

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
18 de febrero de 2010 (18.02.2010)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2010/018275 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61N 1/00 (2006.01) A61N 2/00 (2006.01)
- (21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2009/000427
- (22) Fecha de presentación internacional:
13 de octubre de 2009 (13.10.2009)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (30) Datos relativos a la prioridad:
P 200802423
13 de agosto de 2008 (13.08.2008) ES
- (71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo US): **STARLAB BARCELONA, SL** [ES/ES]; c/ de l'Observatori Fabra, 08035 Barcelona (ES). **GRAU, Carles** [ES/ES]; Starlab Barcelona, SL, c/ de l'Observatori Fabra, 08035 Barcelona (ES).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **RUFFINI, Giulio** [IT/ES]; Starlab Barcelona, SL, c/ de l'Observatori Fabra, 08035 Barcelona (ES). **FARRES, Esteve** [ES/ES]; Starlab Barcelona, SL, c/ de l'Observatori Fabra, 08035 Barcelona (ES).
- (74) Mandatario: **TORNER LASALLE, Elisabet**; Gran Via de les Corts Catalanes, 669 Bis, 1r. 2a., 0801 Barcelona (ES).
- (81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publicada:
- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
 - antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: MULTI-SITE CRANIAL STIMULATION METHOD AND SYSTEM

(54) Título: MÉTODO Y SISTEMA DE ESTIMULACIÓN CRANEAL MULTISITIO

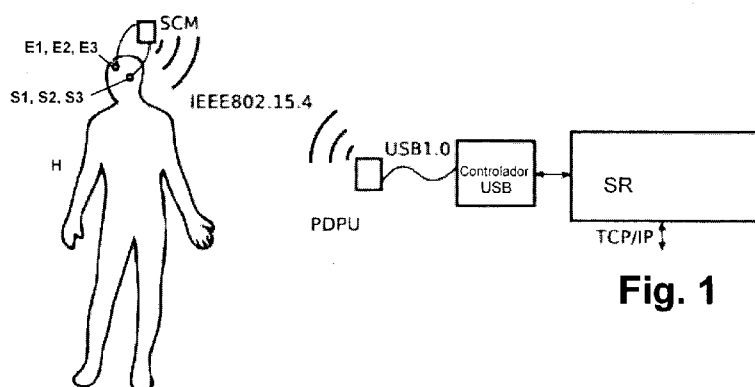


Fig. 1

(57) Abstract: The method comprises applying individual stimuli to different regions of a brain by means of the application of specific stimulus signals to corresponding stimulation elements arranged adjacent to said regions of said brain. The method comprises constructing one or more simplified models of the brain, or one or more sectors of the brain, the brain or the sector thereof, as appropriate, being considered to be a non-linear coupled oscillating system, and comprises the determination of said stimulus signals so that the latter are suitable for exciting one or more natural vibration modes of said non-linear coupled oscillating system. The system comprises stimulation elements (E1, E2...En) arranged adjacent to regions of a brain, and an electronic system in connection with the stimulation elements (E1, E2...En) and provided in order to apply thereto corresponding stimulus signals and for determining same by applying the proposed method.

(57) Resumen: El método comprende aplicar

[Continúa en la página siguiente]

WO 2010/018275 A1



-
- *la fecha de presentación de la solicitud internacional está dentro del plazo de dos meses a partir de la fecha de expiración del periodo de prioridad (Regla 26bis.3)*

unos estímulos individuales a diferentes zonas de un cerebro, mediante la aplicación de unas señales de estímulo determinadas a unos correspondientes elementos de estimulación dispuestos adyacentes a dichas zonas de dicho cerebro. El método comprende realizar uno o más modelos simplificados del cerebro, o de uno o más sectores del mismo, considerando al cerebro, o al sector del mismo cuando es el caso, como un sistema oscilatorio acoplado no lineal, y comprende determinar dichas señales de estímulo para que sean aptas para excitar uno o más modos naturales de vibración de dicho sistema oscilatorio acoplado no lineal. El sistema comprende unos elementos de estimulación (E1, E2...En) dispuestos adyacentes a unas zonas de un cerebro, y un sistema electrónico en conexión con los elementos de estimulación (E1, E2...En) y previsto para aplicarles unas correspondientes señales de estímulo, y para determinarlas aplicando el método propuesto.

Método y sistema de estimulación craneal multisitio

Sector de la técnica

La presente invención concierne en general a un método de estimulación craneal multisitio que comprende aplicar unos estímulos individuales a diferentes zonas de un cerebro, y en particular a un método que comprende determinar las señales de estímulo a aplicar para que sean aptas para excitar uno o más modos naturales de vibración del cerebro, o de un sector del mismo, visto como un sistema oscilatorio acoplado no lineal.

La invención también concierne a un sistema de estimulación craneal multisitio apto para implementar el método propuesto por el primer aspecto.

Estado de la técnica anterior

Se conocen diversas propuestas enfocadas a la estimulación craneal, tanto de tipo intracraneal como de tipo transcraneal, ya sea mediante la aplicación de unos impulsos magnéticos en la proximidad de las zonas a estimular, o estimulación TMS, o mediante la aplicación de señales eléctricas, entre las cuales se encuentran la estimulación tDCS, la ENS ó la TES. Algunas de ellas utilizan el concepto "multisitio", es decir la disposición de una pluralidad de elementos de estimulación (electrodos o bobinas magnéticas, en función de que la estimulación sea eléctrica o magnética) en diferentes zonas neuronales para suministrar una pluralidad de estímulos. Otras incorporan también el concepto de "feedback", es decir el monitorizar la actividad cerebral para controlar los estímulos a aplicar en función de las señales monitorizadas.

A continuación se indican varias de dichas propuestas consideradas como representativas del estado de la técnica referido a la estimulación craneal, ya sea de tipo magnético o aplicando directamente señales eléctricas.

Por la solicitud US2006161219 se conoce un sistema y un método para estimular el tejido nervioso del cerebro de una persona mediante la aplicación de pulsos eléctricos en múltiples ubicaciones, con el fin de tratar múltiples afecciones. Se indica en dicho documento que los electrodos mediante los cuales aplicar los mencionados estímulos se implantan en el cráneo de la persona. Se propone aplicar unos estímulos magnéticos mediante TMS de manera previa a la implantación de los electrodos con el fin de averiguar si el paciente es un buen candidato para dicha implantación. La aplicación de electrodos en múltiples ubicaciones tiene como fin el tratar varias afecciones a la vez, cada una de ellas mediante la aplicación de un correspondiente programa de estimulación. En US2006161219 no se enseña ni se sugiere el tratamiento

de una única afección mediante la aplicación de estímulos en las mencionadas múltiples ubicaciones para producir un efecto conjunto.

La patente US7257439 propone un sistema y un método basados en la disposición en el interior de un flujo sanguíneo próximo a un tejido neuronal, por ejemplo el cerebral, de una pluralidad de nanoelectrodos, independientes o agrupados en un conjunto ordenado o "array", con el fin de monitorizar la actividad neuronal con algunos de los electrodos, aplicar unos estímulos eléctricos a través de otros electrodos, y volver a monitorizar la actividad neuronal y compararla con la primeramente monitorizada. Entre las principales aplicaciones que se proponen se encuentran las relativas a elaborar una interfaz cerebro-máquina o posibilitar el control de una prótesis.

Se proponen una serie de algoritmos para clasificar las señales monitorizadas, provenientes de múltiples neuronas, en respectivos estados funcionales según unos patrones espaciotemporales. Por lo que se refiere a la estimulación neuronal, en US7257439 no se proponen estrategias, algoritmos o programas específicos para llevarla a cabo. Simplemente se indica que, en función del algoritmo utilizado, se analizan las señales monitorizadas de una u otra manera, y por ende se toman unas u otras decisiones.

Por otra parte, por el documento de patente EP1703940A1 se propone un sistema y un método para administrar estimulación eléctrica (ENS) y estimulación magnética (TMS) a diferentes zonas del cuerpo de un paciente, ya sea de manera conjunta o seleccionando uno de ambos tipos de estimulación. Se propone adaptar los parámetros de la estimulación en función de la respuesta a la estimulación, monitorizada por ejemplo mediante un electroencefalograma (EEG). Como ejemplos de los parámetros a variar en el caso de la estimulación TMS se indican: ancho del pulso, frecuencia, intensidad y orientación magnética.

En la solicitud de patente US2004138578A1 se propone un sistema y un método para estimular el cerebro de un paciente en función de unas señales bioeléctricas del mismo, tales como las representativas de un EEG. Se describe la adaptación en tiempo real de una estimulación TMS aplicada sobre varias zonas cerebrales mediante la utilización de una realimentación bidireccional de de dichas señales bioeléctricas, para en función de las mismas variar los parámetros de dicha estimulación, tales como la duración, el tiempo y la naturaleza pulsátil de las bobinas TMS. En su fase inicial la estimulación también se aplica en función de una monitorización previa de dichas señales bioeléctricas, las cuales determinan un perfil emocional-cognitivo del paciente. En dicho documento no se enseña ni se sugiere realizar dicha estimulación, ni en su

inicio ni durante su aplicación, en función de otras variables o premisas más que las referentes al mencionado perfil emotivo-cognitivo del paciente.

En la patente US6488617 se propone realizar una realimentación en lazo cerrado entre, por ejemplo, la salida de un sistema de monitorización EEG y la entrada de control de un sistema TMS, con el fin de modificar un estado cerebral hasta conseguir alcanzar el deseado. Se propone controlar diferentes parámetros de la estimulación TMS (magnitud, movimiento, duración, etc.). Se indica asimismo la posibilidad de realizar un control independiente de los imanes o bobinas, con el fin de que cada uno de ellos genere un único campo magnético a una frecuencia única. En US6488617 no se enseña ni se sugiere la aplicación de dicho control para conseguir una estimulación donde cada uno de los estímulos individuales colabore con los demás para conseguir un efecto conjunto, en base al cual determinar previamente las características de cada uno de los estímulos individuales.

Una de las conclusiones más importantes a la que se llega al analizar el estado de la técnica, es que ambas, la estimulación TMS y la tDCS, adolecen de una especificidad y de una focalidad limitadas (Wagner et al, Noninvasive Human Brain Stimulation, Ann. Rev. Biomed. Eng. 2007, 9:19.1-19.39).

Estudios recientes revelan que el soporte estructural de la actividad cerebral implica la actividad orquestada de regiones cerebrales diferentes y separadas espacialmente (ver Ray C, Ruffini G, Marco-Pallarés J, Fuentemilla LI, Grau C., Complex networks in brain electrical activity, Europhysics letters. 2007), con, incluso, frecuencias y fases específicas. Verdaderamente un importante desafío para la neurociencia es el de mapear y analizar los patrones espaciotemporales de la actividad de grandes poblaciones de neuronas, los cuales se cree que son responsables de procesar la información en el cerebro humano. El cerebro es quizás el sistema más interesante de todos los sistemas complejos, con cientos de billones de neuronas altamente interconectadas con procesamiento de información basado en tiempos y escalas espaciales diferentes (Buzsaki G, Draguhn A (2004) Neuronal oscillations in cortical networks. Science 304:1926-19293).

El cerebro puede ser estudiado como una herramienta de modelado de patrones, donde son analizadas las entradas del entorno, una vez transformadas por transducción mediante unos sensores corporales. La capacidad para modelar entradas del entorno es crucial para la supervivencia de organismos superiores. Las redes neuronales responsables de esta tarea determinan si la información entrante necesita alterar profundamente las dinámicas del cerebro (robustez) o ajustarlas (respuesta),

incluso de manera dramática, con el fin de responder efectivamente (Bar-Yam and Epstein 2004).

A modo de ejemplo, algunos hallazgos previos soportan la idea de que las zonas supratemporal e inferior frontal trabajan juntas en el procesado de datos para
5 determinar las diferencias entre sonidos. En este marco se plantea que un conjunto de grupos neuronales distribuido espacialmente que son activados de manera coherente y forman parte de la misma representación forman una asociación (Engel AK, Fries P, Singer W (2001) Dynamic predictions: Oscillations and synchrony in top-down processing. Nature Reviews Neuroscience 2:704-7164). En otros términos, el cerebro
10 podría describirse como una serie de redes distribuidas locales de neuronas enlazadas de manera transitoria mediante conexiones dinámicas recíprocas, que soporta integración funcional (Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J (2001) The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. Nature Reviews Neuroscience 2:229-2391).

15 Al mismo tiempo, se piensa en la actualidad que el cerebro puede verse mejor como un sistema oscilatorio acoplado no lineal, en el cual diferentes áreas contribuyen al mismo tiempo en diferentes procesos.

No se conocen propuestas relativas a la estimulación craneal multisitio que tenga en cuenta la mencionada visión del cerebro como un sistema oscilatorio acoplado
20 no lineal, para determinar los estímulos individuales a aplicar.

Explicación de la invención

Aparece necesario aportar una alternativa al estado de la técnica, que ofrezca una estimulación craneal más ventajosa que las conocidas, mediante la utilización de
25 estrategias de determinación de las señales de estímulo a aplicar que, a diferencia de las propuestas convencionales, tengan en consideración la mencionada visión del cerebro como un sistema oscilatorio acoplado no lineal, con el fin de estimular el cerebro mejor globalmente utilizando conceptos relativos a la resonancia.

Para ello la presente invención concierne, en un primer aspecto, a un método de
30 estimulación craneal multisitio que comprende aplicar unos estímulos individuales a diferentes zonas de un cerebro, mediante la aplicación de unas señales de estímulo determinadas a unos correspondientes elementos de estimulación dispuestos adyacentes a dichas zonas de dicho cerebro.

A diferencia de las propuestas convencionales de estimulación craneal, el
35 método propuesto por el primer aspecto de la presente invención comprende realizar como mínimo un modelo simplificado del cerebro o de un sector del mismo

considerándolo como un sistema oscilatorio acoplado no lineal, y comprende determinar dichas señales de estímulo para que sean aptas para excitar como mínimo un modo natural de vibración de dicho sistema oscilatorio acoplado no lineal.

5 El método comprende realizar dicha aplicación de dichas señales de estímulo de manera coordinada en el espacio y en el tiempo, y, para un ejemplo de realización, comprende aplicar parte o la totalidad de dichas señales de estímulo de manera simultánea, para producir la excitación de uno o más modos naturales de vibración del cerebro o de dicha sección del mismo, mediante la aplicación de dichas señales de estímulo.

10 Por lo que se refiere a las zonas a estimular, éstas dependen de la intervención a aplicar, extendiéndose, para un ejemplo de realización, a lo largo de sustancialmente todo el córtex cerebral del cerebro.

15 El método propuesto por el primer aspecto de la presente invención comprende monitorizar la actividad cerebral de dicho cerebro de manera previa y/o durante y/o tras la aplicación de dichas señales de estímulo, por ejemplo mediante la utilización de unos sensores electrofisiológicos dispuestos adyacentes a unas determinadas zonas del cerebro.

20 La mencionada monitorización se lleva a cabo mediante la aplicación de cualquier técnica en sí conocida por un experto en la materia, tal como la electroencefalografía o la magnetoencefalografía.

25 Uno de los fines de la mencionada monitorización es el de proporcionar o más señales obtenidas como fruto de la monitorización, o señales monitorizadas, para controlar dicha estimulación mediante la variación de dichas señales de estímulo en función de las señales monitorizadas, aplicando el método propuesto. De esta manera se consigue adaptar, o autocalibrar, la estimulación en tiempo real a los cambios observados en la actividad cerebral, lo cual es realmente ventajoso para evitar, hasta cierto punto, los posibles problemas e imprecisiones asociados con el posicionamiento poco fiable de los elementos de estimulación o con el desconocimiento de la geometría de la cabeza del paciente o usuario que, como se explicará posteriormente influyen de
30 manera negativa en la distribución final del campo eléctrico (o magnético) sobre el cerebro.

35 Para llevar a cabo la mencionada variación de las señales de estímulo, el método comprende controlar la fase, frecuencia y amplitud de cada una de dichas señales de estímulo, de manera independiente, para variar en consecuencia la fase, frecuencia, y amplitud de las señales eléctricas inducidas.

Por lo que se refiere al tipo de estimulación craneal multisitio a aplicar, para un ejemplo de realización ésta es una estimulación transcraneal magnética, siendo dichos elementos de estimulación unas bobinas o emisores magnéticos adaptados para generar campos magnéticos en función de las señales eléctricas de estímulo que se les apliquen. Para otro ejemplo de realización la estimulación craneal multisitio es una estimulación eléctrica, siendo dichos elementos de estimulación unos correspondientes electrodos, y siendo dicha estimulación eléctrica, al contrario de la convencional de corriente continua, o tDCS, una estimulación de corriente generalizada, o TCS, es decir que no está limitada ni a la utilización de corriente continua ni a la de alterna, pudiéndose utilizar señales con frecuencias que van desde los 0 Hz hasta el valor máximo deseado, por ejemplo de unos 200 Hz.

El método propuesto por el primer aspecto de la presente invención comprende, para un ejemplo de realización, determinar las señales de estímulo para que sean aptas para excitar varios modos naturales de vibración de dicho sistema oscilatorio acoplado no lineal de manera simultánea o espaciada en el tiempo, ya sea de manera directa y externa, es decir mediante la determinación ex profeso de las señales de estímulo para que exciten directamente cada uno de dichos modos naturales de vibración, o en parte de manera natural, en cuyo caso las señales de estímulo se determinan para excitar un primer modo natural de vibración, y el resto son excitados mediante auto excitación por armónicos o sub-armónicos de las señales de estímulo determinadas para excitar el primer modo natural de vibración.

Para un ejemplo de realización el método propuesto comprende realizar una pluralidad de dichos modelos simplificados para una correspondiente pluralidad de secciones del cerebro, y comprende determinar y controlar dichas señales de estímulo para que sean aptas para excitar selectivamente uno o más modos naturales de vibración de uno o más de los sistemas oscilatorios acoplados no lineales correspondientes a dichos modelos simplificados de dichas secciones del cerebro.

Es decir que el método propuesto por el primer aspecto de la presente invención es aplicable tanto para estimular de manera global el cerebro, o diferentes secciones del mismo, en función de la intervención o aplicación prevista, entendiéndose en cualquier caso que tanto el cerebro completo como las diferentes secciones del mismo son vistos como sistemas oscilatorios acoplados no lineales, con unas frecuencias de resonancia determinadas, y que son tenidas en consideración para la determinación de las señales de estímulo a aplicar.

Para un ejemplo de realización del método propuesto, la mencionada estimulación craneal multisitio es una estimulación intracraneal, siendo dichos elementos de estimulación utilizados de tipo invasivo.

5 Para un ejemplo de realización preferido la estimulación craneal multisitio es una estimulación transcraneal, siendo los elementos de estimulación utilizados no invasivos, que, aunque el método propuesto no está limitado a la utilización de un tipo de elementos de estimulación específico, para un ejemplo de realización preferido son tales como los constituidos por el sensor electrofisiológico basado en nanoestructuras conductoras propuesto en la solicitud de patente ES2289948, propiedad del presente
10 solicitante, para la mencionada monitorización, o unos similares para llevar a cabo la aplicación de señales de estímulos, para el caso de que la estimulación sea eléctrica.

Para un ejemplo de realización el método propuesto comprende llevar a cabo una monitorización y estimulación transcraneal multisitio por corriente eléctrica, que aquí se denominará como MtCS, con un control fino de los flujos de corriente en el
15 cerebro, para lo cual el método comprende utilizar a la vez uno o más conjuntos ordenados, o arrays, de electrodos, con un control fino e independiente de las fases, amplitudes y frecuencias de las señales de estímulo a aplicar a través de ellos, con el fin de proporcionar una modulación espacio-temporal de los flujos de corriente en diferentes partes del cerebro.

20 Para otro ejemplo de realización el método comprende controlar a varios sub-grupos de electrodos con una señal de control común para cada sub-grupo.

Se ha demostrado en estudios previos sobre la estimulación eléctrica del cerebro (en este caso tDCS), que la alta resistividad del cráneo atenúa las corrientes que alcanzan el córtex, derivándose en su mayor parte a lo largo del cuero cabelludo, que tanto la geometría de la cabeza, como las propiedades electromagnéticas del tejido
25 y el posicionamiento del electrodo, juegan todos un importante papel en la determinación de la distribución del campo eléctrico final. Tal sensibilidad requiere el diseño y utilización de un sub-sistema de calibración de soporte para el sistema de estimulación, además de llevarse a cabo el mencionado modelo simplificado del
30 cerebro de manera cuidadosa.

El método propuesto por el primer aspecto de la invención tiene en cuenta los mencionados requerimientos y para satisfacerlos comprende unas etapas de guiado y calibración, encargadas de implementar las funciones del mencionado sub-sistema de calibración, y que son llevadas a cabo gracias a la monitorización de la actividad
35 cerebral explicada anteriormente.

Con el fin de focalizar los estímulos individuales, el método propuesto comprende llevar a cabo una primera etapa, o etapa de guiado, en la cual determinar y controlar las señales de estímulo a aplicar a los elementos de estimulación en función del área cerebral (tridimensional) respecto a la cual se encuentran dispuestos de manera adyacente.

Para mejorar aún más la mencionada focalización, el método comprende realizar una segunda etapa, o etapa de calibración o ajuste, en la cual llevar a cabo dicha variación de las señales de estímulo en función de las señales monitorizadas, es decir en función de las medidas de "qué" está provocando la estimulación (eléctrica o magnética) que se está llevando a cabo, con el fin de ajustarla mejor.

Al adquirir las mencionadas señales de monitorización, éstas pueden incluir señales indeseadas inducidas por los estímulos, ya sean directamente las señales de estímulo o unas señales derivadas de su aplicación. Es necesario realizar un correcto filtrado de las señales monitorizadas con el fin de "limpiar" de dichas señales indeseadas, o ruido, de las realmente indicativas de la actividad cerebral, ya sea la actividad natural o la resultante del estímulo aplicado.

Para ello el método propuesto por el primer aspecto de la invención comprende la utilización de una o más técnicas de análisis, aplicadas a dichas señales monitorizadas, obtenidas por ejemplo mediante un EEG, para distinguir entre las señales eléctricas inducidas por los estímulos y las señales bio-eléctricas naturales o de respuesta a dichos estímulos.

Para un ejemplo de realización el método comprende utilizar una o más de las siguientes técnicas de análisis: técnica separación de frecuencias, técnica de separación temporal y técnica tomográfica, o una combinación de las mismas.

El método propuesto también comprende, para un ejemplo de realización, utilizar técnicas de espectro ensanchado, aplicadas a dichas señales monitorizadas, para identificar la actividad asociada a la estimulación en cada elemento de estimulación.

El método comprende asociar una señal de marcaje a cada una de las señales de estímulo, por ejemplo mediante la superposición de la misma sobre la señal de estímulo correspondiente en cada elemento de estimulación, con el fin de mejorar la localización de cada señal inducida por la aplicación de una correspondiente señal de estímulo y para mejorar dicha distinción entre las señales eléctricas inducidas por los estímulos y las señales indicativas de la actividad cerebral, ya sea la actividad natural o la resultante de los estímulos aplicados, al analizar las señales monitorizadas.

Para un ejemplo de realización dicha señal de marcaje corresponde al espectro ensanchado de secuencia directa, o DSSS ("Direct Sequence Spread Spectrum"), de una señal sinusoidal pura que genera una señal con una densidad de potencia por debajo del nivel de ruido de la señal monitorizada, por ejemplo EEG.

5 El proceso de recuperación de la dispersión de la señal en cada vóxel tomográfico permite recuperar la contribución hecha por cada elemento de estimulación en cada vóxel (utilizando el principio de la superposición) y es utilizado, aplicando el método propuesto por el primer aspecto de la invención, para mejorar el guiado mediante el ajuste de las intensidades de las señales de estímulo aplicadas en los
10 diferentes elementos de estimulación.

Para otro ejemplo de realización el método comprende utilizar el proceso de recuperación de la dispersión de manera previa a la realización de la tomografía, ya que el proceso es lineal.

Para un ejemplo de realización la señal de marcaje es la misma en cada
15 elemento de estimulación suministrador de estímulo, pero su espectro es ensanchado utilizando códigos diferentes de ruido seudo aleatorio, o PRN ("Pseudo Random Noise"), como es habitual en los sistemas de acceso múltiple por división de código, o sistemas CDMA ("Code Division Multiple Access") como los utilizados en sistemas GPS, en los teléfonos móviles americanos, etc.

20 De este modo los sensores utilizados para adquirir las señales de monitorización reciben todas las contribuciones provocadas por las señales de estímulo con una potencia por debajo de la de la señal representativa de la actividad cerebral presente en la señal monitorizada, por ejemplo mediante EEG.

Mediante la aplicación del método propuesto por el primer aspecto de la
25 invención se reproducen de manera controlada, a través de un modelo, los patrones complejos de activación del cerebro.

Asimismo la estimulación craneal multisitio realizada según el método propuesto, permite:

- Libertad de ajuste a los ritmos y patrones específicos en el cerebro oscilante;
- 30 - Mejorar la focalización a sitios específicos;
- Una estimulación coordinada en el espacio y en el tiempo a lo largo del córtex completo;
- Un control de las relaciones de frecuencias y fases en cada sitio;
- Una autocalibración o adaptación de la estimulación gracias a la realimentación
35 en tiempo real de las señales monitorizadas;

La presente invención también concierne, en un segundo aspecto, a un sistema de estimulación craneal multisitio, que comprende:

- una pluralidad de elementos de estimulación dispuestos adyacentes a una correspondiente pluralidad de diferentes zonas de un cerebro, y

5 - un sistema electrónico en conexión con dicha pluralidad de elementos de estimulación y previsto para aplicarles unas correspondientes señales de estímulo con el fin de estimular individualmente dicha pluralidad de zonas de dicho cerebro, pero no para conseguir un resultado local en cada zona como resultado de cada estímulo individual, sino para obtener un resultado global provocado por la sinergia de dichos
10 estímulos individuales.

Para obtener dicho resultado global, de manera característica, el mencionado sistema electrónico del sistema de estimulación propuesto, comprende una o más unidades de procesamiento con acceso a uno o más modelos simplificados del cerebro o de uno o más sectores del mismo considerándolo como un sistema oscilatorio
15 acoplado no lineal, estando dichas o dichas unidades de procesamiento previstas para determinar dichas señales de estímulo para que sean aptas para excitar como mínimo un modo natural de vibración de dicho sistema oscilatorio acoplado no lineal.

El sistema propuesto por el segundo aspecto de la invención comprende una serie de sensores electrofisiológicos dispuestos adyacentes a unas determinadas zonas
20 del cerebro, y en conexión con dicha unidad de procesamiento de dicho sistema electrónico para monitorizar la actividad cerebral de dicho cerebro.

Para un ejemplo de realización dichos sensores electrofisiológicos están dispuestos coincidentes, en el espacio, con los elementos de estimulación, siendo, para una variante de dicho ejemplo de realización, cada elemento de estimulación y cada
25 sensor electrofisiológico un mismo elemento capaz de realizar ambas funciones, la de estimular y la de monitorizar.

El sistema de colocación utilizado puede ser cualquier sistema estándar conocido, tal como el sistema 10/30 de colocación de electrodos. Por lo que se refiere a la mencionada unidad de procesamiento, ésta está prevista para controlar dichas
30 señales de estímulo en función de dicha actividad cerebral monitorizada.

El sistema propuesto por el segundo aspecto de la invención está previsto para llevar a cabo la mencionada estimulación craneal multisitio mediante la aplicación del método propuesto por el primer aspecto de la invención, para lo cual la mencionada
35 unidad de procesamiento implementa una serie de algoritmos mediante los cuales llevar a cabo las diferentes etapas del método, específicamente las relativas al acceso y análisis del modelo o modelos simplificados del cerebro (y para un ejemplo de

realización también a la generación de dichos modelos), a la determinación de las señales de estímulo en base a dicho o dichos modelos, al análisis de las señales monitorizadas y su utilización para adaptar las señales de estímulo en tiempo real durante el periodo de operación de la estimulación craneal, así como en una fase inicial que incluye las diferentes etapas de guiado y calibración descritas anteriormente.

Para un ejemplo de realización, el método comprende llevar a cabo dicha determinación de dichas señales de estímulo a partir del cálculo de corrientes generadas de manera bipolar entre dos de dichos elementos de estimulación, al aplicarles unas señales de estímulo determinadas, y la utilización de técnicas de superposición para el cálculo de corrientes generadas multisitio, asumiendo dichas técnicas que el efecto de la estimulación aplicada mediante todo el conjunto de elementos de estimulación será la superposición del efecto de la estimulación aplicada en cada par de elementos de estimulación.

El método propuesto por el primer aspecto de la invención comprende, para un ejemplo de realización, determinar dichas señales de estímulo para reducir o suprimir una actividad cerebral determinada.

Las aplicaciones del método y el sistema propuestos son de índole muy diversa, incluyéndose las relativas a:

- Investigación: Psicología/neurociencia cognitiva, mediante la cual puede demostrarse la causalidad. Se ha demostrado que la plasticidad del cerebro humano puede ser también medida con estimulación TMS repetitiva (y variantes de esta técnica, como la estimulación theta-burst o la estimulación asociativa en pares).

- Diagnóstico: Actualmente la estimulación TMS se utiliza clínicamente para medir la actividad y la función de circuitos cerebrales específicos en seres humanos.

- Terapia: La estimulación TMS se utiliza actualmente para tratar varias afecciones neurológicas, tales como la migraña, el ictus, la epilepsia, la enfermedad de Parkinson, la distonía o el tinnitus, así como afecciones psiquiátricas, tales como la depresión clínica o las alucinaciones auditivas.

- Interfaz cerebro-máquina: Comunicación desde las máquinas hacia el cerebro, y viceversa.

- Síntesis sensorial: Creación de nuevos sentidos mediante el acoplamiento de fuentes de datos directamente al cerebro humano

Si bien, tal y como se indica, en algunas de dichas aplicaciones ya existen trabajos previos, mediante la aplicación del método y el sistema propuestos por la presente invención se pretenden mejorar sobremanera los resultados obtenidos, así como la funcionalidad y libertad de ajuste y adaptación de los diferentes parámetros

inherentes a los sistemas de estimulación, en comparación con las propuestas convencionales.

Breve descripción de los dibujos

5 Las anteriores y otras ventajas y características se comprenderán más plenamente a partir de la siguiente descripción detallada de un ejemplo de realización con referencia a los dibujos adjuntos, que debe tomarse a título ilustrativo y no limitativo, en los que:

10 La Fig. 1 es una representación esquemática del sistema propuesto por el segundo aspecto de la presente invención para un ejemplo de realización.

Descripción detallada de un ejemplo de realización

15 En la Fig. 1 se ha ilustrado el sistema propuesto por el segundo aspecto de la invención para un ejemplo de realización, para el cual un paciente H tiene dispuesta la anteriormente descrita pluralidad de elementos de estimulación E1, E2...En (representados a nivel esquemático por un pequeño círculo que representa una agrupación ordenada o "array" de electrodos) adyacentes a una correspondiente pluralidad de diferentes zonas de su cerebro.

20 Tal y como se ha descrito anteriormente el sistema propuesto por el segundo aspecto de la invención también comprende una serie de sensores electrofisiológicos S1, S2...Sn dispuestos adyacentes a unas determinadas zonas del cerebro, y en conexión con dicha unidad de procesamiento de dicho sistema electrónico para monitorizar la actividad cerebral de dicho cerebro. Dichos sensores electrofisiológicos S1, S2...Sn también se encuentran ilustrados en la Fig. 1 adyacentes al cerebro del
25 paciente H (también representados a nivel esquemático por un pequeño círculo que representa una agrupación ordenada o "array" de sensores).

30 El sistema propuesto comprende un sistema electrónico en conexión con dicha pluralidad de elementos de estimulación E1, E2...En y previsto para aplicarles unas correspondientes señales de estímulo con el fin de estimular individualmente dicha pluralidad de zonas de dicho cerebro, aunque, tal y como se ha descrito en un apartado anterior, el verdadero objetivo del sistema propuesto por el segundo aspecto de la invención no es el resultado individual obtenido en cada zona estimulada (como es el caso de las propuestas convencionales), sino la sinergia que se produce al estimular
35 cada zona con unas señales de estímulo determinadas, redundando en la excitación de un modo natural de vibración del cerebro, o de un sector del mismo, entendiendo éste como un sistema oscilatorio acoplado no lineal.

Dicho sistema electrónico comprende un sistema local SCM que, para un ejemplo de realización está sustentado por un soporte (no ilustrado) que también sustenta a dichos elementos de estimulación E1, E2...En y a dichos sensores electrofisiológicos S1, S2...Sn. Si bien dicho soporte no se ha ilustrado en la Fig. 1, éste es para un ejemplo de realización el ilustrado en las Figs. 4a a 4e del modelo de utilidad español con número de publicación 1067908, propiedad del presente solicitante, e indicado con la referencia C, el cual como puede verse en dichas Figs. 4a a 4e de dicho modelo de utilidad, y en su correspondiente descripción, está configurado para ser acoplado en la cabeza de un paciente H, posicionando los elementos de estimulación, en este caso E1, E2...En, y sensores, en este caso los indicados como S1, S2...Sn, en las mencionadas zonas adyacentes a dichas zonas determinadas del cerebro.

Para un ejemplo de realización el sistema propuesto comprende unos medios de visualización, tal como un display, previstos para mostrar, en tiempo real o casi real, un mapa de la estimulación programada, a partir de las señales de estímulo determinadas, y un mapa de la actividad cerebral monitorizada, preferentemente de manera simultánea.

Con preferencia, aunque el sistema no esté limitado a ello, la estimulación llevada a cabo mediante el sistema propuesto por el segundo aspecto de la invención es de tipo transcraneal, utilizándose elementos de estimulación no invasivos.

Tal y como se ilustra en la Fig. 1, el sistema electrónico local SCM es apto para comunicarse inalámbricamente con un sistema electrónico remoto SR comprendido por dicho sistema electrónico, para lo cual comprende un módulo de comunicaciones adecuado para tal fin (no ilustrado), que en la Fig. 1 se indica que trabaja con las especificaciones IEEE802.15.4, pero que para otros ejemplos de realización puede operar con otra tecnología y/o protocolo de comunicaciones inalámbricas.

El sistema electrónico local SCM es apto para realizar las funciones descritas para el sistema local referido también como SCM en dicho modelo de utilidad ES1067908U, de acondicionamiento de señales biopotenciales (de la manera descrita en dicho modelo de utilidad o de otra forma), pero además está adaptado para llevar a cabo, en parte o en su totalidad, las anteriormente descritas etapas de determinación y adaptación de las señales de estímulo, así como su acondicionamiento (conversión D/A, etc.) y suministro a los elementos de estimulación E1, E2,...En, recepción y análisis de las señales monitorizadas a través de los sensores S1, S2...Sn, acceso al modelo o modelos simplificados, guiado, calibración, etc.

Dicho sistema electrónico local SCM comprende una batería, no ilustrada, y, en función de los requerimientos finales es apto para proporcionar señales con frecuencias, fases y amplitudes diferentes entre distintos elementos de estimulación.

5 En definitiva el sistema electrónico local SCM controla los elementos de estimulación/sensores monitorización, y está comunicado inalámbricamente con un sistema electrónico remoto SR, constituyendo un sistema inalámbrico, portable y completamente digital.

10 Para un ejemplo de realización el sistema electrónico local SCM incluye una memoria para guardar los datos "a bordo", pudiendo SCM funcionar de manera autónoma.

Para un ejemplo de realización dicho sistema remoto SR implementa una aplicación de estimulación/monitorización que, para la variante ilustrada por la Fig. 1, es accesible bidireccionalmente a través del protocolo TCP/IP, y se encuentra conectada a una unidad de procesamiento PDPU a través de un controlador USB.

15 Dicha unidad de procesamiento PDPU es para el ejemplo de realización ilustrado una unidad de procesamiento de datos personal PDPU que incorpora un módulo de comunicaciones (no ilustrado) apto para comunicarse bidireccionalmente, de manera inalámbrica con el correspondiente módulo de comunicaciones del sistema electrónico local SCM, actuando como interfaz entre el sistema SCM y el sistema remoto SR.

20 Para un ejemplo de realización la comunicación inalámbrica entre el sistema local SCM y la unidad de procesamiento PDPU está basada en las redes de área personal inalámbricas de baja velocidad (LR-WPANs: "Low-Rate Wireless Personal Area Networks"), y tal y como se ha indicado anteriormente la monitorización está basada en el circuito descrito en el modelo de utilidad ES1067908U.

25 Los anteriormente descritos procesado DSSS, así como la sincronización de las señales de marcaje, el control de los elementos de estimulación que aplican las señales de estímulo, el muestreo, el proceso de recuperación de la dispersión de las señales de marcaje, así como los algoritmos de bucle de enganche de fase PLL utilizados para el seguimiento de la fase de las señales de marcaje, requieren un procesamiento intensivo de señales digitales que es llevado a cabo en tiempo real en el sistema local SCM. Para 30 ello el procesamiento digital se lleva a cabo, para un ejemplo de realización, mediante una matriz de puertas programable in-situ, o FPGA, con un procesador integrado con el fin de mantener los requerimientos de potencia en un mínimo.

Un experto en la materia podría introducir cambios y modificaciones en los ejemplos de realización descritos sin salirse del alcance de la invención según está definido en las reivindicaciones adjuntas.

Reivindicaciones

1.- Método de estimulación craneal mutisitio, del tipo que comprende aplicar unos estímulos individuales a diferentes zonas de un cerebro, mediante la aplicación de
5 unas señales de estímulo determinadas a unos correspondientes elementos de estimulación dispuestos adyacentes a dichas zonas de dicho cerebro, estando dicho método **caracterizado** porque comprende realizar al menos un modelo simplificado del cerebro o de un sector del mismo considerándolo como un sistema oscilatorio acoplado no lineal, y porque comprende determinar dichas señales de estímulo para que sean
10 aptas para excitar al menos un modo natural de vibración de dicho sistema oscilatorio acoplado no lineal.

2.- Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende realizar dicha aplicación de dichas señales de estímulo de manera coordinada en el espacio y en el tiempo.

15 3.- Método según la reivindicación 2, caracterizado porque comprende aplicar al menos parte de dichas señales de estímulo de manera simultánea, para producir la excitación de al menos un modo natural de vibración del cerebro o de dicha sección del mismo, mediante la aplicación de dichas señales de estímulo.

20 4.- Método según la reivindicación 3, caracterizado porque comprende aplicar todas dichas señales de estímulo de manera simultánea.

5.- Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dichas zonas a estimular se extienden a lo largo de sustancialmente todo el córtex cerebral de dicho cerebro.

25 6.- Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende monitorizar la actividad cerebral de dicho cerebro de manera previa y/o durante y/o tras la aplicación de dichas señales de estímulo.

7.- Método según la reivindicación 6, caracterizado porque comprende llevar a cabo dicha monitorización mediante la utilización de unos sensores electrofisiológicos dispuestos adyacentes a unas determinadas zonas del cerebro.

30 8.- Método según la reivindicación 6 ó 7, caracterizado porque comprende controlar dicha estimulación mediante la variación de dichas señales de estímulo en función de una o más señales obtenidas como fruto de dicha monitorización, o señales monitorizadas.

35 9.- Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende controlar la fase, frecuencia y amplitud de cada una de dichas

señales de estímulo, de manera independiente, para variar en consecuencia la fase, frecuencia, y amplitud de las señales eléctricas inducidas.

5 10.- Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende determinar dichas señales de estímulo para que sean aptas para excitar varios modos naturales de vibración de dicho sistema oscilatorio acoplado no lineal de manera simultánea o espaciada en el tiempo.

10 11.- Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende realizar una pluralidad de dichos modelos simplificados para una correspondiente pluralidad de secciones del cerebro, y porque comprende determinar y controlar dichas señales de estímulo para que sean aptas para excitar selectivamente uno o más modos naturales de vibración de uno o más de los sistemas oscilatorios acoplados no lineales correspondientes a dichos modelos simplificados de dichas secciones del cerebro.

15 12.- Método según la reivindicación 6, 7 u 8, caracterizado porque comprende llevar a cabo dicha monitorización mediante electroencefalografía, magnetoencefalografía o espectroscopía de infrarrojo cercano, o NIRS.

20 13.- Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicha estimulación craneal es una estimulación transcraneal multisitio magnética, siendo dichos elementos de estimulación unas bobinas o emisores magnéticos adaptados para generar campos magnéticos en función de las señales eléctricas de estímulo que se les apliquen.

14.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque dicha estimulación craneal multisitio es una estimulación eléctrica.

25 15.- Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicha estimulación craneal multisitio es una estimulación transcraneal y porque dichos elementos de estimulación utilizados son no invasivos.

16.- Método según la reivindicación 14, caracterizado porque dicha estimulación craneal multisitio es una estimulación intracraneal, siendo dichos elementos de estimulación utilizados de tipo invasivo.

30 17.- Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende focalizar los estímulos individuales mediante una primera etapa, o etapa de guiado, en la cual determinar y controlar las señales de estímulo a aplicar a los elementos de estimulación en función del área cerebral respecto a la cual se encuentran dispuestos de manera adyacente.

35 18.- Método según la reivindicación 17 cuando depende de la 8, caracterizado porque comprende mejorar la mencionada focalización mediante una segunda etapa, o

etapa de calibración o ajuste, en la cual llevar a cabo dicha variación de las señales de estímulo en función de las señales monitorizadas.

19.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 18, caracterizado porque comprende la utilización de una o más técnicas de análisis, aplicadas a dichas
5 señales monitorizadas, para distinguir entre las señales eléctricas inducidas por los estímulos y las señales bio-eléctricas naturales o de respuesta a dichos estímulos.

20.- Método según la reivindicación 19, caracterizado porque dichas técnicas de análisis son al menos una del grupo que comprende las siguientes técnicas: técnica separación de frecuencias, técnica de separación temporal y técnica tomográfica, o una
10 combinación de las mismas.

21.- Método según la reivindicación cualquiera de las reivindicaciones 8 a 20, caracterizado porque comprende la utilización de técnicas de espectro ensanchado, aplicadas a dichas señales monitorizadas, para identificar la actividad asociada a la estimulación en cada elemento de estimulación.

22.- Método según la reivindicación 19, 20 ó 21, caracterizado porque
15 comprende asociar una señal de marcaje a cada una de las señales de estímulo, para mejorar la localización de cada señal inducida por la aplicación de las mismas, y para mejorar dicha distinción entre las señales eléctricas inducidas por los estímulos y las señales respuesta a dichos estímulos al analizar las señales monitorizadas.

23.- Método según la reivindicación 22, caracterizado porque comprende llevar a
20 cabo dicha asociación de dicha señal de marcaje mediante la superposición de la misma sobre la señal de estímulo correspondiente en cada elemento de estimulación.

24.- Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende llevar a cabo dicha determinación de dichas señales de estímulo a
25 partir del cálculo de corrientes generadas de manera bipolar entre dos de dichos elementos de estimulación, al aplicarles unas señales de estímulo determinadas, y la utilización de técnicas de superposición para el cálculo de corrientes generadas multisitio.

25.- Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado
30 porque comprende determinar dichas señales de estímulo para suprimir una actividad cerebral determinada.

26.- Sistema de estimulación craneal multisitio, del tipo que comprende:

- una pluralidad de elementos de estimulación (E1, E2...En) dispuestos adyacentes a una correspondiente pluralidad de diferentes zonas de un cerebro,
- 35 - un sistema electrónico en conexión con dicha pluralidad de elementos de estimulación (E1, E2...En) y previsto para aplicarles unas correspondientes señales de

estímulo con el fin de estimular individualmente dicha pluralidad de zonas de dicho cerebro,

estando dicho sistema de estimulación **caracterizado** porque dicho sistema electrónico comprende al menos una unidad de procesamiento con acceso a al menos un modelo simplificado del cerebro o de un sector del mismo considerándolo como un sistema oscilatorio acoplado no lineal, y prevista para determinar dichas señales de estímulo para que sean aptas para excitar al menos un modo natural de vibración de dicho sistema oscilatorio acoplado no lineal.

27.- Sistema según la reivindicación 26, caracterizado porque comprende una serie de sensores electrofisiológicos (S1, S2...Sn) dispuestos adyacentes a unas determinadas zonas del cerebro, y en conexión con dicha unidad de procesamiento de dicho sistema electrónico para monitorizar la actividad cerebral de dicho cerebro.

28.- Sistema según la reivindicación 27, caracterizado porque dichos sensores electrofisiológicos (S1, S2...Sn) y dichos elementos de estimulación (E1, E2...En) son unos mismos elementos capaces de realizar ambas funciones, la de estimular y la de monitorizar.

29.- Sistema según la reivindicación 27, caracterizado porque dicha unidad de procesamiento está prevista para controlar dichas señales de estímulo en función de dicha actividad cerebral monitorizada.

30.- Sistema según la reivindicación 27, 28 ó 29, caracterizado porque comprende unos medios de visualización previstos para mostrar un mapa de la estimulación programada, a partir de las señales de estímulo determinadas, y un mapa de la actividad cerebral monitorizada.

31.- Sistema según la reivindicación 27, 28 ó 29, caracterizado porque dicho sistema electrónico comprende al menos un sistema local (SCM) sustentado por un soporte que también sustenta a dichos elementos de estimulación (E1, E2...En) y a dichos sensores electrofisiológicos (S1, S2...Sn).

32.- Sistema según la reivindicación 31, caracterizado porque dicho soporte está configurado para ser acoplado en la cabeza de un paciente (H), posicionando los elementos de estimulación (E1, E2...En) y sensores (S1, S2...Sn) en las mencionadas zonas adyacentes a dichas zonas determinadas del cerebro.

33.- Sistema según la reivindicación 31 ó 32, caracterizado porque dicho sistema electrónico local (SCM) comprende una memoria para datos a bordo.

34.- Sistema según la reivindicación 31, 32 ó 33, caracterizado porque dicho sistema electrónico local (SCM) comprende un módulo de comunicaciones adaptado

para comunicar inalámbricamente con un sistema electrónico remoto (SR) comprendido por dicho sistema electrónico.

- 5 35.- Sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 34, caracterizado porque está previsto para llevar a cabo dicha estimulación craneal multisitio mediante la aplicación del método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23.

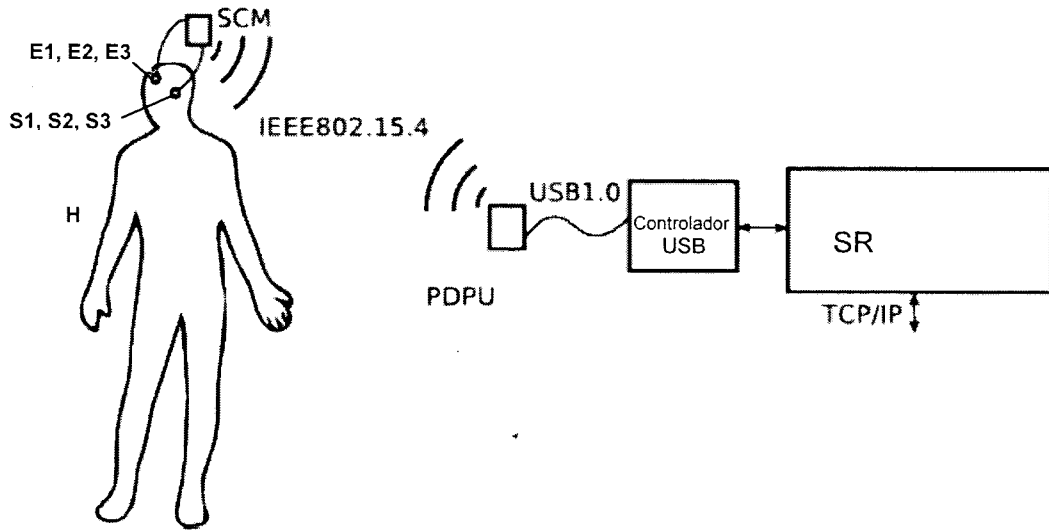


Fig. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ ES 2009/000427

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet

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

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)

INVENES,EPODOC,WPI,INSPEC,NPL,BIOSIS,MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Frank T.D. et al. "Towards a comprehensive theory of brain activity: Coupled oscillator systems under external forces", Physica D, 15.09.2000, vol. 144, n° 1-2, pages 62-86	1,11,26
A	WO 2005065768 A1 (Zabara) 21.07.2005 paragraphs 22 - 68	1-35
A	WO 2007100427 A1 (Medtronic Inc.) 07.09.2007 the whole document	1-35
A	Cumin D. et al. "Generalising the Kuramoto model for the study of neuronal synchronisation in the brain", Physica D, 02.02.2007, vol. 226, n° 2, pages 181-196	1,11,26
A	US 20080154331 A1 (John et al.) 26.06.2008 paragraphs 28-34, 47-77	1-35

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>“E” earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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 documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	--

Date of the actual completion of the international search

18.January.2010 (18.01.2010)

Date of mailing of the international search report

(20/01/2010)

Name and mailing address of the ISA/
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.
Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

A. Cardenas Villar

Telephone No. +34 91 349 53 93

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 2009/000427

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Herzog A. et al. "Structural adaptation in young neocortical networks modeled by spatially coupled oscillators", Proceedings of International Joint Conference on Neural Networks, 2007, IEEE, pages 3045-3048	1,11,26
A	US 2007032834 A1 (Gliner et al.) 08.02.2007 the whole document	1-35
A	WO 2007097872 A1 (Medtronic Inc.) 30.08.2007 the whole document	1-35
A	WO 03085546 A1 (Holzner) 16.10.2003 the whole document	1-35
A	ES 1067908 U (Starlab Barcelona) 16.07.2008 the whole document	31,32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 2009/000427

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 2005065768 A	21.07.2005	CA 2552071 A	21.07.2005		
		US 2005182288 A	18.08.2005		
		US 2006052657 A	09.03.2006		
		US 7422555 B	09.09.2008		
		EP 1703940 A	27.09.2006		
		EP 20040815788	28.12.2004		
		JP 2007526798 T	20.09.2007		
		US 2008269542 A	30.10.2008		
		WO 2007100427 A	07.09.2007	WO 2007097873 A	30.08.2007
WO 2007097872 A	30.08.2007				
WO 2007097870 A	30.08.2007				
WO 2007097869 A	30.08.2007				
WO 2007097861 A	30.08.2007				
WO 2007097860 A	30.08.2007				
WO 2007097859 A	30.08.2007				
WO 2007097858 A	30.08.2007				
US 2007203546 A	30.08.2007				
US 2007203545 A	30.08.2007				
US 2007203544 A	30.08.2007				
US 2007203543 A	30.08.2007				
US 2007203542 A	30.08.2007				
US 2007203541 A	30.08.2007				
US 2007203540 A	30.08.2007				
US 2007203539 A	30.08.2007				
US 2007203538 A	30.08.2007				
US 2007203537 A	30.08.2007				
WO 2007100428 A	07.09.2007				
EP 1991306 A	19.11.2008				
EP 20070709854	24.01.2007				
EP 1991305 A	19.11.2008				
EP 20070709853	24.01.2007				
EP 1991310 A	19.11.2008				
EP 20070716943	24.01.2007				
EP 1991309 A	19.11.2008				
EP 20070716942	24.01.2007				
EP 1991308 A	19.11.2008				
EP 20070716940	24.01.2007				
EP 1991307 A	19.11.2008				
EP 20070716939	24.01.2007				
EP 1993665 A	26.11.2008				
EP 20070749226	24.01.2007				
EP 1993664 A	26.11.2008				
EP 20070717004	24.01.2007				
EP 1993663 A	26.11.2008				
EP 20070709862	24.01.2007				
EP 2004286 A	24.12.2008				
EP 20070709863	24.01.2007				
US 2008154331 A	26.06.2008			WO 2008088469 A	24.07.2008
					24.07.2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 2009/000427

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
			24.07.2008
US 2007032834 A	08.02.2007	US 2002087201 A US 7010351 B US 2002091419 A US 7146217 B WO 02072194 A CA 2440260 AC US 2003074032 A US 2003097161 A WO 03043690 A CA 2463751 A AU 2002340189 A AU 2002340189 B US 2003125786 A US 2003130706 A EP 1368091 AB EP 20020715074 US 2004019370 A US 7024247 B US 2004073270 A US 7236831 B US 2004088024 A EP 1438100 A EP 20020778536 US 2004158298 A US 7305268 B US 2004176831 A US 2004181263 A US 7299096 B JP 2004538041 T US 2005021107 A US 2005021106 A US 2005021105 A US 2005021118 A US 2006195155 A US 2006200206 A US 7577481 B AT 341363 T EP 1738794 A EP 20060020759 US 2007043392 A US 7620456 B DE 60215130 T ES 2274014 T AU 2002247293 B US 2008161881 A US 2008161880 A US 2008161879 A US 2008161882 A US 2008195175 A	04.07.2002 07.03.2006 11.07.2002 05.12.2006 19.09.2002 19.09.2002 17.04.2003 22.05.2003 30.05.2003 30.05.2003 10.06.2003 21.08.2008 03.07.2003 10.07.2003 10.12.2003 07.03.2002 29.01.2004 04.04.2006 15.04.2004 26.06.2007 06.05.2004 21.07.2004 15.10.2002 12.08.2004 04.12.2007 09.09.2004 16.09.2004 20.11.2007 24.12.2004 27.01.2005 27.01.2005 27.01.2005 27.01.2005 31.08.2006 07.09.2006 18.08.2009 15.10.2006 03.01.2007 07.03.2002 22.02.2007 17.11.2009 29.03.2007 16.05.2007 12.07.2007 03.07.2008 03.07.2008 03.07.2008 03.07.2008 14.08.2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 2009/000427

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2008215112 A	04.09.2008
		AU 2008246220 A	11.12.2008
		US 2009093862 A	09.04.2009
		US 2009118788 A	07.05.2009
		US 2009171416 A	02.07.2009
		JP 2009202020 A	10.09.2009

WO 2007097872 A	30.08.2007	WO 2007097873 A	30.08.2007
		WO 2007097870 A	30.08.2007
		WO 2007097869 A	30.08.2007
		WO 2007097861 A	30.08.2007
		WO 2007097860 A	30.08.2007
		WO 2007097859 A	30.08.2007
		WO 2007097858 A	30.08.2007
		US 2007203546 A	30.08.2007
		US 2007203545 A	30.08.2007
		US 2007203544 A	30.08.2007
		US 2007203543 A	30.08.2007
		US 2007203542 A	30.08.2007
		US 2007203541 A	30.08.2007
		US 2007203540 A	30.08.2007
		US 2007203539 A	30.08.2007
		US 2007203538 A	30.08.2007
		US 2007203537 A	30.08.2007
		WO 2007100428 A	07.09.2007
		WO 2007100427 A	07.09.2007
		EP 1991306 A	19.11.2008
		EP 20070709854	24.01.2007
		EP 1991305 A	19.11.2008
		EP 20070709853	24.01.2007
		EP 1991310 A	19.11.2008
		EP 20070716943	24.01.2007
		EP 1991309 A	19.11.2008
		EP 20070716942	24.01.2007
		EP 1991308 A	19.11.2008
		EP 20070716940	24.01.2007
		EP 1991307 A	19.11.2008
		EP 20070716939	24.01.2007
		EP 1993665 A	26.11.2008
		EP 20070749226	24.01.2007
		EP 1993664 A	26.11.2008
		EP 20070717004	24.01.2007
		EP 1993663 A	26.11.2008
		EP 20070709862	24.01.2007
		EP 2004286 A	24.12.2008
		EP 20070709863	24.01.2007

WO 03085546 A	16.10.2003	WO 03084605 A	16.10.2003
		DE 10215115 A	16.10.2003
		AU 2003221553 A	20.10.2003
		AU 2003226786 A	20.10.2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 2009/000427

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		DE 10234676 A	19.02.2004
		EP 1492593 A	05.01.2005
		EP 20030745788	04.04.2003
		EP 1493097 A	05.01.2005
		EP 20030717275	04.04.2003
		US 2005107655 A	19.05.2005
		US 2005124848 A	09.06.2005
		JP 2005528141 T	22.09.2005
		JP 2005528937 T	29.09.2005
-----	-----	-----	-----
ES 1067908 U	16.07.2008	ES 1067908 Y	16.10.2008
			16.10.2008
			16.10.2008
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2009/000427

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61N 1/00 (2006.01)

A61N 2/00 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/ ES 2009/000427

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61N

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, INSPEC, NPL, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
A	Frank T.D. et al. "Towards a comprehensive theory of brain activity: Coupled oscillator systems under external forces", Physica D, 15.09.2000, vol. 144, n° 1-2, páginas 62-86	1,11,26
A	WO 2005065768 A1 (Zabara) 21.07.2005 párrafos 22 - 68	1-35
A	WO 2007100427 A1 (Medtronic Inc.) 07.09.2007 todo el documento	1-35
A	Cumin D. et al. "Generalising the Kuramoto model for the study of neuronal synchronisation in the brain", Physica D, 02.02.2007, vol. 226, n° 2, páginas 181-196	1,11,26
A	US 20080154331 A1 (John et al.) 26.06.2008 párrafos 28-34, 47-77	1-35

En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

<p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>“A” documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>“E” solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>“L” documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).</p> <p>“O” documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>“P” documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p>	<p>“T” documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.</p> <p>“X” documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>“Y” documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> <p>“&” documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p>
--	--

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 18.Enero.2010 (18.01.2010)	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 20-ENERO-2010 (20/01/2010)
--	--

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M. Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España. N° de fax 34 91 3495304	Funcionario autorizado A. Cardenas Villar N° de teléfono +34 91 349 53 93
--	--

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2009/000427

C (continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
A	Herzog A. et al. "Structural adaptation in young neocortical networks modeled by spatially coupled oscillators", Proceedings of International Joint Conference on Neural Networks, 2007, IEEE, páginas 3045-3048	1,11,26
A	US 2007032834 A1 (Gliner et al.) 08.02.2007 todo el documento	1-35
A	WO 2007097872 A1 (Medtronic Inc.) 30.08.2007 todo el documento	1-35
A	WO 03085546 A1 (Holzner) 16.10.2003 todo el documento	1-35
A	ES 1067908 U (Starlab Barcelona) 16.07.2008 todo el documento	31,32

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2009/000427

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO 2005065768 A	21.07.2005	CA 2552071 A	21.07.2005
		US 2005182288 A	18.08.2005
		US 2006052657 A	09.03.2006
		US 7422555 B	09.09.2008
		EP 1703940 A	27.09.2006
		EP 20040815788	28.12.2004
		JP 2007526798 T	20.09.2007
		US 2008269542 A	30.10.2008
		-----	-----
WO 2007100427 A	07.09.2007	WO 2007097873 A	30.08.2007
		WO 2007097872 A	30.08.2007
		WO 2007097870 A	30.08.2007
		WO 2007097869 A	30.08.2007
		WO 2007097861 A	30.08.2007
		WO 2007097860 A	30.08.2007
		WO 2007097859 A	30.08.2007
		WO 2007097858 A	30.08.2007
		US 2007203546 A	30.08.2007
		US 2007203545 A	30.08.2007
		US 2007203544 A	30.08.2007
		US 2007203543 A	30.08.2007
		US 2007203542 A	30.08.2007
		US 2007203541 A	30.08.2007
		US 2007203540 A	30.08.2007
		US 2007203539 A	30.08.2007
		US 2007203538 A	30.08.2007
		US 2007203537 A	30.08.2007
		WO 2007100428 A	07.09.2007
		EP 1991306 A	19.11.2008
		EP 20070709854	24.01.2007
		EP 1991305 A	19.11.2008
		EP 20070709853	24.01.2007
		EP 1991310 A	19.11.2008
		EP 20070716943	24.01.2007
		EP 1991309 A	19.11.2008
		EP 20070716942	24.01.2007
		EP 1991308 A	19.11.2008
		EP 20070716940	24.01.2007
		EP 1991307 A	19.11.2008
		EP 20070716939	24.01.2007
		EP 1993665 A	26.11.2008
		EP 20070749226	24.01.2007
EP 1993664 A	26.11.2008		
EP 20070717004	24.01.2007		
EP 1993663 A	26.11.2008		
EP 20070709862	24.01.2007		
EP 2004286 A	24.12.2008		
EP 20070709863	24.01.2007		
-----	-----	-----	-----
US 2008154331 A	26.06.2008	WO 2008088469 A	24.07.2008
			24.07.2008

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2009/000427

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
			24.07.2008
US 2007032834 A	08.02.2007	US 2002087201 A US 7010351 B US 2002091419 A US 7146217 B WO 02072194 A CA 2440260 AC US 2003074032 A US 2003097161 A WO 03043690 A CA 2463751 A AU 2002340189 A AU 2002340189 B US 2003125786 A US 2003130706 A EP 1368091 AB EP 20020715074 US 2004019370 A US 7024247 B US 2004073270 A US 7236831 B US 2004088024 A EP 1438100 A EP 20020778536 US 2004158298 A US 7305268 B US 2004176831 A US 2004181263 A US 7299096 B JP 2004538041 T US 2005021107 A US 2005021106 A US 2005021105 A US 2005021118 A US 2006195155 A US 2006200206 A US 7577481 B AT 341363 T EP 1738794 A EP 20060020759 US 2007043392 A US 7620456 B DE 60215130 T ES 2274014 T AU 2002247293 B US 2008161881 A US 2008161880 A US 2008161879 A US 2008161882 A US 2008195175 A	04.07.2002 07.03.2006 11.07.2002 05.12.2006 19.09.2002 19.09.2002 17.04.2003 22.05.2003 30.05.2003 30.05.2003 10.06.2003 21.08.2008 03.07.2003 10.07.2003 10.12.2003 07.03.2002 29.01.2004 04.04.2006 15.04.2004 26.06.2007 06.05.2004 21.07.2004 15.10.2002 12.08.2004 04.12.2007 09.09.2004 16.09.2004 20.11.2007 24.12.2004 27.01.2005 27.01.2005 27.01.2005 27.01.2005 31.08.2006 07.09.2006 18.08.2009 15.10.2006 03.01.2007 07.03.2002 22.02.2007 17.11.2009 29.03.2007 16.05.2007 12.07.2007 03.07.2008 03.07.2008 03.07.2008 03.07.2008 14.08.2008

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2009/000427

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
		US 2008215112 A	04.09.2008
		AU 2008246220 A	11.12.2008
		US 2009093862 A	09.04.2009
		US 2009118788 A	07.05.2009
		US 2009171416 A	02.07.2009
		JP 2009202020 A	10.09.2009
-----	-----	-----	-----
WO 2007097872 A	30.08.2007	WO 2007097873 A	30.08.2007
		WO 2007097870 A	30.08.2007
		WO 2007097869 A	30.08.2007
		WO 2007097861 A	30.08.2007
		WO 2007097860 A	30.08.2007
		WO 2007097859 A	30.08.2007
		WO 2007097858 A	30.08.2007
		US 2007203546 A	30.08.2007
		US 2007203545 A	30.08.2007
		US 2007203544 A	30.08.2007
		US 2007203543 A	30.08.2007
		US 2007203542 A	30.08.2007
		US 2007203541 A	30.08.2007
		US 2007203540 A	30.08.2007
		US 2007203539 A	30.08.2007
		US 2007203538 A	30.08.2007
		US 2007203537 A	30.08.2007
		WO 2007100428 A	07.09.2007
		WO 2007100427 A	07.09.2007
		EP 1991306 A	19.11.2008
		EP 20070709854	24.01.2007
		EP 1991305 A	19.11.2008
		EP 20070709853	24.01.2007
		EP 1991310 A	19.11.2008
		EP 20070716943	24.01.2007
		EP 1991309 A	19.11.2008
		EP 20070716942	24.01.2007
		EP 1991308 A	19.11.2008
		EP 20070716940	24.01.2007
		EP 1991307 A	19.11.2008
		EP 20070716939	24.01.2007
		EP 1993665 A	26.11.2008
		EP 20070749226	24.01.2007
		EP 1993664 A	26.11.2008
		EP 20070717004	24.01.2007
		EP 1993663 A	26.11.2008
		EP 20070709862	24.01.2007
		EP 2004286 A	24.12.2008
		EP 20070709863	24.01.2007
-----	-----	-----	-----
WO 03085546 A	16.10.2003	WO 03084605 A	16.10.2003
		DE 10215115 A	16.10.2003
		AU 2003221553 A	20.10.2003
		AU 2003226786 A	20.10.2003

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2009/000427

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
		DE 10234676 A	19.02.2004
		EP 1492593 A	05.01.2005
		EP 20030745788	04.04.2003
		EP 1493097 A	05.01.2005
		EP 20030717275	04.04.2003
		US 2005107655 A	19.05.2005
		US 2005124848 A	09.06.2005
		JP 2005528141 T	22.09.2005
		JP 2005528937 T	29.09.2005
-----	-----	-----	-----
ES 1067908 U	16.07.2008	ES 1067908 Y	16.10.2008
			16.10.2008
			16.10.2008
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61N 1/00 (2006.01)

A61N 2/00 (2006.01)