Abhängigkeit des Stimulationserfolgs von der Zeitverzögerung  $\tau$  zeigen die weiter unten erläuterten Figuren 11 und 14. Die zu Bereichen lokaler Minima der Synchronisation gehörenden Zeitverzögerungen wiederholen sich typischerweise nach einem Vielfachen der mittleren Periode. D. h.,  
20 neben einer optimalen Zeitverzögerung  $\tau_{opt}$  sind auch die Zeitverzögerungen  $\tau_{opt} + T_{mittel}$  bzw.  $\tau_{opt} + 2T_{mittel}$  für eine ausgeprägte Desynchronisation geeignet, wobei  $T_{mittel}$  die mittlere Periode der krankhaften rhythmischen Aktivität der betroffenen Neuronenpopulation bezeichnet. Deswegen kann folgende Kalibrationsprozedur ausgeführt werden: Man bestimmt die mittlere Periode  $T_{mittel}$  bzw. nimmt  
25 einen dem Fachmann bekannten Wert als Startpunkt. Letzteres ist möglich, da die pathologische oszillatorische Aktivität sich in typischen Frequenzbändern befindet. Man beginnt dann mit einer Zeitverzögerung  $\tau = \alpha \cdot T_{mittel}$ , wobei  $0 < \alpha < 0,5$  gilt, z. B.  $\alpha = 0,4$ . Dann lässt man den Parameter  $\alpha$  langsam anwachsen, bis sich eine ausgeprägte Desynchronisation einstellt, d. h., die Synchronisation der stimulier-

ten Neuronen ein lokales Minimum erreicht oder einen vorgegebenen Schwellwert unterschreitet. Ein weiteres Anwachsen führt dann zu einer Abnahme der Desynchronisation. Sobald ein Wert für  $\alpha$  erreicht ist, der eine optimale Desynchronisation ermöglicht, kann die Intensität, d. h. insbesondere die Amplitude der Stimulation bei dem zuvor ermittelten, festen Wert für  $\alpha$  langsam erhöht werden, um eine noch effizientere Desynchronisation erzielen zu können. Die Erhöhung der Intensität kann z. B. fortgesetzt werden, bis die Synchronisation der stimulierten Neuronen ein weiteres lokales Minimum erreicht oder einen weiteren vorgegebenen Schwellwert unterschreitet. Diese Regelvorgänge können automatisiert werden.

Es sollte das Feedback des Patienten und/oder Arztes über das Auftreten möglicher Nebenwirkungen bei ansteigender Intensität aber berücksichtigt werden, damit die Prozedur sicher und verträglich ablaufen kann. Da die mittlere Periode  $T_{mittel}$  über die Zeit variieren kann, sollte  $\alpha$  regelmäßig nachgeregelt werden, um eine optimale Desynchronisation zu ermöglichen.

Fig. 5 zeigt schematisch eine Vorrichtung 50 zur invasiven elektrischen Stimulation von Neuronen mit einer krankhaft synchronen und oszillatorischen neuronalen Aktivität gemäß einer Ausführungsform der Erfindung. Die Vorrichtung 50 umfasst zwei tiefe Hirnelektroden 51, 52, die in das Gehirn des Patienten implantiert sind und über Kabel 53 mit einem Konnektor 54 verbunden sind. Der Konnektor 54 wiederum ist über ein Kabel 55 mit einer Steuereinheit 56 verbunden. Die Steuereinheit 56 erzeugt die Stimulationssignale basierend auf den gemessenen Feedback-Signalen. Die Stimulationssignale können für beide Hirnelektroden 51, 52 separat erzeugt werden. Es kann aber auch über eine der beiden Hirnelektroden 51, 52 stimuliert und über die andere Hirnelektrode gemessen werden. Die Vorrichtung 50 kann die Funktion der oben beschriebenen Vorrichtung 1 aufweisen.

Fig. 6 zeigt schematisch eine weitere Vorrichtung 60 zur invasiven elektrischen Stimulation von Neuronen mit einer krankhaft synchronen und oszillatorischen neuronalen Aktivität gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung. In

gleicher Weise wie die Vorrichtung 50 umfasst die Vorrichtung 60 zwei implantierte tiefe Hirnelektroden 61, 62. Die Vorrichtung 60 umfasst ferner eine im Bohrloch implantierte Steuereinheit 63, die mit der Hirnelektrode 62 direkt verbunden ist.

Die Hirnelektrode 61 ist mit der Steuereinheit 63 über ein Kabel 64 verbunden. Die  
5 Stimulationssignale können für beide Hirnelektroden 61, 62 separat erzeugt werden. Es kann aber auch über eine der beiden Hirnelektroden 61, 62 stimuliert und über die andere Hirnelektrode gemessen werden. Die Vorrichtung 60 kann die gleichen Funktionen wie die Vorrichtung 1 aufweisen.

10 Fig. 7 zeigt schematisch eine Vielkanal-Elektrode 70, die als Stimulationseinheit 11 dient und eine Vielzahl von in einem Array angeordneten elektrisch leitfähigen Kontakten bzw. Stimulationskontaktflächen 71 aufweist, welche die Stimulations-  
elemente 12 darstellen. Die Kontakte 71 können einzeln ansteuerbar sein, so dass über jeden Kontakt 71 ein gewünschtes elektrisches Stimulationssignal 22 appli-  
15 ziert werden kann. Beispielsweise kann das Stimulationssignal 22 räumlich gemäß anatomischer und/oder physiologischer Randbedingungen gewichtet über mehrere Kontakte 71 appliziert werden. Ferner können die Kontakte 71 auch zur Mes-  
sung von neuronaler Aktivität eingesetzt werden. Mess- bzw. Stimulationskontakte 71 sind in Fig. 7 jeweils durch dunkle Scheiben illustriert. Beispielfhaft wird über  
20 unterschiedliche Gruppen von Kontakten 71 gemessen bzw. stimuliert.

Fig. 8 zeigt schematisch eine Mehrkanal-Elektrode 80, die als Stimulationseinheit 11 dient und eine Vielzahl von ringförmigen elektrisch leitfähigen Kontakten bzw. Stimulationskontaktflächen 81 aufweist, welche die Stimulationselemente 12 dar-  
25 stellen. Über dunkel markierte Kontakte 81 wird hier beispielhaft gemessen oder stimuliert, während über die weiß markierten Kontakte 81 weder gemessen noch stimuliert wird.

Fig. 9 zeigt schematisch Vielkanal-Elektroden 90, 91, die jeweils eine Vielzahl von  
30 in einem Array angeordneten elektrisch leitfähigen Kontakten 92 aufweisen. Mit

den Vielkanal-Elektroden 90, 91 werden zwei miteinander interagierende Neuronenpopulationen 93, 94 in dem Zielareal 30 stimuliert. Die Vielkanal-Elektrode 90 ist zur direkten Stimulation der Neuronenpopulationen 93, 94 unmittelbar auf dem Zielareal 30 platziert. Hierdurch können die Somata, Axone und Dendriten der

5 Neuronenpopulationen 93, 94 direkt gereizt werden. In dem vorliegenden Beispiel werden die Neuronenpopulationen 93, 94 über die den Neuronenpopulationen 93, 94 zugeordneten Kontakte 92 mit der dunklen Füllung stimuliert. Jeder der Neuronenpopulationen 93, 94 ist dabei eine Gruppe von Kontakten 92 zugeordnet. Ferner kann über die Vielkanal-Elektrode 90 ein Messsignal, das die neuronale Aktivität der stimulierten Neuronenpopulationen 93, 94 wiedergibt, abgeleitet werden.

10

Die Vielkanal-Elektrode 91 ist nicht direkt auf dem Zielareal 30 platziert, vielmehr werden afferente Fasern 95, welche zu den Neuronenpopulationen 93, 94 führen und/oder aus ihnen entspringen, gereizt. In dem in Fig. 9 dargestellten Ausführungsbeispiel sind Gruppen 96, 97 aus jeweils mehreren Kontakten 92 gebildet

15 und mit den Gruppen 96, 97 werden über die afferenten Fasern 95 die Neuronenpopulationen 93, 94 indirekt stimuliert. Die Kontakte 92 der Gruppen 96, 97 sind in Fig. 9 mit einer dunklen Füllung dargestellt.

20 Bei einer kombinierten direkten und indirekten Stimulation kann z. B. eine der Neuronenpopulationen 93, 94 ausschließlich direkt, die andere ausschließlich indirekt mit der oben beschriebenen Hochfrequenz-Dauerstimulation mit linearer sowie nicht-linearer zeitverzögerter Feedback-Amplitudenmodulation stimuliert werden. Prinzipiell kann auch eine gleichzeitige und/oder zeitlich alternierende

25 kombinierte direkte und indirekte Reizung derselben Neuronenpopulation erfolgen.

Bei der direkten und/oder indirekten elektrischen Stimulation können die dem Fachmann bekannten Formen der bipolaren Stimulation zwischen Paaren von Kontakten 92 als auch der unipolaren Stimulation zwischen Kontakten 92 und

30 einer gemeinsamen Masse angewandt werden. Die Messung der Feedback-

Signale erfolgt in einer dem Fachmann bekannten Weise über monopolare und/oder bipolare Ableitungen.

Implantierbare Stimulationseinheiten 11 für die optische Stimulation von neuronalem Gewebe sind bekannt. Beispielsweise kann eine Lichtquelle, wie z. B. ein Laser, eine Laserdiode oder eine LED, einen Lichtstrahl erzeugen, der mit Hilfe einer Lichteinkopplung auf die Eingänge eines aus mehreren Lichtleitern bestehenden Faserbündels verteilt wird. Eine Steuereinheit 10 gibt dabei z. B. vor, zu welchem Zeitpunkt ein einzelner Lichtpuls oder ein Zug von Lichtpulsen in welche Faser des Faserbündels eingekoppelt wird. Die Auskopplungspunkte der einzelnen Fasern des Faserbündels, d. h. die Enden der Fasern, können an verschiedenen Stellen im Zielgebiet 30 im Gehirn und/oder Rückenmark des Patienten liegen. Das Licht stimuliert in diesem Fall unterschiedliche Orte des Zielgebiets 30 in einer durch die Steuereinheit 10 vorgegebenen zeitlichen Abfolge. Es können allerdings auch andere implantierbare Stimulationseinheiten 11 verwendet werden, die sich zur direkten optischen Stimulation von neuronalem Gewebe eignen. Im Fall von optischen Stimulationssignalen 22 wird die Lichtstärke eines Pulszugs mit dem Feedback-Modulationssignals  $S(t)$  amplitudenmoduliert.

In den Fig. 10 bis 16 werden die mit der hierin beschriebenen Erfindung erzielbaren Effekte anhand von Simulationsergebnissen veranschaulicht.

Der durch die Erfindung bewirkte Desynchronisationseffekt ist in Fig. 10 anhand der Feuerrate einer Neuronenpopulation gezeigt. Die Feuerrate gibt die relative Anzahl der Neuronen an, die zu einem jeweiligen Zeitpunkt feuern. In den Darstellungen von Fig. 10 ist die Feuerrate der Neuronen gegen die Zeit aufgetragen. In der oberen Darstellung von Fig. 10 ist das rhythmische Feuern der Neuronen der pathologisch synchron aktiven Neuronenpopulation vor der Stimulation gezeigt. Durch eine Hochfrequenz-Dauerstimulation mit einer nicht-linearen zeitverzögerten Feedback-Amplitudenmodulation wird die Synchronisation der Neuronen er-



heblich reduziert, wie die beiden unteren Darstellungen von Fig. 10 zeigen. Dabei ist eine Stimulation mit Einzelpulsen, die eine Pause  $t_{\text{pause}}$  von 5 ms zwischen dem ersten und dem zweiten Pulsanteil aufweisen, einer Stimulation mit Einzelpulsen, deren erste und zweite Pulsanteile direkt aufeinanderfolgen, d. h., für die  $t_{\text{pause}} = 0$  gilt, deutlich überlegen.

In Fig. 11 ist der Grad der Synchronisation einer Neuronenpopulation mit einer krankhaft synchronen und oszillatorischen neuronalen Aktivität in Abhängigkeit von der Zeitverzögerung  $\tau$  für eine Hochfrequenz-Dauerstimulation mit einer nicht-linearen zeitverzögerten Feedback-Amplitudenmodulation dargestellt. Die Zeitverzögerung  $\tau$  bestimmt, um welche Zeitdauer das Feedback-Modulationssignal  $S(t)$  gegenüber dem Messsignal  $x(t)$  verzögert ist. Die Simulation wurde für Einzelpulse mit Pausen  $t_{\text{pause}}$  von 0, 2 bzw. 5 ms und fester Stimulationsintensität  $I$  durchgeführt. Die horizontale gestrichelte Linie in Fig. 11 gibt den Grad der Synchronisation der Neuronenpopulation vor der Stimulation an. Fig. 11 kann entnommen werden, dass sich für bestimmte Teilbereiche der Zeitverzögerung  $\tau$  eine deutlich effektivere Desynchronisation der Neuronenpopulation erzielen lässt, wenn zwischen den Pulsanteilen der Einzelpulse eine Pause eingehalten wird.

20

Der durch die Pause zwischen den Pulsanteilen der Einzelpulse erzielte Desynchronisationseffekt verstärkt sich außerdem bei einer größer werdenden Stimulationsintensität  $I$ . Diese Eigenschaft ist in Fig. 12 gezeigt, in welcher der Grad der Synchronisation der stimulierten Neuronenpopulation gegen die Stimulationsintensität  $I$  für eine feste Zeitverzögerung  $\tau$  von 40 ms und Werte für die Pause  $t_{\text{Pause}}$  von 0, 1, 2 bzw. 5 ms aufgetragen ist. In dem vorliegenden Beispiel desynchronisiert eine Hochfrequenz-Dauerstimulation mit einer nicht-linearen zeitverzögerten Feedback-Amplitudenmodulation ohne Pause zwischen den Einzelpulsen die Neuronenpopulation nur bis zu einem gewissen Grad. Dieselbe Stimulation mit einer Pause zwischen den Einzelpulsen liefert wesentlich bessere Ergebnisse.

30

Ferner führt eine höhere Stimulationsintensität  $I$  zu einer stärkeren Desynchronisation der Neuronenpopulation.

Die Wirksamkeit der hierin beschriebenen Stimulation ist in Fig. 13 gezeigt, in welcher der Grad der Synchronisation gegen den Betrag der verabreichten Stimulation aufgetragen ist. Der Betrag der verabreichten Stimulation ist gegeben durch die Amplitude des Feedback-Modulationssignals  $S(t)$ , wie es beispielhaft in Fig. 3 und 4 gezeigt ist. Den in Fig. 13 dargestellten Werten liegt eine Simulation einer Hochfrequenz-Dauerstimulation mit einer nicht-linearen zeitverzögerten Feedback-Amplitudenmodulation mit einer festen Zeitverzögerung  $\tau$  von 150 ms und Pausen  $t_{\text{Pause}}$  von 0, 1, 2 bzw. 5 ms zugrunde. Fig. 13 zeigt, dass eine Stimulation mit einer längeren Pause  $t_{\text{Pause}}$  einen geringeren Betrag der verabreichten Stimulation benötigt, um den gleichen Desynchronisationseffekt zu erzielen wie eine Stimulation mit einer kürzeren Pause  $t_{\text{Pause}}$ .

Während den in den Fig. 10 bis 13 gezeigten Simulationsergebnissen eine Hochfrequenz-Dauerstimulation mit einer nicht-linearen zeitverzögerten Feedback-Amplitudenmodulation zugrunde lag, zeigen die Fig. 14 bis 16 Simulationsergebnisse einer Hochfrequenz-Dauerstimulation mit einer linearen zeitverzögerten Feedback-Amplitudenmodulation.

Analog zu Fig. 11 zeigt Fig. 14 den Grad der Synchronisation einer Neuronenpopulation mit einer krankhaft synchronen und oszillatorischen neuronalen Aktivität in Abhängigkeit von der Zeitverzögerung  $\tau$  für eine Hochfrequenz-

Dauerstimulation mit einer linearen zeitverzögerten Feedback-Amplitudenmodulation. Die Simulation wurde für Einzelpulse mit Pausen  $t_{\text{Pause}}$  von 0, 1, 2 bzw. 5 ms und fester Stimulationsintensität  $I$  durchgeführt. Die horizontale gestrichelte Linie in Fig. 14 gibt den Grad der Synchronisation der Neuronenpopulation vor der Stimulation an. Ein Vergleich mit den in Fig. 11 dargestellten Ergebnissen zeigt, dass die lineare zeitverzögerte Feedback-Amplitudenmodulation der

nicht-linearen zeitverzögerten Feedback-Amplitudenmodulation für bestimmte Werte der Zeitverzögerung  $\tau$  bei ansonsten gleichen Parametern überlegen ist.

In Fig. 15 ist die Feuerrate der Neuronen gegen die Zeit aufgetragen, die durch  
5 eine Hochfrequenz-Dauerstimulation mit einer linearen zeitverzögerten Feedback-Amplitudenmodulation und Einzelpulsen ohne bzw. mit Pause  $t_{\text{Pause}}$  zwischen den Pulsanteilen bewirkt wird. Hier ist genauso wie bei der nicht-linearen zeitverzögerten Feedback-Amplitudenmodulation die Stimulation mit Einzelpulsen, die eine Pause  $t_{\text{Pause}}$  von 5 ms zwischen dem ersten und dem zweiten Pulsanteil aufwei-  
10 sen, einer Stimulation mit Einzelpulsen, deren erste und zweite Pulsanteile direkt aufeinanderfolgen, deutlich überlegen.

In der Darstellung von Fig. 16 ist der Grad der Synchronisation gegen den Betrag der verabreichten Stimulation aufgetragen, der sich mit einer Hochfrequenz-  
15 Dauerstimulation mit einer linearen zeitverzögerten Feedback-Amplitudenmodulation mit einer festen Zeitverzögerung  $\tau$  von 70 ms und Pausen  $t_{\text{Pause}}$  von 0, 1, 2 bzw. 5 ms erzielen lässt. Auch hier führt eine Stimulation mit einer längeren Pause  $t_{\text{Pause}}$  zu dem gleichen Desynchronisationseffekt wie eine Stimulation mit einer kürzeren Pause  $t_{\text{Pause}}$ , aber einem höheren Betrag der verabreichten  
20 Stimulation.

### Patentansprüche

- 5 1. Vorrichtung (1) zur Stimulation von Neuronen, umfassend
- eine in den Körper eines Patienten implantierbare Stimulationseinheit (11) mit mindestens einem Stimulationselement (12) zur Applikation eines Stimulations-  
onssignals (22) an das Gewebe des Patienten, um damit Neuronen im Gehirn  
und/oder Rückenmark des Patienten zu stimulieren,
  - 10 – eine Messeinheit (13) zum Aufnehmen eines Messsignals (23), das eine neuronale Aktivität der stimulierten Neuronen wiedergibt, und
  - eine mit der Stimulationseinheit (11) und der Messeinheit (13) gekoppelte Steuereinheit (10), welche
  - aus dem Messsignal (23) ein Modulationssignal erzeugt,
  - 15 – die Amplitude eines eine Vielzahl von Einzelpulsen (40) umfassenden Pulszugs (35) mit dem Modulationssignal moduliert, und
  - die Stimulationseinheit (11) derart ansteuert, dass das mindestens eine Stimulationselement (12) den amplitudenmodulierten Pulszug als das Stimulations-  
signal (22) appliziert, um damit die Neuronen zu stimulieren, wobei
  - 20 – die Einzelpulse (40) jeweils einen ersten Pulsanteil (41) und einen dem ersten Pulsanteil (41) nachfolgenden zweiten Pulsanteil (42) aufweisen,
  - einer von dem ersten Pulsanteil (41) und dem zweiten Pulsanteil (42) Ladung in das Gewebe einbringt und der andere Pulsanteil Ladung aus dem Gewebe entnimmt, und
  - 25 – zwischen dem ersten Pulsanteil (41) und dem zweiten Pulsanteil (42) der Einzelpulse (40) jeweils eine Pause (43) eingehalten wird.
2. Vorrichtung (1) nach Anspruch 1, wobei die Einzelpulse (40) innerhalb des Pulszugs (35) dauerhaft und/oder periodisch wiederholt werden.

3. Vorrichtung (1) nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Einzelpulse (40) innerhalb des Pulszugs (35) periodisch mit einer Frequenz von mindestens 100 Hz wiederholt werden.

5 4. Vorrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Pause (43) zwischen dem ersten Pulsanteil (41) und dem zweiten Pulsanteil (42) mindestens 1 ms beträgt.

10 5. Vorrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Steuereinheit (10) das Messsignal (23) durch Verstärkung und/oder Bandpassfilterung vorverarbeitet und aus dem vorverarbeiteten Messsignal das Modulationssignal erzeugt.

15 6. Vorrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Steuereinheit (10) das Messsignal (23) zeitverzögert und linear verarbeitet, um das Modulationssignal zu erzeugen.

20 7. Vorrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Steuereinheit (10) das Messsignal (23) zeitverzögert und nicht-linear verarbeitet, um das Modulationssignal zu erzeugen.

25 8. Vorrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Stimulationssignal (22) dazu ausgelegt ist, bei einer Verabreichung an den Patienten eine krankhaft synchrone und oszillatorische Aktivität der stimulierten Neuronen zu desynchronisieren.

9. Vorrichtung (1) nach Anspruch 8, wobei die Steuereinheit (10) dazu ausgestaltet ist, die Zeitverzögerung des Messsignals (23) zur Erzeugung des Modulationssignals zu variieren, insbesondere bis die Synchronisation der stimulierten Neuro-

nen ein lokales Minimum erreicht oder einen vorgegebenen Schwellwert unterschreitet.

10. Vorrichtung (1) nach Anspruch 9, wobei die Steuereinheit (10) dazu ausgestal-  
5 tet ist, nach der Variation der Zeitverzögerung die Intensität des Stimulationssig-  
nals (22) zu erhöhen, insbesondere bis die Synchronisation der stimulierten Neu-  
ronen ein weiteres lokales Minimum erreicht oder einen weiteren vorgegebenen  
Schwellwert unterschreitet.

10 11. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 8 bis 10, wobei die Steuereinheit  
(10) dazu ausgestaltet ist, die Pause zwischen dem ersten Pulsanteil (41) und  
dem zweiten Pulsanteil (42) zu variieren, bis die Synchronisation der stimulierten  
Neuronen minimal ist oder einen vorgegebenen Schwellwert unterschreitet.

15 12. Vorrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Puls-  
zug (35) ein elektrischer Pulszug oder ein optischer Pulszug ist.

13. Vorrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die ersten  
und zweiten Pulsanteile (41, 42) derart dimensioniert sind, dass der eine Pulsan-  
20 teil genauso viel Ladung in das Gewebe einbringt, wie der andere Pulsanteil dem  
Gewebe entnimmt.

14. Vorrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Pause  
(43) zwischen dem ersten Pulsanteil (41) und dem zweiten Pulsanteil (42) der  
25 Einzelpulse (40) kleiner ist als die Pause zwischen dem zweiten Pulsanteil (42)  
eines Einzelpulses (40) und dem ersten Pulsanteil (41) des im Pulszug (35) direkt  
nachfolgenden Einzelpulses (40).

15. Verfahren zur Stimulation von Neuronen, bei welchem

- eine in den Körper eines Patienten implantierte Stimulationseinheit (11) mit mindestens einem Stimulationselement (12) ein Stimulationssignal (22) an das Gewebe des Patienten appliziert, um damit Neuronen im Gehirn und/oder Rückenmark des Patienten zu stimulieren,
  - 5 – ein Messsignal (23) aufgenommen wird, das eine neuronale Aktivität der stimulierten Neuronen wiedergibt,
  - aus dem Messsignal (23) ein Modulationssignal erzeugt wird,
  - die Amplitude eines eine Vielzahl von Einzelpulsen (40) umfassenden Pulszugs (35) mit dem Modulationssignal moduliert wird, und
  - 10 – das mindestens eine Stimulationselement (12) den amplitudenmodulierten Pulszug als das Stimulationssignal (22) appliziert, um damit die Neuronen zu stimulieren, wobei
  - die Einzelpulse (40) jeweils einen ersten Pulsanteil (41) und einen dem ersten Pulsanteil (41) nachfolgenden zweiten Pulsanteil (42) aufweisen,
  - 15 – einer von dem ersten Pulsanteil (41) und dem zweiten Pulsanteil (42) Ladung in das Gewebe einbringt und der andere Pulsanteil Ladung aus dem Gewebe entnimmt, und
  - zwischen dem ersten Pulsanteil (41) und dem zweiten Pulsanteil (42) der Einzelpulse (40) jeweils eine Pause (43) eingehalten wird.
- 20
16. Software zum Ausführen in einem Datenverarbeitungssystem, wobei die Software
- Steuersignale zum Ansteuern einer in den Körper eines Patienten implantierten Stimulationseinheit (11) mit mindestens einem Stimulationselement (12) erzeugt, wobei
  - 25 – das mindestens eine Stimulationselement (12) ein Stimulationssignal (22) an das Gewebe des Patienten appliziert, um damit Neuronen im Gehirn und/oder Rückenmark des Patienten zu stimulieren,
  - ein Messsignal (23) aufgenommen wird, das eine neuronale Aktivität der sti-
  - 30 mulierten Neuronen wiedergibt,

- aus dem Messsignal (23) ein Modulationssignal erzeugt wird,
- die Amplitude eines eine Vielzahl von Einzelpulsen (40) umfassenden Pulszugs (35) mit dem Modulationssignal moduliert wird, und
- das mindestens eine Stimulationselement (12) den amplitudenmodulierten
- 5 Pulszug als das Stimulationssignal (22) appliziert, um damit die Neuronen zu stimulieren, wobei
- die Einzelpulse (40) jeweils einen ersten Pulsanteil (41) und einen dem ersten Pulsanteil (41) nachfolgenden zweiten Pulsanteil (42) aufweisen,
- einer von dem ersten Pulsanteil (41) und dem zweiten Pulsanteil (42) Ladung
- 10 in das Gewebe einbringt und der andere Pulsanteil Ladung aus dem Gewebe entnimmt, und
- zwischen dem ersten Pulsanteil (41) und dem zweiten Pulsanteil (42) der Einzelpulse (40) jeweils eine Pause (43) eingehalten wird.



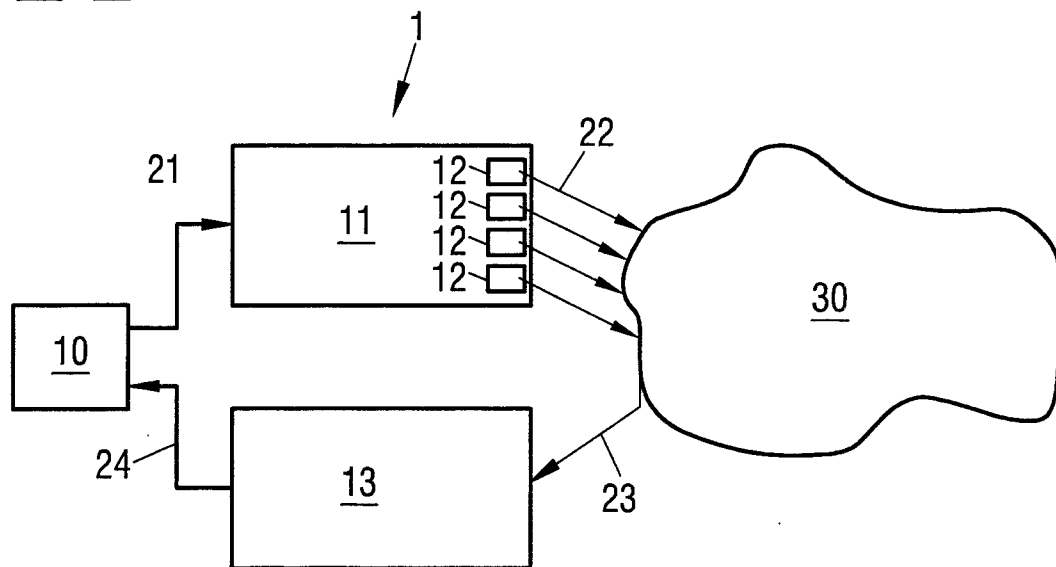
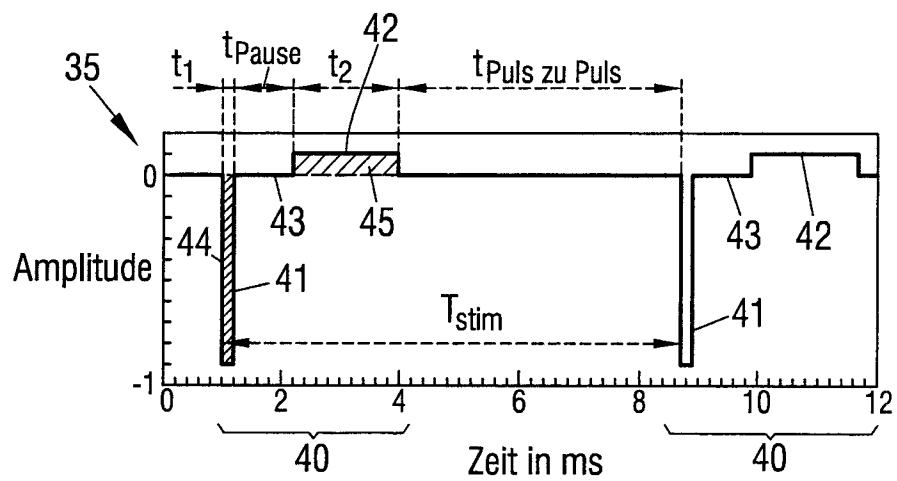
Fig.1Fig.2

Fig.3

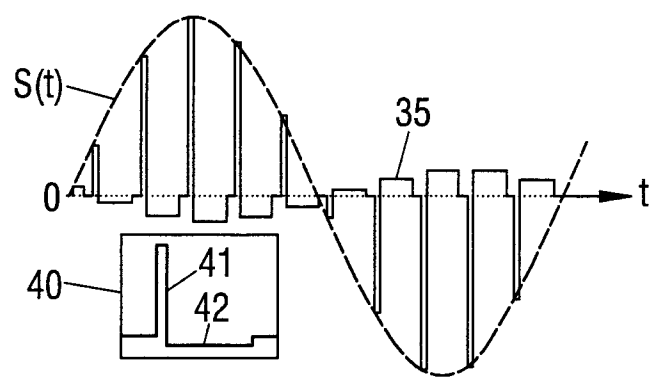
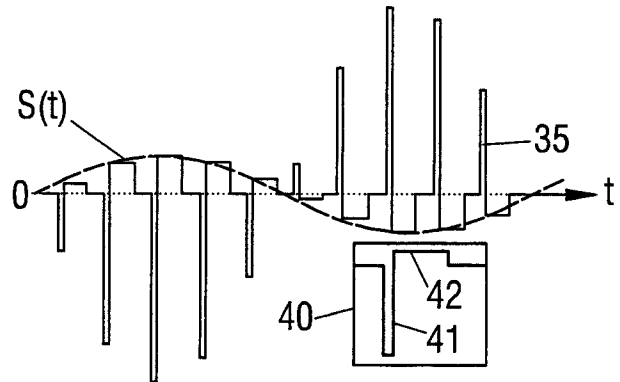


Fig.4



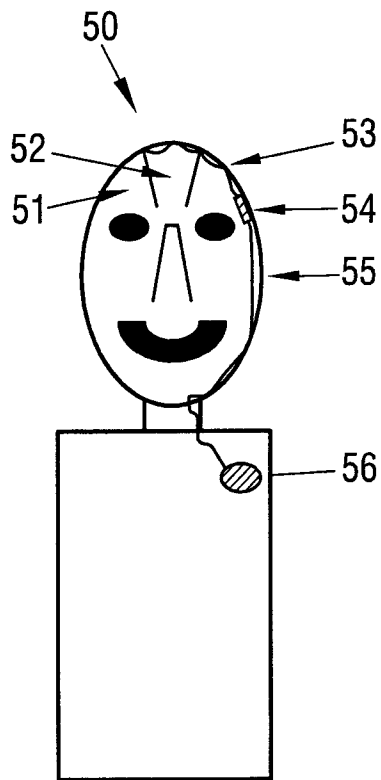


Fig. 5

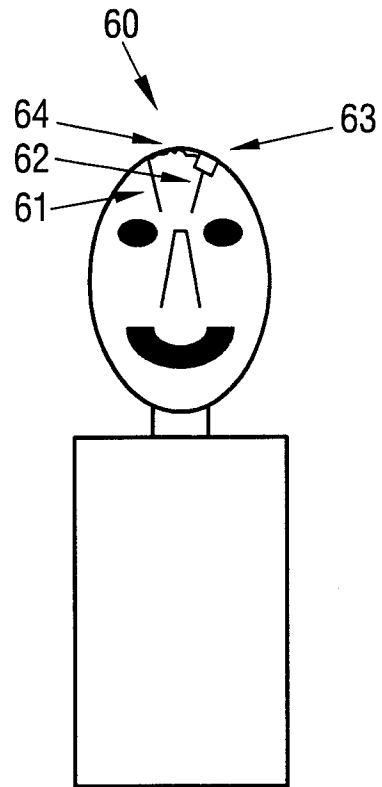


Fig. 6

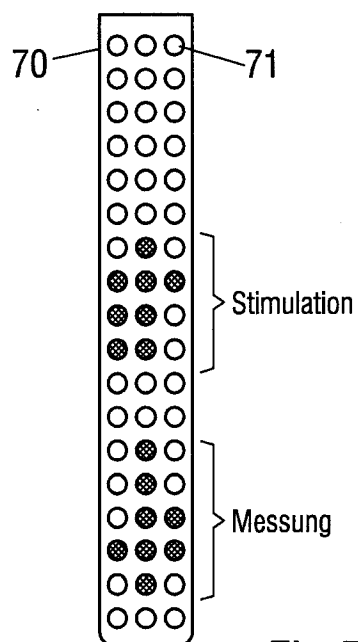


Fig. 7

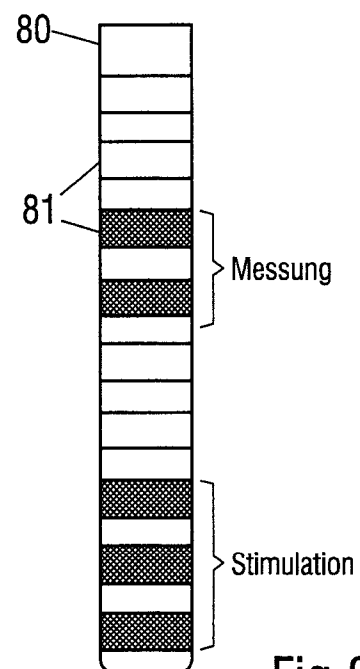


Fig. 8

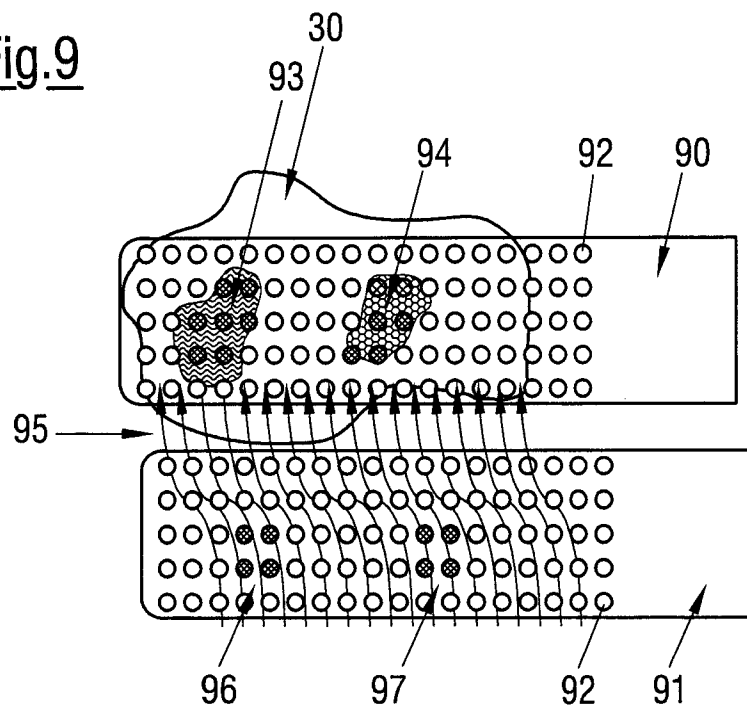
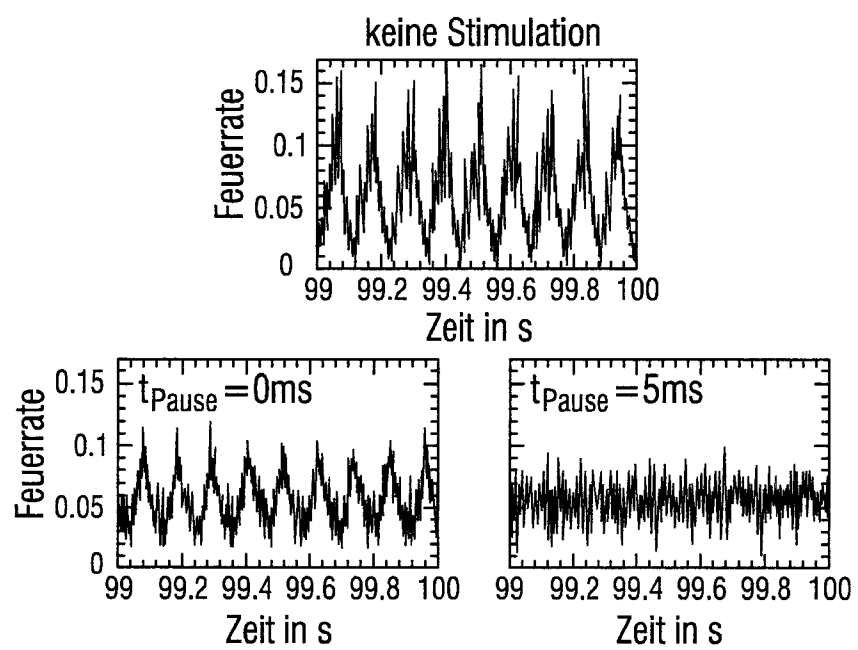
Fig.9Fig.10

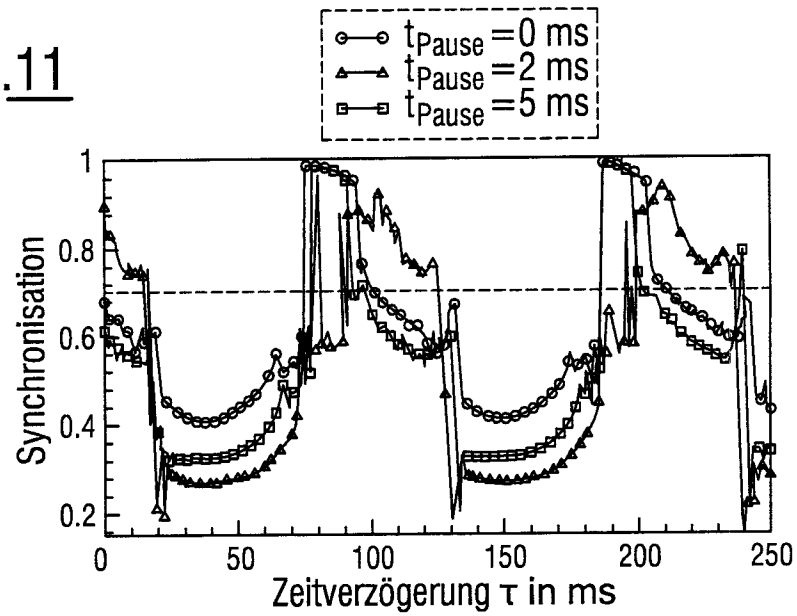
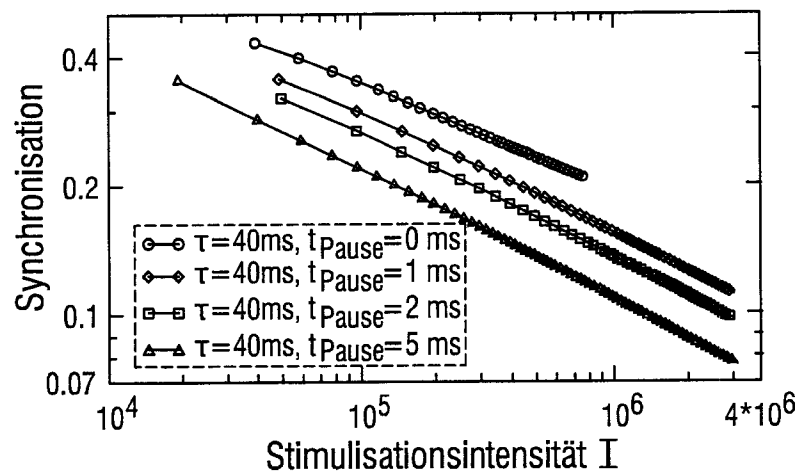
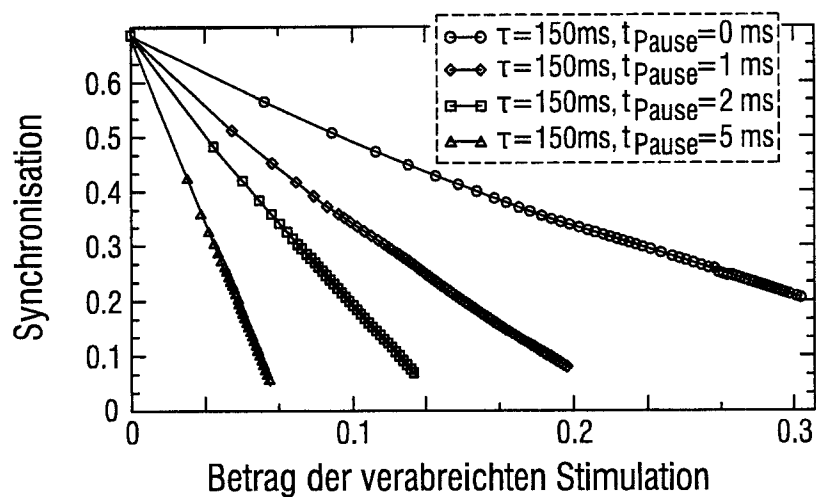
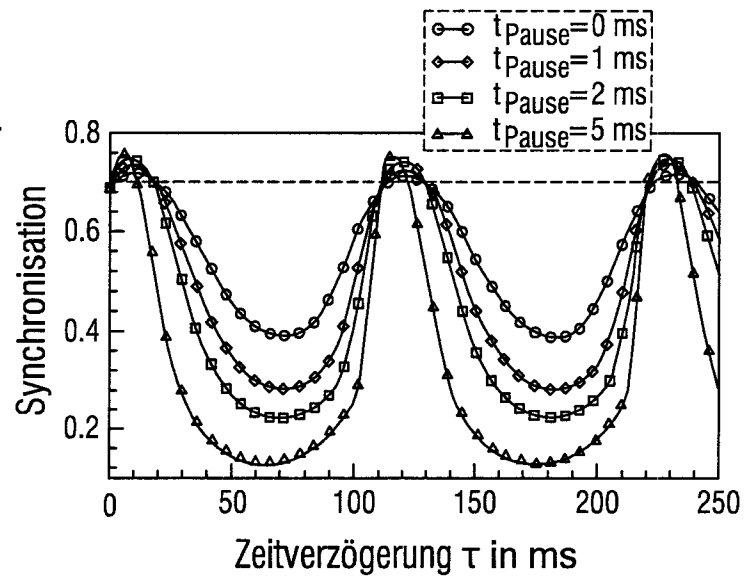
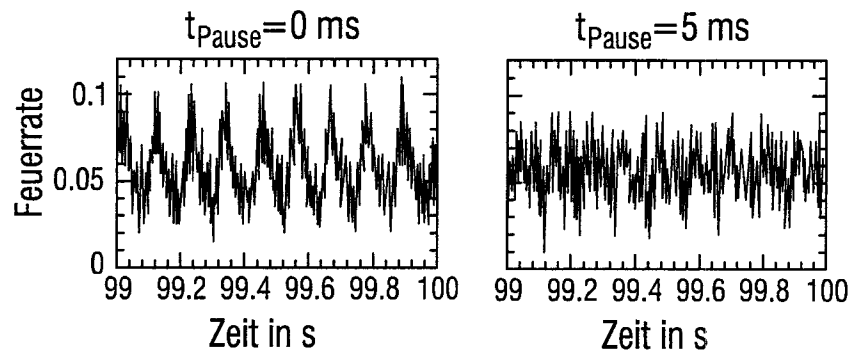
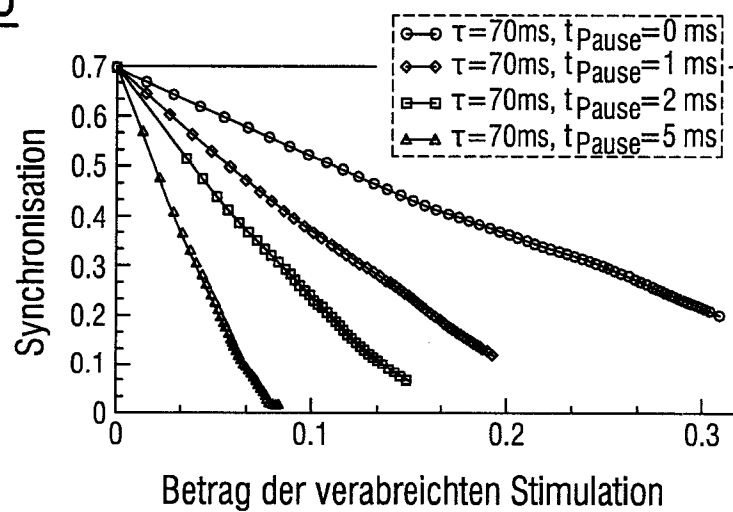
Fig.11Fig.12Fig.13

Fig.14Fig.15Fig.16

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2017/055915

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61N1/36 A61N5/06 A61B5/00 A61N5/067 A61B5/04  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61N A61B A61F A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EP0-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/217355 A1 (TASS PETER [DE] ET AL) 26 August 2010 (2010-08-26) paragraphs [0020] - [0067]; figures 1, 4-6, 10 -----	1-14
A	US 2013/090519 A1 (TASS PETER ALEXANDER [DE]) 11 April 2013 (2013-04-11) the whole document -----	1-14
A	US 2014/336547 A1 (TASS PETER A [DE] ET AL) 13 November 2014 (2014-11-13) the whole document -----	1-14
A	US 2011/201977 A1 (TASS PETER [DE]) 18 August 2011 (2011-08-18) the whole document -----	1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 May 2017

Date of mailing of the international search report

18/05/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Smit, Jos

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2017/055915

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15, 16  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
see annex PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## Continuation of Box II.1

## Claims 15, 16

Claim 15 relates to subject matter which, in the opinion of this Authority, falls under PCT Rules 39.1(iv) and 67.1(iv) (a method for treatment of the human body by therapy). In particular, claim 15 includes a method for stimulating neurons in a patient, wherein an implanted stimulation unit comprising at least one stimulation element applies a stimulation signal to the tissue in order to stimulate neurons in the patient's brain and/or spinal cord. Claim 16 relates to subject matter which, in the opinion of this Authority, falls under PCT Rule 39.1(iv) or 67.1(iv) (a program for data processing systems). In particular, claim 16 comprises a software for running in a data processing system.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/055915

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010217355 A1	26-08-2010	DE 102007051848 A1 EP 2211987 A1 ES 2432186 T3 US 2010217355 A1 WO 2009056106 A1	07-05-2009 04-08-2010 02-12-2013 26-08-2010 07-05-2009
US 2013090519 A1	11-04-2013	CN 102905760 A DE 102010016404 A1 DK 2547398 T3 EP 2547398 A1 ES 2459142 T3 JP 5491676 B2 JP 2013523357 A US 2013090519 A1 WO 2011127918 A1	30-01-2013 27-12-2012 05-05-2014 23-01-2013 08-05-2014 14-05-2014 17-06-2013 11-04-2013 20-10-2011
US 2014336547 A1	13-11-2014	CN 101977576 A CN 104546289 A DE 102008015259 A1 EP 2103288 A2 EP 2826448 A1 ES 2529238 T3 JP 5280515 B2 JP 2011514220 A US 2011009921 A1 US 2013190663 A1 US 2014336547 A1 WO 2009115088 A2	16-02-2011 29-04-2015 24-09-2009 23-09-2009 21-01-2015 18-02-2015 04-09-2013 06-05-2011 13-01-2011 25-07-2013 13-11-2014 24-09-2009
US 2011201977 A1	18-08-2011	CN 102186536 A DE 102008052078 A1 EP 2358430 A1 ES 2401832 T3 JP 5275471 B2 JP 2012505674 A US 2011201977 A1 WO 2010043413 A1	14-09-2011 29-04-2010 24-08-2011 24-04-2013 28-08-2013 08-03-2012 18-08-2011 22-04-2010

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2017/055915

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61N1/36 A61N5/06 A61B5/00 A61N5/067 A61B5/04  
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherhierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61N A61B A61F A61M

Recherhierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherhierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EP0-Internal, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2010/217355 A1 (TASS PETER [DE] ET AL) 26. August 2010 (2010-08-26) Absätze [0020] - [0067]; Abbildungen 1, 4-6, 10 -----	1-14
A	US 2013/090519 A1 (TASS PETER ALEXANDER [DE]) 11. April 2013 (2013-04-11) das ganze Dokument -----	1-14
A	US 2014/336547 A1 (TASS PETER A [DE] ET AL) 13. November 2014 (2014-11-13) das ganze Dokument -----	1-14
A	US 2011/201977 A1 (TASS PETER [DE]) 18. August 2011 (2011-08-18) das ganze Dokument -----	1-14

☐

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Mai 2017

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18/05/2017

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Smit, Jos

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2017/055915

## Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 15, 16  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefasst sind.

## Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:

### Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchegebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.
- ☐ Die zusätzlichen Recherchegebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.
- ☐ Die Zahlung der zusätzlichen Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**WEITERE ANGABEN****PCT/ISA/ 210**

Fortsetzung von Feld II.1

Ansprüche Nr.: 15, 16

Der Anspruch 15 bezieht sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 39.1(iv) / 67.1 (iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers - fällt. Insbesondere beinhaltet der Anspruch 15 ein Verfahren zur Stimulation von Neuronen eines Patienten, wobei eine implantierte Stimulationseinheit mit mindestens einem Stimulationselement ein Stimulationssignal an das Gewebe des Patienten appliziert, um damit Neuronen im Gehirn und/oder Rückenmark des Patienten zu stimulieren. Der Anspruch 16 bezieht sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 39.1(iv) / 67.1 (iv) PCT - Programm für Datenverarbeitungsanlagen - fällt. Insbesondere beinhaltet der Anspruch 16 eine Software zum Ausführen in einem Datenverarbeitungssystem.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2017/055915

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2010217355 A1	26-08-2010	DE 102007051848 A1	07-05-2009
		EP 2211987 A1	04-08-2010
		ES 2432186 T3	02-12-2013
		US 2010217355 A1	26-08-2010
		WO 2009056106 A1	07-05-2009
-----			
US 2013090519 A1	11-04-2013	CN 102905760 A	30-01-2013
		DE 102010016404 A1	27-12-2012
		DK 2547398 T3	05-05-2014
		EP 2547398 A1	23-01-2013
		ES 2459142 T3	08-05-2014
		JP 5491676 B2	14-05-2014
		JP 2013523357 A	17-06-2013
		US 2013090519 A1	11-04-2013
		WO 2011127918 A1	20-10-2011
-----			
US 2014336547 A1	13-11-2014	CN 101977576 A	16-02-2011
		CN 104546289 A	29-04-2015
		DE 102008015259 A1	24-09-2009
		EP 2103288 A2	23-09-2009
		EP 2826448 A1	21-01-2015
		ES 2529238 T3	18-02-2015
		JP 5280515 B2	04-09-2013
		JP 2011514220 A	06-05-2011
		US 2011009921 A1	13-01-2011
		US 2013190663 A1	25-07-2013
		US 2014336547 A1	13-11-2014
		WO 2009115088 A2	24-09-2009
-----			
US 2011201977 A1	18-08-2011	CN 102186536 A	14-09-2011
		DE 102008052078 A1	29-04-2010
		EP 2358430 A1	24-08-2011
		ES 2401832 T3	24-04-2013
		JP 5275471 B2	28-08-2013
		JP 2012505674 A	08-03-2012
		US 2011201977 A1	18-08-2011
		WO 2010043413 A1	22-04-2010
-----			