

(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
20. Oktober 2011 (20.10.2011)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2011/127917 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61N 1/36 (2006.01)

(74) Anwalt: KUDERA, Michael; Dingolfinger Str. 6, 81673 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2011/075022

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, 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, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Februar 2011 (11.02.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2010 016 461.5
15. April 2010 (15.04.2010) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH [DE/DE]; Wilhelm-Johnen-Strasse, 52425 Jülich (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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,

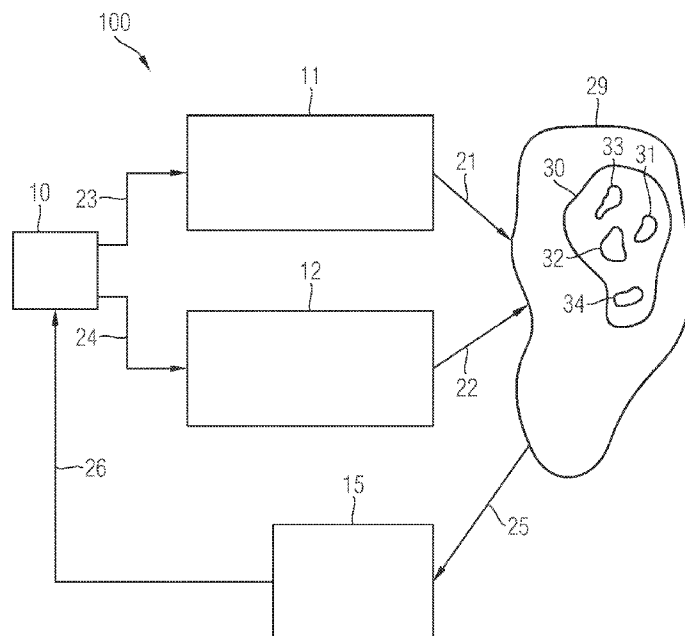
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): TASS, Peter Alexander [DE/DE]; Falkenstr. 8, 81541 München (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DEVICE AND METHOD FOR TREATING DISEASES OF THE BRAIN AND/OR OF THE SPINAL CORD BY MEANS OF NEUROFEEDBACK

(54) Bezeichnung : VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN DES GEHIRNS UND/ODER RÜCKENMARKS MITTELS NEUROFEEDBACK



(57) Abstract: The invention relates to a device (100) comprising a stimulating unit (11) for generating first stimuli (21) that suppress an abnormal synchronous activity of neurons in the brain and/or the spinal cord of a patient when administered to said patient, a measuring unit (15) for receiving measured signals (25) that reflect the abnormal synchronous activity of the neurons, and a neurofeedback unit (12) for generating second stimuli (22) that show the degree of the abnormal synchronous activity of the neurons to the patient.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung (100) mit einer Stimulationseinheit (11) zur Erzeugung von ersten Reizen (21), die bei einer Verabreichung an einen Patienten eine krankhaft synchrone Aktivität von Neuronen im Gehirn und/oder Rückenmark des Patienten unterdrücken, einer Messeinheit (15) zum Aufnehmen von Messsignalen (25), welche die krankhaft synchrone Aktivität der Neuronen wiedergeben, und einer Neurofeedback-Einheit (12) zur Erzeugung von zweiten Reizen (22), welche dem Patienten den Ausprägungsgrad der krankhaft synchronen Aktivität der Neuronen veranschaulichen.

Fig. 1



RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe g)*

Beschreibung

Vorrichtung und Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen des Gehirns und/oder Rückenmarks mittels Neurofeedback

5

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen des Gehirns und/oder Rückenmarks mittels Neurofeedback.

10 Bei Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, z.B. Morbus Parkinson, essentiellen 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
15 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.

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
25 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.

30 Neurologische und psychiatrische Erkrankungen mit übermäßig stark ausgeprägter neuronaler Synchronisation werden bis jetzt - bei Versagen einer medikamentösen Therapie - durch elektrische Hirnstimulation behandelt. Hierbei werden Elektroden im Gehirn des Patienten implantiert und von einer ebenso implantierten Steuereinheit mit entsprechenden elektrischen Reizen versorgt. Eine elektrische Reizung des Gehirns
35 kann aus mehreren Gründen zu Nebenwirkungen führen. Z.B. kön-

nen durch eine Ausbreitung des Reizstroms über das eigentli-
che Zielareal hinaus ungewünschte Nebenwirkungen durch Mit-
reizung von Nachbararealen auftreten. Des Weiteren kann z.B.
eine zu starke Dauerreizung das Gewebe schädigen. Daher ist
5 es von großem Nutzen, den Patienten mit möglichst wenig
Strom- und Ladungseintrag zu behandeln.

Vor diesem Hintergrund werden eine Vorrichtung gemäß Anspruch
1, weitere Vorrichtungen gemäß den Ansprüchen 15, 16 und 17
10 sowie ein Verfahren gemäß Anspruch 18 angegeben. Vorteilhafte
Weiterbildungen und Ausgestaltungen der Erfindung sind in den
Unteransprüchen angegeben.

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

- | | | |
|--------|---|---|
| Fig. 1 | eine schematische Darstellung einer Vor-
richtung mit einer Stimulationseinheit, | |
| 20 | einer Neurofeedback-Einheit, einer Mess-
einheit und einer Steuereinheit gemäß ei-
nem Ausführungsbeispiel während des Be-
triebs; | |
| 25 | Fig. 2 bis 5 | schematische Darstellungen von Verfah-
rensabläufen während des Betriebs der in
Fig. 1 dargestellten Vorrichtung; |
| 30 | Fig. 6 und 7 | schematische Darstellungen von Ausgestal-
tungen der in Fig. 1 dargestellten Vor-
richtung; |
| 35 | Fig. 8A und 8B | schematische Darstellungen einer Neuro-
feedback-Einheit gemäß einem Ausführungs-
beispiel; |

- Fig. 9 eine schematische Darstellung einer Neurofeedback-Einheit gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel;
- 5 Fig. 10 eine schematische Darstellung einer Stimulationseinheit zur Erzeugung und Applikation von elektrischen Reizen gemäß einem Ausführungsbeispiel;
- 10 Fig. 11 bis 15 schematische Darstellungen von elektrischen Stimulationsverfahren;
- Fig. 16 eine schematische Darstellung einer Stimulationseinheit zur Erzeugung und Applikation von optischen Reizen gemäß einem Ausführungsbeispiel;
- 15 Fig. 17 eine schematische Darstellung des Gesichtsfelds eines Patienten;
- 20 Fig. 18 eine schematische Darstellung einer Stimulationseinheit zur Erzeugung und Applikation von optischen Reizen gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel;
- 25 Fig. 19 eine schematische Darstellung einer Stimulationseinheit zur Erzeugung und Applikation von optischen Reizen gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel;
- 30 Fig. 20 und 21 schematische Darstellungen von Transmissionsbrillen;
- 35 Fig. 22 bis 25 schematische Darstellungen von mittels einer Transmissionsbrille erzeugten optischen Reizen;

- Fig. 26 und 27 schematische Darstellungen von Lichtbrillen;
- 5 Fig. 28 eine schematische Darstellung von mittels einer Lichtbrille erzeugten optischen Reizen;
- 10 Fig. 29 eine schematische Darstellung einer Stimulationseinheit zur Erzeugung und Applikation von akustischen Reizen gemäß einem Ausführungsbeispiel;
- 15 Fig. 30 eine Darstellung von Sinusschwingungen mit verschiedenen Frequenzen;
- Fig. 31 eine Darstellung einer mit einer Rechteckfunktion amplitudenmodulierten Sinusschwingung;
- 20 Fig. 32 eine schematische Darstellung einer Stimulationseinheit zur Erzeugung und Applikation von akustischen Reizen gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel;
- 25 Fig. 33 eine schematische Darstellung einer Stimulationseinheit zur Erzeugung und Applikation von akustischen Reizen gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel;
- 30 Fig. 34 bis 38 schematische Darstellungen von akustischen Stimulationsverfahren;
- Fig. 39A und 39B schematische Darstellungen der Generierung von Modulationssignalen;
- 35 Fig. 40 eine schematische Darstellung einer Stimulationseinheit zur Erzeugung und Appli-

kation von taktilen, vibratorischen und/oder thermischen Reizen gemäß einem Ausführungsbeispiel;

- 5 Fig. 41 eine schematische Darstellung eines taktilen, vibratorischen und/oder thermischen Stimulationsverfahrens;
- 10 Fig. 42A bis 42D schematische Darstellungen von vibratorischen Reizen;
- Fig. 43 eine schematische Darstellung eines taktilen Reizes;
- 15 Fig. 44A bis 44C schematische Darstellungen von thermischen Reizen;
- Fig. 45 eine schematische Darstellung einer Stimulationseinheit zur Erzeugung und Applikation von taktilen, vibratorischen und/oder thermischen Reizen gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel;
- 20 Fig. 46 bis 48 schematische Darstellungen von taktilen, vibratorischen und/oder thermischen Stimulationsverfahren;
- 25 Fig. 49 eine schematische Darstellung einer Stimulationseinheit zur Erzeugung und Applikation von taktilen, vibratorischen und/oder thermischen Reizen gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel;
- 30 Fig. 50A bis 52C schematische Darstellungen eines Stimulationselements zur Erzeugung und Applikation von taktilen und/oder vibratorischen Reizen;
- 35

Fig. 53A bis 54C schematische Darstellungen eines Stimula-
tionselements zur Erzeugung und Applika-
tion von thermischen Reizen;

5

Fig. 55 und 56 schematische Darstellungen von taktilen,
vibratorischen und/oder thermischen Sti-
mulationsverfahren; und

10 Fig. 57 bis 58C schematische Darstellungen einer Stimula-
tionseinheit zur Erzeugung und Applikati-
on von taktilen, vibratorischen und/oder
thermischen Reizen gemäß einem weiteren
Ausführungsbeispiel.

15

In Fig. 1 ist schematisch eine Vorrichtung 100 zur Behandlung
von Erkrankungen des Gehirns und/oder Rückenmarks eines Pati-
enten dargestellt. Die Vorrichtung 100 besteht aus einer
Steuereinheit 10, einer Stimulationseinheit 11, einer Neuro-
20 feedback-Einheit 12 und einer Messeinheit 15.

Die Stimulationseinheit 11 erzeugt erste Reize 21, die bei
einer Verabreichung an einen Patienten eine krankhaft syn-
chrone Aktivität von Neuronen im Gehirn und/oder Rückenmark
25 des Patienten unterdrücken. Gemäß einer Ausgestaltung wird
die Stimulationseinheit 11 operativ in den Körper des Patien-
ten implantiert. In diesem Fall sind die ersten Reize 21 e-
lektrische Reize, die an das Gehirn und/oder Rückenmark des
Patienten appliziert werden. Alternativ kann die Stimulati-
30 onseinheit 11 gemäß einer weiteren Ausgestaltung als nicht-
invasive Einheit ausgestaltet sein, d.h. während des Betriebs
der Vorrichtung 100 befindet sich die Stimulationseinheit 11
außerhalb des Körpers des Patienten und wird nicht operativ
in den Körper des Patienten implantiert. Die ersten Reize 21
35 können in diesem Fall Reize sein aus der Gruppe von opti-
schen, akustischen, taktilen, vibratorischen und thermischen

Reizen. Die Steuereinheit 10 steuert die Stimulationseinheit 11 mit Steuersignalen 23 an.

Die Messeinheit 15 nimmt ein oder mehrere am Patienten gemessene Messsignale 25 auf, wandelt diese gegebenenfalls in elektrische Signale 26 um und führt diese der Steuereinheit 10 zu. Die Messsignale 25 geben die krankhaft synchrone Aktivität von Neuronen im Gehirn und/oder Rückenmark des Patienten wieder.

Die Neurofeedback-Einheit (oder Neurorückkopplungseinheit oder Neurofeedback-Sender) 12 erzeugt zweite Reize 22, die dem Patienten den Ausprägungsgrad der krankhaft synchronen Aktivität der Neuronen veranschaulichen. Die zweiten Reize 22 sind vom Patienten bewusst wahrnehmbar und sind z.B. optische, akustische, taktile, vibratorische und/oder thermische Reize. Die Neurofeedback-Einheit 12 kann als nicht-invasive Einheit ausgestaltet sein und wird dementsprechend nicht in den Körper des Patienten implantiert, sondern befindet sich während des Betriebs der Vorrichtung 100 außerhalb des Körpers des Patienten. Die Steuereinheit 10 steuert die Neurofeedback-Einheit 12 mit Steuersignalen 24 an. Damit die Neurofeedback-Einheit 12 dem Patienten die Stärke der Ausprägung der pathologischen neuronalen Aktivität sensorisch veranschaulichen kann, beinhalten die Steuersignale 24 Informationen aus den von der Messeinheit 25 gewonnenen Signalen 26. Die Signale 26 werden von der Steuereinheit 10 eventuell noch aufbereitet oder weiterverarbeitet und dann der Neurofeedback-Einheit 12 zugeführt.

Es kann durchaus vorgesehen sein, dass die einzelnen Komponenten der Vorrichtung 100, insbesondere die Steuereinheit 10, die Stimulationseinheit 11, die Neurofeedback-Einheit 12 und/oder die Messeinheit 15, baulich voneinander getrennt sind. Die Vorrichtung 100 kann daher auch als System aufgefasst werden, das aus den in Fig. 1 dargestellten Komponenten besteht.

Die Vorrichtung 100 kann insbesondere zur Behandlung von neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, z.B. Morbus Parkinson, essentiellm Tremor, Dystonie, Epilepsie, Tremor infolge von Multipler Sklerose sowie anderen pathologischen Tremores, Depression, Bewegungsstörungen, Kleinhirnerkrankungen, Zwangserkrankungen, Tourette-Syndrom, Funktionsstörungen nach Schlaganfall, Spastik, Tinnitus, Schlafstörungen, Schizophrenie, Reizdarm-Syndrom, Suchterkrankungen, Persönlichkeitsstörungen, Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom, Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom, Spielsucht, Neurosen, Fresssucht, Burnout-Syndrom, Fibromyalgie, Migräne, Cluster-Kopfschmerz, allgemeiner Kopfschmerz, Neuralgie, Ataxie, Tic-Störung oder Hypertonie, aber auch anderen Krankheiten verwendet werden.

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 damit verbundene krankhafte Konnektivität (Netzwerkstruktur). Dabei bilden 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 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.

In Fig. 1 ist die Vorrichtung 100 während ihres Betriebs dargestellt. Im Gehirn 29 oder Rückenmark 29 des Patienten weist mindestens eine Neuronenpopulation 30 eine wie vorstehend be-

schriebene krankhaft synchrone neuronale Aktivität auf. Bei einer nicht-invasiven Stimulation verabreicht die Stimulationseinheit 11 dem Patienten die ersten Reize 21 derart, dass die ersten Reize 21 je nach Modalität über die Augen, die Ohren oder die Haut des Patienten aufgenommen werden und von dort über das Nervensystem an die krankhaft aktive Neuronenpopulation 30 im Gehirn 29 und/oder Rückenmark 29 weitergeleitet werden. Sofern die Stimulationseinheit 11 in das Gehirn oder Rückenmark des Patienten implantiert ist, werden die elektrischen ersten Reize 21 der betroffenen Neuronenpopulation 30 entweder direkt verabreicht oder aber an Bereiche im Gehirn oder Rückenmark 29 appliziert, die mit der Neuronenpopulation 30 verbunden sind und die ersten Reize 21 an die Neuronenpopulation 30 weiterleiten. Die ersten Reize 21 sind so ausgestaltet, dass sie die krankhaft synchrone Aktivität der Neuronenpopulation 30 unterdrücken. Eine Unterdrückung der synchronen Aktivität kann bedeuten, dass die Koinzidenzrate der Neuronen gesenkt wird oder dass die Neuronenpopulation 30 gar desynchronisiert wird. Eine durch die Stimulation bewirkte Senkung der Koinzidenzrate der Neuronen kann zu einer Senkung der synaptischen Gewichte und somit zu einem Verlernen der Tendenz zur Produktion krankhaft synchroner Aktivität führen.

Die von der Neurofeedback-Einheit 12 erzeugten zweiten Reize 22 werden je nach Modalität ebenfalls über die Augen, die Ohren oder die Haut sowie tiefer liegende Gewebe des Patienten aufgenommen und von dort an das Nervensystem weitergeleitet. Im Unterschied zu den ersten Reizen 21 sind die zweiten Reize 22 nicht therapeutisch wirksam und haben demnach keine oder kaum eine desynchronisierende oder Koinzidenzraten-senkende Wirkung auf die krankhaft synchrone neuronale Aktivität der Neuronenpopulation 30. Die zweiten Reize 22 veranschaulichen dem Patienten lediglich die Stärke der Ausprägung der pathologischen neuronalen Aktivität der Neuronenpopulation 30.

Bei der Applikation von optischen (bzw. visuellen) oder akus-
tischen (bzw. auditorischen) ersten oder zweiten Reizen 21,
22 werden diese über mindestens ein Auge bzw. mindestens ein
Ohr des Patienten aufgenommen. Die taktilen, vibratorischen
5 und thermischen ersten oder zweiten Reize 21, 22 (bzw. Tast-,
Vibrations- und Thermoreize) werden von in oder unter der
Haut gelegenen Rezeptoren aufgenommen und an das Nervensystem
weitergeleitet. Zu diesen Rezeptoren zählen beispielsweise
Merkel-Zellen, Ruffini-Körperchen, Meissner-Körperchen und
10 Haarfollikelrezeptoren, die insbesondere als Rezeptoren für
die taktilen Reize 21, 22 wirken. Die vibratorischen Reize
21, 22 zielen vorwiegend auf die Tiefensensibilität ab. Die
vibratorischen Reize 21, 22 können von in der Haut, den Mus-
keln, dem Subkutangewebe und/oder den Sehnen des Patienten
15 gelegenen Rezeptoren aufgenommen werden. Als Rezeptoren für
die vibratorischen Reize 21, 22 seien beispielhaft die Vater-
Pacini-Körperchen genannt, die Vibrationsempfindungen und Be-
schleunigungen vermitteln. Die thermischen Reize 21, 22 wer-
den von den Thermorezeptoren der Haut aufgenommen. Dies sind
20 Warmrezeptoren (auch Wärmerezeptoren, Warmsensoren oder Wär-
mesensoren genannt) und Kältsensoren (auch Kältesensoren,
Kaltrezeptoren oder Kälterezeptoren genannt). In der Haut des
Menschen liegen die Kältsensoren mehr oberflächlich, die
Warmrezeptoren etwas tiefer.

25 Um es der Neurofeedback-Einheit 12 zu ermöglichen, dem Pati-
enten die Stärke der Ausprägung der pathologischen neuronalen
Aktivität der Neuronenpopulation 30 zu übermitteln, und ins-
besondere auch um den mit der Vorrichtung 100 erzielten Sti-
30 mulationseffekt zu kontrollieren, misst die Messeinheit 15
die neuronale Aktivität in dem stimulierten Zielgebiet, d.h.
z.B. die neuronale Aktivität der in Fig. 1 schematisch darge-
stellten Neuronenpopulation 30, oder in einem mit der Neuro-
nenpopulation 30 verbundenen Gebiet. Die Messeinheit 15 nimmt
35 dazu ein oder mehrere am Patienten gemessene Messsignale 25
auf, wandelt diese gegebenenfalls in elektrische Signale 26
um und führt diese der Steuereinheit 10 zu.

Die Messeinheit 15 kann in Form eines oder mehrerer Sensoren in den Körper des Patienten implantiert sein. Als invasive Sensoren können beispielsweise epikortikale Elektroden, Tiefenhirnelektroden, sub- oder epidurale Hirnelektroden, subkuta-
5 tane EEG-Elektroden und sub- oder epidurale Rückenmarkselektroden dienen. Des Weiteren können an peripheren Nerven zu befestigende Elektroden als Sensoren eingesetzt werden.

10 Die Messsignale 25 können dauerhaft oder in den Pausen zwischen der Verabreichung der ersten Reize 21 oder auch zu bestimmten vorgegebenen Zeitpunkten aufgenommen werden. Sofern die neuronale Aktivität der Zielpopulation 30 gemessen wird, misst die Messeinheit 15 die krankhaft übersteigert synchrone
15 neuronale Aktivität, z.B. die Betaband-Aktivität bei der Parkinsonschen Erkrankung. Das Ausmaß dieser krankhaft synchronen neuronalen Aktivität kann z.B. durch die in einem Zeitfenster gemittelte Amplitude der Leistung in dem zugehörigen Frequenzbereich der lokalen Feldpotentiale, also z.B. bei a-
20 kinetischen Parkinsonpatienten im Beta-Frequenzbereich zwischen 10 und 30 Hz, dargestellt werden. Dieser Messwert 26 wird an die Steuereinheit 10 oder aber direkt an die Neurofeedback-Einheit 12 weitergeleitet. Die Übermittlung kann beispielsweise drahtlos über entsprechende Sender und Empfän-
25 ger erfolgen.

Als Alternative zu den invasiven Sensoren oder auch zusätzlich dazu können ein oder mehrere nicht-invasive Sensoren als Messeinheit 15 eingesetzt werden. Nicht-invasive Sensoren
30 sind z.B. Elektroenzephalographie (EEG)-Elektroden, Magnetenze-
phalographie (MEG)-Sensoren und Elektromyographie (EMG)-Elektroden. Ferner kann z.B. über ein Akzelerometer die krankhaft oszillatorische Aktivität im Tremor-Frequenzbereich oder die Bewegungsarmut (im Sinne einer Verminderung der Ge-
35 samtbewegungen) gemessen werden.

Zur Applikation der ersten und zweiten Reize 21, 22 kann die Vorrichtung 100 in zwei verschiedenen Betriebsmodi betrieben werden. Der jeweilige Betriebsmodus kann beispielsweise vorgegeben sein oder kann von der Steuereinheit 10 ausgewählt werden. Die Steuereinheit 10 steuert die beiden Stimulationseinheiten 11 und 12 entsprechend dem ausgewählten Betriebsmodus.

In einem ersten Betriebsmodus, der auch als Lernphase bezeichnet wird, lernt der Patient unter ärztlicher Aufsicht, ausschließlich durch Neurofeedback, d.h. ohne irgendeine Form einer von der Stimulationseinheit 11 applizierten elektrischen oder sensorischen Neurostimulation, verlässlich der krankhaft synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn oder Rückenmark entgegenzuwirken und somit allfällig auftretenden Symptomen zu entgegnen. Durch Rückmeldung des Ausprägungsgrads der krankhaft synchronen neuronalen Aktivität mittels der Neurofeedback-Einheit 12 lernt der Patient, diese Aktivität zu unterdrücken. Dies kann beispielsweise durch eine Form von Gedankensteuerung oder Entspannung geschehen und ist individuell verschieden.

Um Therapie-gefährdende Frustrationserlebnissen vorzubeugen, wird in der Lernphase eine assistierende je nach Ausführungsform invasive oder nicht-invasive Neurostimulation mittels der Stimulationseinheit 11 durchgeführt. Die Aktivierung der Stimulationseinheit 11 wird dem Patienten beispielsweise mittels der Neurofeedback-Einheit 12 mitgeteilt.

Die Aktivierung der Stimulationseinheit 11, d.h. die Durchführung einer elektrischen, optischen, akustischen, taktilen, vibratorischen und/oder thermischen Neurostimulation ("Neuro-modulation"), erfolgt beispielsweise, sobald die mit Hilfe der Messeinheit 15 ermittelte Ausprägung der krankhaft synchronen neuronalen Aktivität einen vorgegebenen Schwellwert übersteigt. Im ersten Betriebsmodus, d.h. der Lernphase, wird der Schwellwert, bei dessen Überschreiten die Stimations-

einheit 11 aktiviert wird, beispielsweise relativ hoch eingestellt, um lediglich besonders stark ausgeprägte Symptomschübe abzufangen, dem Patienten aber genügend Möglichkeit zum Erlernen des Neurofeedback zu geben.

5

Alternativ oder zusätzlich zu dem vorstehend beschriebenen Schwellwert-Kriterium kann die Stimulationseinheit 11 auch dann aktiviert werden, wenn der Patient sich nicht ausreichend behandelt fühlt und eine Aktivierungstaste eines Patientenprogrammiergeräts, das mit der Steuereinheit 10 verbunden ist, drückt.

Die Stimulationseinheit 11 kann deaktiviert und die Neuromodulation dementsprechend gestoppt werden, sobald die mit Hilfe der Messeinheit 15 ermittelte Ausprägung der krankhaft synchronen neuronalen Aktivität unter den vorgegebenen Schwellwert oder einen anderen vorgegebenen Schwellwert fällt und/oder falls der Patient sich wieder ausreichend behandelt fühlt und eine an dem Patientenprogrammiergerät vorhandene Deaktivierungstaste drückt und/oder nach Ablauf einer vom Arzt voreingestellten konstanten Stimulationszeit.

Sobald der Patient genügend Erfahrung und Sicherheit mit dem Neurofeedback-Verfahren gewonnen hat, wird die Lernphase beendet und die Vorrichtung 100 wird im zweiten Betriebsmodus, der eigentlichen Neurofeedbackphase, betrieben. In der eigentlichen Neurofeedbackphase wird ausgenutzt, dass zumindest ein Teil der Patienten nun sicher das Neurofeedback erlernt hat. Im Fall der elektrischen Neurostimulation kann die Stimulationseinheit 11 während des zweiten Betriebsmodus auf Stand-by, d.h. in einen Bereitschaftsdienst, gesetzt werden. Das Implantat schaltet sich dann nur noch im (unwahrscheinlichen) Bedarfsfall ein, falls beispielsweise die mit Hilfe der Messeinheit 15 ermittelte Ausprägung der krankhaft synchronen neuronalen Aktivität einen vorgegebenen Schwellwert überschreitet, der sich z.B. von dem entsprechenden Schwellwert im ersten Betriebsmodus unterscheiden kann, und/oder der Pa-

tient durch Drücken der Aktivierungstaste dies initiiert. Im Fall der sensorischen Neurostimulation mittels einer optischen, akustischen, taktilen, vibratorischen und/oder thermischen Stimulationseinheit 11 wird der sensorische Stimulator vom Patienten während der eigentlichen Neurofeedbackphase nicht weiter getragen, sondern nur im (unwahrscheinlichen) Bedarfsfall wieder angelegt.

Während der eigentlichen Neurofeedbackphase kann die Neurofeedback-Einheit 12 dem Patienten mittels der zweiten Reize 22 die mit Hilfe der Messeinheit 15 ermittelte Ausprägung der krankhaft synchronen neuronalen Aktivität mitteilen oder aber auch nur beim Überschreiten eines vorgegebenen Schwellwerts dem Patienten ein Warnsignal übermitteln, so dass der Patient das erlernte Neurofeedback anwenden kann, um ohne irgendeine Form einer von der Stimulationseinheit 11 vorgenommenen elektrischen oder sensorischen Neurostimulation verlässlich der krankhaft synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn oder Rückenmark entgegenzuwirken.

Ein Teil der Patienten benötigt zur erfolgreichen Ausführung des Neurofeedbacks die Neurofeedback-Einheit 12 nicht mehr oder nur noch - quasi zum Auffrischen des Neurofeedback - selten, da nach der Lernphase entsprechende körperliche Korrelate der pathologischen neuronalen Aktivität hinreichend sensibel wahrgenommen werden.

Die Steuereinheit 10 kann z.B. zusammen mit der Messeinheit 15, die beispielsweise als epikortikale Elektrode oder Tiefenelektrode ausgestaltet sein kann, in den Körper des Patienten implantiert sein. Die Steuereinheit 10 misst den therapeutischen Effekt anhand der von der Messeinheit 15 zur Verfügung gestellten Signale 26 und ermittelt das Ausmaß der für die jeweilige Erkrankung spezifischen pathologischen Aktivität. Insbesondere wird die Amplitude der krankhaften Schwingungen in typischen Frequenzbereichen der lokalen Feldpotentiale ermittelt, also z.B. bei akinetischen Parkinsonpatienten-

ten die integrale Power im Beta-Frequenzbereich zwischen 10 Hz und 30 Hz. Bei einem effektivem Neurofeedback bzw. einer effektiven Neurostimulation sinkt diese Amplitude ab. Lässt die Wirkung des Neurofeedback nach, d.h. steigt die Amplitude über einen kritischen Wert, so erfolgt die nächste Neurostimulationsphase. Der kritische Wert kann vom Arzt individuell für den jeweiligen Patienten eingestellt werden. Alternativ können typische Werte als Voreinstellung für den kritischen Wert gewählt werden, z.B. der Mittelwert der Amplitude plus zweimal die Standardabweichung in Bereichen des Frequenzspektrums ohne Frequenzpeaks und oberhalb von z.B. 70 Hz.

Die Vorrichtung 100 ermöglicht gegenüber herkömmlichen Neurostimulationsvorrichtungen eine deutlich schonendere Behandlung schwerer neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen. Entscheidend ist, dass bei einer Ausführungsform die mittels der Stimulationseinheit 11 applizierte elektrische oder sensorische Neurostimulation im zweiten Betriebsmodus, der eigentlichen Neurofeedbackphase, komplett zugunsten einer Neurofeedback-Behandlung vermieden wird oder bei einer anderen Ausführungsform die elektrische oder sensorische Neurostimulation im zweiten Betriebsmodus nur dann aktiviert wird, wenn der Therapieerfolg durch Neurofeedback unzureichend ist. Hierdurch werden Nebenwirkungen vermieden, und der Patient wird als mündiger Partner in die Behandlung mit einbezogen.

Ein weiterer Vorteil der Vorrichtung 100 ist, dass der Patient bei Versagen des Neurofeedback immer auf die sichere Neurostimulationsbehandlung zurückfällt und somit das für die Durchführung des Neurofeedbacks nötige Vertrauen, insbesondere auch in schwierigen Situation wie z.B. Stress, deutlich einfacher und berechtigter aufbringen kann. Die hieraus resultierende Gelassenheit des Patienten verbessert den therapeutischen Erfolg des Neurofeedback erheblich.

Generell führt eine elektrische Neurostimulation zu Nebenwirkungen aufgrund des Stromeintrags. Der Stromeintrag und damit

die Nebenwirkungen werden durch die Vorrichtung 100 vermindert. Die sensorische Neurostimulation ist bedingt durch die Stimulatoren häufig unkomfortabel und kann bei der Verrichtung alltäglicher Aufgaben und insbesondere beim Führen eines
5 Fahrzeugs im Straßenverkehr störend oder sogar gefährdend sein.

Durch die geringeren Nebenwirkungen sowie den gesteigerten Komfort bei der Durchführung der Therapie kann die Bereitschaft des Patienten zur Durchführung der Therapie (Compliance) und somit der therapeutische Erfolg insgesamt erhöht werden.
10

In den Fig. 2 bis 5 ist die Funktionsweise der Vorrichtung 100 schematisch zusammengefasst. Fig. 2 zeigt dabei ein Therapieschema mit einer elektrischen, über die Stimulationseinheit 11 applizierten Neurostimulation. Nach Erlernen des Neurofeedbacks im ersten Betriebsmodus ("Lernphase Neurofeedback") wird der implantierte Neurostimulator 11 im zweiten
15 Betriebsmodus ("erlerntes Neurofeedback") auf Stand-by gesetzt. Der Neurostimulator 11 wird nur bei Wiederauftreten der pathologisch neuronalen Aktivität in relevantem Ausmaß aktiviert.
20

Fig. 3 zeigt ein Therapieschema mit einer nicht-invasiven Stimulationseinheit 11, welche optische, akustische, taktile, vibratorische und/oder thermische erste Reize 21 appliziert. Nach Erlernen des Neurofeedback durch den Patienten trägt der Patient den sensorischen Neurostimulator 11 nicht mehr und
25 legt ihn erst wieder an, wenn Symptome erneut auftreten, nachhaltig stören und mittels Neurofeedback nicht mehr kontrollierbar sind.
30

Die Fig. 4 und 5 zeigen Flussdiagramme des Behandlungsablaufs eines Patienten mit der Vorrichtung 100, falls diese eine elektrische Stimulationseinheit 11 aufweist. Gemäß der in Fig. 4 gezeigten Ausgestaltung wird die implantierte Stimulations-
35

einheit 11 bei unzureichendem Effekt der Neurofeedback-Therapie automatisch angeschaltet, d.h. bei Überschreiten der Ausprägung des pathologischen Merkmals über einen Schwellwert. Die implantierte Stimulationseinheit 11 wird deaktiviert, sobald die Ausprägung des pathologischen Merkmals unter den Schwellwert fällt.

Bei der in Fig. 5 gezeigten Ausgestaltung aktiviert der Patient die implantierte elektrische Stimulationseinheit 11 durch Drücken der Aktivierungstaste, wenn der Patient sich nicht hinreichend gut behandelt fühlt. Die Stimulationseinheit 11 ist dann - je nach Ausführungsform - während einer voreingestellten Zeitdauer aktiv oder so lange aktiv, bis der Patient die Stimulationseinheit 11 über die Deaktivierungstaste deaktiviert, oder die Stimulationseinheit 11 schaltet sich bedarfsgesteuert ab, d.h. sobald das pathologische Merkmal einen vorgegebenen Schwellwert unterschreitet.

Fig. 6 zeigt schematisch eine Ausgestaltung der Vorrichtung 100, bei der die Stimulationseinheit 11 nicht implantiert ist, sondern nicht-invasive, d.h. optische, akustische, taktile, vibratorische und/oder thermische erste Reize erzeugt (nicht dargestellt). Die Messeinheit ist durch Tiefenelektroden 15 realisiert, die über Kabel 16 mit einer ebenfalls implantierten Steuereinheit 10 verbunden sind. Die Steuereinheit 10 meldet das Ausmaß der über die Tiefenelektroden 15 gemessenen pathologischen neuronalen Aktivität über die Neurofeedback-Einheit 12 an den Patienten zurück, damit dieser durch Neurofeedback der pathologischen Aktivität entgegenwirken kann. Die Steuereinheit 10 und die Neurofeedback-Einheit 12 sind über Funk verbunden.

Fig. 7 zeigt schematisch eine weitere Ausgestaltung der Vorrichtung 100, bei der die Stimulationseinheit 11 implantiert ist und elektrische erste Reize 21 generiert. Die Tiefenelektroden fungieren bei der vorliegenden Ausgestaltung sowohl als Stimulationseinheit 11 als auch als Messeinheit 15.

Die Tiefenelektroden 11, 15 sind über Kabel 16 und einen Kon-
nektor 17, der bei der in Fig. 6 gezeigten Ausgestaltung
nicht notwendig ist, mit der Steuereinheit 10 verbunden. Die
Steuereinheit 10 meldet das Ausmaß der über die Tiefenelekt-
roden 11, 15 gemessenen pathologischen neuronalen Aktivität
über die Neurofeedback-Einheit 12 an den Patienten zurück,
damit dieser durch Neurofeedback der pathologischen Aktivität
entgegenwirken kann. Ferner steuert die Steuereinheit 10 die
Tiefenelektroden 10 an, damit diese die elektrischen ersten
Reize 21 applizieren.

Als erste Reize 21 können elektrische, optische, akustische,
taktile, vibratorische und/oder thermische Reize verwendet,
die eine desynchronisierende Wirkung haben oder zumindest ei-
ne Senkung der Koinzidenzrate der kranken Neuronen bewirken.
Weiter unten wird beschrieben, dass es möglich ist, mittels
der Stimulationseinheit 11 unterschiedliche Bereiche der Ge-
hirns 29 oder Rückenmarks 29 separat zu stimulieren, indem
die applizierten ersten Reize 21 über Nervenleitungen an un-
terschiedliche Zielgebiete, die im Gehirn 29 und/oder Rücken-
mark 29 liegen, weitergeleitet werden. Die Zielgebiete können
mit eventuell unterschiedlichen und/oder zeitversetzten ers-
ten Reizen 21 stimuliert werden.

Gemäß einer Ausgestaltung werden der Neuronenpopulation 30,
die eine krankhaft synchrone und oszillatorische Aktivität
aufweist, erste Reize 21 verabreicht, welche in der Neuronen-
population 30 ein Zurücksetzen, einen sogenannten Reset, der
Phase der neuronalen Aktivität der stimulierten Neuronen be-
wirken. Durch das Zurücksetzen wird die Phase der stimulier-
ten Neuronen unabhängig von dem aktuellen Phasenwert auf ei-
nen bestimmten Phasenwert, z.B. 0° , gesetzt. Somit wird die
Phase der neuronalen Aktivität der krankhaften Neuronenpopu-
lation 30 mittels einer gezielten Stimulation kontrolliert.
Da es ferner möglich ist, die krankhafte Neuronenpopulation
30 an unterschiedlichen Stellen zu stimulieren, kann die Pha-
se der neuronalen Aktivität der krankhaften Neuronenpopulati-

on 30 an den unterschiedlichen Stimulationsstellen zu unterschiedlichen Zeitpunkten zurückgesetzt werden. Im Ergebnis wird dadurch die krankhafte Neuronenpopulation 30, deren Neuronen zuvor synchron und mit gleicher Frequenz und Phase aktiv waren, in mehrere Subpopulationen aufgespalten, die in Fig. 1 schematisch dargestellt sind und mit den Bezugszeichen 31, 32, 33 und 34 gekennzeichnet sind (beispielhaft sind hier vier Subpopulationen dargestellt). Innerhalb einer der Subpopulationen 31 bis 34 sind die Neuronen nach einem Zurücksetzen der Phase weiterhin synchron und feuern auch weiterhin mit derselben pathologischen Frequenz, aber jede der Subpopulationen 31 bis 34 weist bezüglich ihrer neuronalen Aktivität die Phase auf, die ihr durch den Stimulationsreiz aufgezwungen wurde. Dies bedeutet, dass die neuronalen Aktivitäten der einzelnen Subpopulationen 31 bis 34 nach dem Zurücksetzen ihrer Phasen weiterhin einen in etwa sinusförmigen Verlauf mit derselben pathologischen Frequenz haben, aber unterschiedliche Phasen.

Bedingt durch die krankhafte Interaktion zwischen den Neuronen ist der durch die Stimulation erzeugte Zustand mit mindestens zwei Subpopulationen instabil, und die gesamte Neuronenpopulation 30 nähert sich schnell einem Zustand kompletter Desynchronisation, in welchem die Neuronen unkorreliert feuern. Der gewünschte Zustand, das heißt die komplette Desynchronisation, ist somit nach der Applikation der ersten Reize 21 nicht sofort vorhanden, sondern stellt sich meist innerhalb weniger Perioden oder gar in weniger als einer Periode der pathologischen Frequenz ein.

Eine Theorie zur Erklärung des Stimulationserfolgs basiert darauf, dass die letztlich gewünschte Desynchronisation durch die krankhaft gesteigerte Interaktion zwischen den Neuronen erst ermöglicht wird. Hierbei wird ein Selbstorganisationsprozess ausgenutzt, der für die krankhafte Synchronisation verantwortlich ist. Derselbe bewirkt, dass auf eine Aufteilung einer Gesamtpopulation 30 in Subpopulationen 31 bis 34

mit unterschiedlichen Phasen eine Desynchronisation folgt. Im Gegensatz dazu würde ohne krankhaft gesteigerte Interaktion der Neuronen keine Desynchronisation erfolgen.

5 Darüber hinaus kann durch die Stimulation mit der Stimulations-
einheit 11 eine Neuorganisation der Konnektivität der ge-
störten neuronalen Netzwerke erzielt werden, sodass lang an-
haltende therapeutische Effekte bewirkt werden können. Der
erzielte synaptische Umbau ist von großer Bedeutung für die
10 wirksame Behandlung neurologischer oder psychiatrischer Er-
krankungen.

In den Fig. 8A, 8B und 9 sind Ausgestaltungen der Neurofeed-
back-Einheit 12 zur Erzeugung der zweiten Reize 22 darge-
15 stellt. In dem in den Fig. 8A und 8B gezeigten Ausführungs-
beispiel ist die Neurofeedback-Einheit 12 als sogenannte
"Neurofeedback-Uhr" ausgeführt, die für den Patienten bequem
zu tragen ist. In Fig. 8A ist die Vorderansicht, in Fig. 8B
die Rückansicht der Neurofeedback-Uhr 12 gezeigt. Die Neuro-
20 feedback-Uhr 12 besteht aus einem Mittelteil 40, Armbändern
41, einem Verschlussenteil 42 und zugehörigen Löchern 43. Al-
ternativ kann auch ein Klettverschluss oder jeder andere
gleichwertige Verschluss verwendet werden. Der Mittelteil 40
enthält einen Lautsprecher 44 zur Generierung von akustischen
25 zweiten Reizen 22, z.B. einer Melodie oder einem Summ-, Warn-
oder Pfeifton, sowie ein Display 45 zur Generierung eines
nicht blendenden optischen zweiten Reizes 22, z.B. einer sich
je nach Ausprägung des pathologischen Merkmals mehr oder we-
niger stark öffnenden Blume oder einer konzentrischen roten
30 "Warnscheibe" mit einem Durchmesser, der mit der Ausprägung
des pathologischen neuronalen Aktivität korreliert, oder ei-
nem Balken, der mit der Ausprägung der pathologischen neuro-
nalen Aktivität anwächst. Ferner kann die Neurofeedback-Uhr
12 mit einem oder mehreren Vibratoren 46 ausgestattet sein,
35 die "warnende" taktile und/oder vibratorische zweite Reize 22
generieren.

Gemäß einer Ausführungsform ist auf der Rückseite der Neurofeedback-Uhr 12 ein Thermostimulator angeordnet, mit dem "warnende" thermische zweite Reize 22 der Haut des Patienten verabreicht werden können. Warnende zweite Reize 22 können
5 z.B. erst dann appliziert werden, wenn die Ausprägung des pathologischen Merkmals einen vorgegebenen Schwellwert überschritten hat.

Die Neurofeedback-Uhr 12 kann auch so ausgestaltet sein, dass
10 sie nur einen zweiten Reiz 22 einer Sinnesmodalität, z.B. nur einen optischen Reiz, generiert. Die Stromversorgung der Neurofeedback-Uhr 12 erfolgt durch eine Batterie und/oder Solarzellen und/oder ein mechanisches Schwungrad im Inneren der Neurofeedback-Uhr 12.

15 Zur Kontrolle des Stimulationseffekts kann die Neurofeedback-Uhr 12 zusätzlich ein Akzelerometer beinhalten, mit dem sich die krankhafte oszillatorische Aktivität, z.B. von krankhaftem Tremor, oder aber das mittlere Aktivitätsniveau des Patienten messen lässt. Das mittlere Aktivitätsniveau des Patienten spiegelt die Verlangsamung bzw. Verarmung der Bewegungen bzw. der Bewegungsunfähigkeit des Patienten wider (d.h. die Brady-, Hypo- und Akinese).

25 Ein weiteres Ausführungsbeispiel der Neurofeedback-Einheit 12 ist Fig. 9 schematisch dargestellt. Dabei handelt es sich um ein beispielsweise handyförmiges Gerät, das z.B. in der Hemdtasche oder Hosentasche des Patienten getragen werden kann und das mittels eines Lautsprechers 47 akustische zweite Reize
30 ze 22 generiert.

Ferner kann ein externes Programmiergerät für den Arzt vorgesehen sein, mit welchem die Parameter der Steuereinheit 10, der Stimulationseinheit 11, der Neurofeedback-Einheit 12
35 und/oder der Messeinheit 15 eingestellt werden können. Darüber hinaus kann dem Patienten ebenfalls ein externes Programmiergerät zur Verfügung gestellt werden, mit welchem der

Patient die Stimulationsgeräte ausstellen kann bzw. Parameter der Stimulationseinheit 11 in engen, vom Arzt vorgegebenen Grenzen modifizieren kann. Ferner kann das für den Patienten bestimmte Programmiergerät die weiter oben bereits beschriebene Funktionalität enthalten, mittels welcher der Patient selbstständig, z.B. durch das Betätigen einer Aktivierungs- bzw. Deaktivierungstaste den Neurostimulationsbetrieb aktivieren bzw. deaktivieren kann. Die Programmiergeräte können beispielsweise über Funkverbindungen mit den jeweiligen Komponenten des Stimulationsgeräts kommunizieren.

Stimulationseinheiten zur Erzeugung elektrischer erster Reize:

Im Folgenden werden Ausgestaltungen der Stimulationseinheit 11 zur Erzeugung elektrischer erster Reize 21 beschrieben. Derartige Stimulationseinheiten lassen sich auch der deutschen Patentanmeldung Nr. 10 2008 052 078.0 mit dem Titel "Vorrichtung und Verfahren zur konditionierten desynchronisierenden Stimulation" entnehmen, die am 17. Oktober 2008 beim Deutschen Patent- und Markenamt hinterlegt worden ist. Der gesamte Offenbarungsgehalt der deutschen Patentanmeldung Nr. 10 2008 052 078.0 wird hiermit in die Offenbarung der vorliegenden Anmeldung aufgenommen.

Als elektrische erste Reize 21 werden desynchronisierende elektrische Stimulationssignale verwendet oder elektrische Stimulationssignale, die zumindest eine Senkung der Koinzidenzrate der kranken Neuronen bewirken. Bei der elektrischen Neurostimulation ist die Stimulationseinheit als Stimulationselektrode 11 ausgestaltet, mittels welcher die ersten Reize 21 auf das Gehirn 29 oder Rückenmark 29 des Patienten übertragen werden. Die Stimulationselektrode 11 kann beispielsweise eine oder zwei oder mehrere Stimulationskontaktflächen aufweisen, die nach der Implantation mit dem Gewebe des Gehirns 29 oder Rückenmarks 29 in Kontakt stehen und über die die elektrischen ersten Reize 21 appliziert werden.

In Fig. 10 ist schematisch und beispielhaft eine Stimulations-
elektrode 11 dargestellt. Die Stimulationselektrode 11 be-
steht aus einem isolierten Elektrodenschaft 50 und mindestens
5 einer, beispielsweise zwei oder mehr Stimulationskontaktflä-
chen, die in den Elektrodenschaft 50 eingebracht worden sind.
In dem vorliegenden Beispiel enthält die Stimulationselektro-
de 14 vier Stimulationskontaktflächen 51, 52, 53 und 54. Der
Elektrodenschaft 50 und die Stimulationskontaktflächen 51 bis
10 54 können aus einem biokompatiblen Material hergestellt sein.
Ferner sind die Stimulationskontaktflächen 51 bis 54 elekt-
risch leitfähig, beispielsweise sind sie aus einem Metall ge-
fertigt, und befinden sich nach der Implantation in direktem
elektrischen Kontakt mit dem Nervengewebe. In dem vorliegen-
15 den Ausführungsbeispiel kann jede der Stimulationskontaktflä-
chen 51 bis 54 über eine eigene Zuleitung 55 angesteuert wer-
den bzw. es können über die Zuleitungen 55 die aufgenommenen
Messsignale 26 abgeführt werden, sofern die Stimulations-
elektrode 11 gleichzeitig als Messeinheit 15 genutzt wird.
20 Als Alternative können auch zwei oder mehr Stimulationskon-
taktflächen 51 bis 54 an dieselbe Zuleitung 55 angeschlossen
sein.

In Fig. 10 sind die Stimulationskontaktflächen 51 bis 54 in
25 Reihen und Spalten angeordnet. Ferner sind die Stimulations-
kontaktflächen 51 bis 54 als Rechtecke ausgestaltet. Diese
Ausgestaltungen sind lediglich beispielhaft zu verstehen. Al-
ternativ zu diesen Ausgestaltungen kann die Stimulations-
elektrode 11 eine beliebige Anzahl N ($N = 1, 2, 3, 4, 5, 6,$
30 $7, 8, 9, 10, 11, 12, \dots$) von Stimulationskontaktflächen ent-
halten, die beliebig zueinander angeordnet sein können und
beliebige Formen aufweisen können.

Neben den Stimulationskontaktflächen 51 bis 54 kann die E-
35 lektrode 11 eine Referenzelektrode 56 aufweisen, deren Ober-
fläche größer als die der Stimulationskontaktflächen 51 bis
54 sein kann. Die Referenzelektrode 56 wird bei der Stimula-

tion des Nervengewebes zur Erzeugung eines Referenzpotentials eingesetzt. Alternativ kann auch eine der Stimulationskontaktflächen 51 bis 54 zu diesem Zweck verwendet werden. D.h., es kann entweder unipolar zwischen einer einzelnen Stimulationskontaktfläche 51 bis 54 und der Referenzelektrode 56 (oder dem Gehäuse der Steuereinheit 10) oder bipolar zwischen verschiedenen Stimulationskontaktflächen 51 bis 54 stimuliert werden.

10 Neben ihrer Funktion als Stimulationselektrode kann die Elektrode 11 auch als Messeinheit 15 innerhalb der Vorrichtung 100 eingesetzt werden. In diesem Fall werden über mindestens eine der Kontaktflächen 51 bis 54 Messsignale 25 aufgenommen.

15 Die Stimulationskontaktflächen 51 bis 54 können mit der Steuereinheit 10 über Kabel oder über telemetrische Verbindungen verbunden sein.

Die Mehrzahl von Stimulationskontaktflächen 51 bis 54 ermöglicht es, unterschiedliche Bereiche der Gehirns 29 oder Rückenmarks 29 über die einzelnen Stimulationskontaktflächen 51 bis 54 separat zu stimulieren. Zu diesem Zweck kann beispielsweise jede der Stimulationskontaktflächen 51 bis 54 über eine eigene Verbindungsleitung 55 mit der Steuereinheit 10 verbunden sein. Dies ermöglicht es der Steuereinheit 10, für jede einzelne der Stimulationskontaktflächen 51 bis 54 bestimmte erste Reize 21 zu erzeugen. Die Stimulationskontaktflächen 51 bis 54 können so in den Patienten implantiert sein, dass die auf das Gewebe applizierten ersten Reize 21 über Nervenleitungen an unterschiedliche Zielgebiete, die im Gehirn 29 und/oder Rückenmark 29 liegen, weitergeleitet werden. Folglich können mittels der Vorrichtung 100 verschiedene Zielgebiete im Gehirn 29 und/oder Rückenmark 29 mit eventuell unterschiedlichen und/oder zeitversetzten ersten Reizen 21 stimuliert werden.

Aufgrund der Mehrzahl von Stimulationskontaktflächen 51 bis 54 können nicht nur unterschiedliche Bereiche des Gehirns 29 und/oder Rückenmarks 29 stimuliert werden, sondern es können auch andere Stimulationsformen eingesetzt werden, als dies bei der Verwendung beispielsweise nur einer einzigen Stimulationskontaktfläche möglich wäre. Gemäß einer Ausgestaltung werden der Neuronenpopulation 30, die eine krankhaft synchrone und oszillatorische Aktivität aufweist, mittels der Stimulationselektrode 11 erste Reize 21 verabreicht, welche in der Neuronenpopulation 30 ein Zurücksetzen, einen sogenannten Reset, der Phase der neuronalen Aktivität der stimulierten Neuronen bewirken. Durch das Zurücksetzen wird die Phase der stimulierten Neuronen unabhängig von dem aktuellen Phasenwert auf einen bestimmten Phasenwert, z.B. 0° , gesetzt. Somit wird die Phase der neuronalen Aktivität der krankhaften Neuronenpopulation 30 mittels einer gezielten Stimulation kontrolliert. Ferner ist es aufgrund der Mehrzahl von Stimulationskontaktflächen 51 bis 54 möglich, die krankhafte Neuronenpopulation 30 an unterschiedlichen Stellen zu stimulieren. Dies ermöglicht es, die Phase der neuronalen Aktivität der krankhaften Neuronenpopulation 30 an den unterschiedlichen Stimulationsstellen zu unterschiedlichen Zeitpunkten zurückzusetzen. Im Ergebnis wird dadurch die krankhafte Neuronenpopulation 30, deren Neuronen zuvor synchron und mit gleicher Frequenz und Phase aktiv waren, in mehrere Subpopulationen aufgespalten, die in Fig. 1 schematisch dargestellt sind und mit den Bezugszeichen 31, 32, 33 und 34 gekennzeichnet sind. Innerhalb einer der Subpopulationen 31 bis 34 sind die Neuronen nach einem Zurücksetzen der Phase weiterhin synchron und feuern auch weiterhin mit derselben pathologischen Frequenz, aber jede der Subpopulationen 31 bis 34 weist bezüglich ihrer neuronalen Aktivität die Phase auf, die ihr durch den Stimulationsreiz aufgezwungen wurde. Dies bedeutet, dass die neuronalen Aktivitäten der einzelnen Subpopulationen 31 bis 34 nach dem Zurücksetzen ihrer Phasen weiterhin einen in etwa sinusförmigen Verlauf mit derselben pathologischen Frequenz haben, aber unterschiedliche Phasen.

Beispielsweise können die Stimulationskontaktflächen 51 bis 54 derart auf oder in dem Hirn- oder Rückenmarksgewebe 29 des Patienten platziert sein, dass die von der Stimulationskontaktfläche 51 applizierten ersten Reize 21 die Subpopulation 31 reizen und deren neuronale Phase zurücksetzen und die von der Stimulationskontaktfläche 52 applizierten ersten Reize 21 die Subpopulation 32 reizen und deren neuronale Phase zurücksetzen. Analoges gilt für die Stimulationskontaktfläche 53 bzw. 54 in Bezug auf die Subpopulation 33 bzw. 34.

Der durch die Stimulation erzeugte Zustand mit mindestens zwei Subpopulationen ist instabil, wodurch sich die gesamte Neuronenpopulation 30 sich schnell einem Zustand kompletter Desynchronisation nähert, in welchem die Neuronen unkorreliert feuern.

Um durch zeitversetztes Zurücksetzen der Phasen der Subpopulationen 31 bis 34 der krankhaft synchronen Neuronenpopulation 30 eine Desynchronisation der gesamten Neuronenpopulation 30 zu erzielen, kann auf verschiedene Arten vorgegangen werden. Beispielsweise können Stimulationssignale, die ein Zurücksetzen der Phase von Neuronen bewirken, zeitversetzt über die unterschiedlichen Stimulationskontaktflächen 51 bis 54 an das jeweils stimulierte Nervengewebe abgegeben werden. Des Weiteren können die Stimulationssignale z.B. phasenversetzt oder mit unterschiedlicher Polarität appliziert werden, so dass sie im Ergebnis auch zu einem zeitversetzten Zurücksetzen der Phasen der unterschiedlichen Subpopulationen 31 bis 34 führen.

Die Vorrichtung 100 kann beispielsweise in einem sogenannten "open loop"-Modus betrieben werden, bei welchem die Steuereinheit 10 vorgegebene erste Reize 21 erzeugt und diese über die Stimulationskontaktflächen 51 bis 54 an das Nervengewebe abgegeben werden. Des Weiteren kann die Vorrichtung 100 auch als sogenanntes "closed loop"-System betrieben werden. In

diesem Fall stellt die Messeinheit 15 die am Patienten aufgenommenen Messsignale 26 bereit und leitet diese an die Steuereinheit 10 weiter.

5 Mit Hilfe der Messsignale 26 kann eine bedarfsgesteuerte Stimulation durchgeführt werden. Hierzu detektiert die Steuereinheit 10 anhand der von der Messeinheit 15 aufgenommenen Messsignale 26 das Vorhandensein und/oder die Ausprägung eines oder mehrerer krankhafter Merkmale. Ferner kann anhand
10 der von der Messeinheit 15 aufgenommenen Messsignale 26 beispielsweise die Stärke der ersten Reize 21 eingestellt werden. Z.B. können ein oder mehrere Schwellwerte vorgegeben werden, und bei einem Überschreiten der Amplitude oder des Betrags der Messsignale 26 über einen bestimmten Schwellwert
15 wird eine bestimmte Stärke der ersten Reize 21 eingestellt.

Des Weiteren kann vorgesehen sein, dass die von der Messeinheit 15 aufgenommenen Messsignale 26 direkt oder gegebenenfalls nach einem oder mehreren Verarbeitungsschritten als
20 erste Reize 21 eingesetzt werden und von der Steuereinheit 10 in die Stimulationselektrode 11 eingespeist werden. Beispielsweise können die Messsignale 26 verstärkt und gegebenenfalls nach mathematischer Verrechnung (z.B. nach Mischung der Messsignale) mit einer Zeitverzögerung und linearen
25 und/oder nichtlinearen Verrechnungsschritten und Kombinationen prozessiert und in die Stimulationselektrode 11 eingespeist werden. Der Verrechnungsmodus wird hierbei so gewählt, dass der krankhaften neuronalen Aktivität entgegengewirkt wird und das Stimulationssignal mit abnehmender krankhafter
30 neuronaler Aktivität ebenfalls verschwindet oder zumindest deutlich in seiner Stärke reduziert wird.

Ein für die oben beschriebenen Zwecke geeignetes Stimulationsverfahren, das beispielsweise mit der Vorrichtung 100
35 durchgeführt werden kann, ist in Fig. 11 schematisch dargestellt. Dort sind untereinander die über die Stimulationskon-

taktflächen 51 bis 54 applizierten ersten Reize 21 gegen die Zeit t aufgetragen.

Bei dem in Fig. 11 dargestellten Verfahren verabreicht jede
5 der Stimulationskontaktflächen 51 bis 54 den ersten Reiz 21
periodisch an den jeweiligen Bereich des Gewebes, auf dem die
Stimulationskontaktfläche 51 bis 54 platziert ist. Die Fre-
quenz $f_{\text{stim}} = 1/T_{\text{stim}}$, mit welcher die ersten Reize 21 pro Sti-
mulationskontaktfläche 51 bis 54 wiederholt werden, kann im
10 Bereich von 1 bis 30 Hz und insbesondere im Bereich von 1 bis
20 Hz oder im Bereich von 5 bis 20 Hz oder im Bereich von 10
bis 30 Hz liegen, kann aber auch kleinere oder größere Werte
annehmen.

15 Gemäß der in Fig. 11 gezeigten Ausgestaltung erfolgt die Ver-
abreichung der ersten Reize 21 über die einzelnen Stimulati-
onskontaktflächen 51 bis 54 mit einer zeitlichen Verzögerung
zwischen den einzelnen Stimulationskontaktflächen 51 bis 54.
Beispielsweise kann der Beginn zeitlich aufeinander folgender
20 und von unterschiedlichen Stimulationskontaktflächen 51 bis
54 applizierten ersten Reizen 21 um eine Zeit τ verschoben
sein.

Im Fall von N Stimulationskontaktflächen kann die zeitliche
25 Verzögerung τ zwischen jeweils zwei aufeinander folgenden
ersten Reizen 21 beispielsweise im Bereich eines N -tels der
Periode $1/f_{\text{stim}}$ liegen. In dem in Fig. 11 gezeigten Ausführ-
ungsbeispiel ($N = 4$) beträgt die Verzögerung τ dann $1/(4 \times$
 $f_{\text{stim}})$. Von dem Wert T_{stim}/N für die zeitliche Verzögerung τ
30 kann auch um bis zu $\pm 3\%$ oder $\pm 5\%$ oder $\pm 10\%$ abgewichen werden.

Die Frequenz f_{stim} kann beispielsweise im Bereich der middle-
ren Frequenz der krankhaft rhythmischen Aktivität des Ziel-
Netzwerks liegen. Bei neurologischen und psychiatrischen Er-
35 krankungen liegt die mittlere Frequenz typischerweise im Be-
reich von 1 bis 30 Hz, kann aber auch außerhalb dieses Be-
reichs liegen. Hierbei ist zu beachten, dass die Frequenz,

mit welcher die betroffenen Neuronen bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen synchron feuern, üblicherweise nicht konstant ist, sondern durchaus Variationen aufweisen kann und darüber hinaus bei jedem Patienten individuelle Abweichungen zeigt.

Als erste Reize 21 können beispielsweise strom- oder spannungskontrollierte Pulse verwendet werden. Ferner kann ein erster Reiz 21 ein wie in Fig. 12 dargestellter aus mehreren Einzelpulsen 60 bestehender Pulszug sein. Die Pulszüge 21 können jeweils aus 1 bis 100, insbesondere 2 bis 10, elektrischen ladungsbalancierten Einzelpulsen 60 bestehen. Die Pulszüge 21 werden z.B. als Sequenz mit bis zu 20 oder auch mehr Pulszügen appliziert. Innerhalb einer Sequenz werden die Pulszüge 21 mit der Frequenz f_{stim} im Bereich von 1 bis 30 Hz wiederholt.

Beispielhaft ist ein Pulszug 21, der aus drei Einzelpulsen 60 besteht, in Fig. 13 gezeigt. Die Einzelpulse 60 werden mit einer Frequenz f_{60} im Bereich von 50 bis 500 Hz, insbesondere im Bereich von 100 bis 150 Hz, wiederholt. Die Einzelpulse 60 können strom- oder spannungskontrollierte Pulse sein, die sich aus einem anfänglichen Pulsanteil 61 und einem sich daran anschließenden, in entgegengesetzter Richtung fließenden Pulsanteil 62 zusammensetzen, wobei die Polarität der beiden Pulsanteile 61 und 62 gegenüber der in Fig. 13 gezeigten Polarität auch vertauscht werden kann. Die Dauer 63 des Pulsanteils 61 liegt im Bereich zwischen 1 μs und 450 μs . Die Amplitude 64 des Pulsanteils 61 liegt im Falle von stromkontrollierten Pulsen im Bereich zwischen 0 mA und 25 mA und im Fall von spannungskontrollierten Pulsen im Bereich von 0 bis 20 V. Die Amplitude des Pulsanteils 62 ist geringer als die Amplitude 64 des Pulsanteils 61. Dafür ist die Dauer des Pulsanteils 62 länger als die des Pulsanteils 61. Die Pulsanteile 61 und 62 sind idealerweise so dimensioniert, dass die Ladung, welche durch sie übertragen wird, bei beiden Pulsanteilen 61 und 62 gleich groß ist, d.h. die in Fig. 13 schraf-

fiert eingezeichneten Flächen sind gleich groß. Im Ergebnis wird dadurch durch einen Einzelpuls 60 genauso viel Ladung in das Gewebe eingebracht, wie aus dem Gewebe entnommen wird.

- 5 Die in Fig. 13 dargestellte Rechteckform der Einzelpulse 60 stellt eine ideale Form dar. Je nach der Güte der die Einzelpulse 60 erzeugenden Elektronik wird von der idealen Rechteckform abgewichen.
- 10 Anstelle von pulsförmigen Stimulationssignalen kann die Steuereinheit 10 beispielsweise auch anders ausgestaltete Stimulationssignale erzeugen, z.B. zeitlich kontinuierliche Reizmuster. Die oben beschriebenen Signalformen und deren Parameter sind nur beispielhaft zu verstehen. Es kann durchaus vor-
- 15 gesehen sein, dass von den oben angegebenen Signalformen und deren Parametern abgewichen wird.

- Von dem in Fig. 11 gezeigten streng periodischen Stimulationsmuster kann auf unterschiedliche Art und Weise abgewichen
- 20 werden. Beispielsweise braucht die zeitliche Verzögerung τ zwischen zwei aufeinander folgenden ersten Reizen 21 nicht notwendigerweise stets gleich groß zu sein. Es kann durchaus vorgesehen sein, dass die zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen ersten Reizen 21 unterschiedlich gewählt werden.
- 25 Ferner können die Verzögerungszeiten auch während der Behandlung eines Patienten variiert werden. Auch können die Verzögerungszeiten hinsichtlich der physiologischen Signallaufzeiten adjustiert werden.

- 30 Ferner können während der Applikation der ersten Reize 21 Pausen vorgesehen werden, während derer keine Stimulation erfolgt. Eine solche Pause ist beispielhaft in Fig. 14 gezeigt. Die Pausen können beliebig lang gewählt werden und insbesondere ein ganzzahliges Vielfaches der Periode T_{stim} ($= 1/f_{\text{stim}}$)
- 35 betragen. Ferner können die Pausen nach einer beliebigen Anzahl von Stimulationen eingehalten werden. Z.B. kann eine Stimulation während N aufeinander folgender Perioden der Län-

ge T_{stim} durchgeführt werden und anschließend eine Pause während M Perioden der Länge T_{stim} ohne Stimulation eingehalten werden, wobei N und M kleine ganzen Zahlen sind, z.B. im Bereich von 1 bis 10. Dieses Schema kann entweder periodisch
5 fortgesetzt werden oder stochastisch und/oder deterministisch, z.B. chaotisch, modifiziert werden.

Eine weitere Möglichkeit, von dem in Fig. 11 gezeigten streng periodischen Stimulationsmuster abzuweichen, besteht darin,
10 die zeitliche Abfolge der einzelnen ersten Reize 21 stochastisch oder deterministisch oder gemischt stochastisch-deterministisch zu variieren.

Des Weiteren kann pro Periode T_{stim} (oder auch in anderen
15 Zeitschritten) die Reihenfolge, in welcher die Stimulationskontaktflächen 51 bis 54 die ersten Reize 21 applizieren, variiert werden, wie dies beispielhaft in Fig. 15 gezeigt ist. Diese Variation kann stochastisch oder deterministisch oder gemischt stochastisch-deterministisch erfolgen.

Die in Fig. 15 gezeigte Randomisierung kann mit der in Fig. 14 gezeigten Stimulationsform kombiniert werden. Beispielsweise kann in jedem der N aufeinander folgenden Stimulationszeitabschnitte der Länge T_{stim} eine erneute Randomisierung
20 durchgeführt werden oder aber es erfolgt nach jeder Pause der Länge $M \times T_{stim}$ eine Randomisierung und innerhalb der darauf folgenden N Stimulationszeitabschnitte bleibt die Reihenfolge, in welcher die Stimulationskontaktflächen 51 bis 54 die ersten Reize 21 applizieren, konstant.

Ferner kann pro Periode T_{stim} (oder in einem anderen Zeitintervall) nur eine bestimmte Anzahl von Stimulationskontaktflächen 51 bis 54 zur Stimulation herangezogen werden und die an der Stimulation beteiligten Stimulationskontaktflächen
30 können in jedem Zeitintervall variiert werden. Auch diese Variation kann stochastisch oder deterministisch oder gemischt stochastisch-deterministisch erfolgen.

Wie bereits oben beschrieben wurde, kann der "closed loop"-Modus der Vorrichtung 100 derart ausgestaltet sein, dass die von der Messeinheit 15 aufgenommenen Messsignale 26 von der
5 Steuereinheit 10 direkt oder gegebenenfalls nach einem oder mehreren Verarbeitungsschritten in elektrische erste Reize 21 umgesetzt werden und von der Stimulationselektrode 11 appliziert werden. In diesem Fall muss die Vorrichtung 100 nicht notwendigerweise mindestens zwei Stimulationskontaktflächen
10 enthalten. Diese Art der Stimulation, bei welcher die am Patienten aufgenommenen Messsignale wieder in den Körper des Patienten eingespeist werden, könnte grundsätzlich auch mit nur einer einzigen Stimulationskontaktfläche durchgeführt werden, es kann jedoch auch eine beliebige, größere Anzahl
15 von Stimulationskontaktflächen vorgesehen sein.

Der vorstehend beschriebene "closed loop"-Modus kann ebenfalls zur Desynchronisation einer Neuronenpopulation mit einer krankhaft synchronen und oszillatorischen neuronalen Aktivität eingesetzt werden.
20

Zur Erzeugung der ersten Reize 21 können die Messsignale 26 beispielsweise verstärkt und gegebenenfalls nach mathematischer Verrechnung (z.B. nach Mischung der Messsignale) mit
25 einer Zeitverzögerung und linearen und/oder nicht-linearen Verrechnungsschritten als erste Reize 21 für die elektrische Stimulation verwendet werden. Der Verrechnungsmodus kann hierbei so gewählt werden, dass der krankhaften neuronalen Aktivität entgegengewirkt wird und das Stimulationssignal mit
30 abnehmender krankhafter neuronaler Aktivität ebenfalls verschwindet oder zumindest deutlich in seiner Stärke reduziert wird.

Stimulationseinheiten zur Erzeugung optischer erster Reize:
35

Im Folgenden werden Ausgestaltungen der Stimulationseinheit 11 zur Erzeugung optischer erster Reize 21 beschrieben. Der-

artige Stimulationseinheiten lassen sich auch der deutschen Patentanmeldung Nr. 10 2008 012 669.1 mit dem Titel "Vorrichtung und Verfahren zur visuellen Stimulation" entnehmen, die am 5. März 2008 beim Deutschen Patent- und Markenamt hinterlegt worden ist. Der gesamte Offenbarungsgehalt der deutschen Patentanmeldung Nr. 10 2008 012 669.1 wird hiermit in die Offenbarung der vorliegenden Anmeldung aufgenommen.

Fig. 16 zeigt schematisch eine Ausgestaltung der Stimulationseinheit 11, die eine Mehrzahl von Stimulationselementen beinhaltet. In dem vorliegenden Ausführungsbeispiel weist die Stimulationseinheit 11 zwei Stimulationselemente 112 und 113 auf, die von der Steuereinheit 10 angesteuert werden. In Fig. 16 ist ferner ein Auge 114 eines Patienten dargestellt.

Während des Betriebs der Stimulationseinheit 11 erzeugen die Stimulationselemente 112 und 113 optische erste Reize 115 bzw. 116, die vom Patienten über ein oder beide Augen 114 aufgenommen werden und über die Sehnerven an Neuronenpopulationen im Gehirn weitergeleitet werden. Die Steuereinheit 10 steuert die Stimulationselemente 112 und 113 dabei derart an, dass die optischen ersten Reize 115 und 116 beispielsweise zeitversetzt generiert werden.

Anstelle einer zeitversetzten Applikation der optischen ersten Reize 115 und 116 können diese auch mit unterschiedlichen Phasen oder unterschiedlichen Polaritäten appliziert werden. Ferner sind auch Mischformen denkbar, d.h. die optischen ersten Reize 115 und 116 können z.B. zeitversetzt sein und unterschiedliche Polaritäten aufweisen. Die Stimulationseinheit 11 kann so ausgestaltet sein, dass mit ihr beispielsweise nur eine der vorstehend genannten Stimulationsvarianten ausgeführt werden kann, oder die Stimulationseinheit 11 kann alternativ so ausgestaltet sein, dass mit ihr mehrere der genannten Stimulationsvarianten ausgeführt werden können.

Den optischen ersten Reizen 115 und 116 kann eine Leuchtstärken- bzw. Helligkeitsvariation (bzw. Variation der Lichtintensität oder Lichtstärke) zugrunde liegen, beispielsweise können sie als Pulse oder als Sequenzen von Pulsen mit variierter Leuchtstärke bzw. Helligkeit appliziert werden. Die optischen ersten Reize 115 und 116 können je nach Ausgestaltung der Stimulationseinheit 11 als Leuchtstärkenmodulation natürlicher optischer Reize, z.B. mittels einer homogenen oder segmentierten Transmissionsbrille, als zusätzlich zu einem natürlichen optischen Reiz auftretender, modulierter optischer Reiz, z.B. mittels einer partiell durchsichtigen Lichtbrille, oder als künstlicher optischer Helligkeitsreiz, z.B. mittels einer undurchsichtigen Lichtbrille, verabreicht werden. Falls der Patient die optischen ersten Reize 115, 116 über beide Augen 114 aufnimmt, können die jeweiligen optischen ersten Reize 115, 116 beider Augen 114 korreliert bzw. koordiniert werden.

Die von den Stimulationselementen 112, 113 erzeugten optischen ersten Reize 115, 116 können derart ausgestaltet sein, dass sie, wenn sie von der Retina aufgenommen werden und über den Sehnerv zu einer Neuronenpopulation mit einer krankhaft synchronen und oszillatorischen Aktivität geleitet werden, in der Neuronenpopulation ein Zurücksetzen der Phase der neuronalen Aktivität der stimulierten Neuronen bewirken.

In Fig. 17 ist schematisch das Gesichtsfeld 117 eines Patienten dargestellt. Als Gesichtsfeld wird der Raum bezeichnet, der mit einem Auge ohne Augenbewegungen überblickt wird. In Fig. 17 ist das Gesichtsfeld 117 zur Vereinfachung kreisförmig dargestellt. Typischerweise hat das Gesichtsfeld eine eher gewölbte ovale Form. Die genaue Größe und Form des Gesichtsfelds unterliegt dabei individuellen Schwankungen und ist zudem altersabhängig.

Punkte im Gesichtsfeld 117 lassen sich beispielsweise mit Hilfe ihrer Polarkoordinaten beschreiben. In Fig. 17 sind die

räumlichen Lagen der Stimulationselemente 112 und 113 im Gesichtsfeld 117 beispielhaft dargestellt. Zur Veranschaulichung ist jeweils ein Eckpunkt der Stimulationselemente 112 und 113 mit einem Vektor 118 bzw. 119 gekennzeichnet. Die Vektoren 118 und 119 lassen sich im Polarkoordinatensystem über ihren Betrag und den Winkel φ_{118} bzw. φ_{119} , den sie mit der x-Achse einschließen beschreiben.

Unterschiedliche Stellen im Gesichtsfeld 117 werden über die Linse des Auges auf unterschiedliche Stellen der Retina abgebildet. Die unterschiedlichen Stellen der Retina sind wiederum über den Sehnerv mit unterschiedlichen Neuronen im Gehirn verbunden. Dies bedeutet, dass mit den an unterschiedlichen räumlichen Orten angeordneten Stimulationselementen 112 und 113 jeweils unterschiedliche Neuronen stimuliert werden können. Folglich können die Stimulationselemente 112 und 113 sowie evtl. weitere Stimulationselemente räumlich so im Gesichtsfeld 117 des Patienten angeordnet sein, dass die von der Retina aufgenommenen optischen Reize an unterschiedliche Zielgebiete im Gehirn weitergeleitet werden. Es können demnach unterschiedliche Subpopulationen einer krankhaften Neuronenpopulation mit den Stimulationselementen 112 und 113 gezielt stimuliert werden, und es kann ein zeitversetztes Zurücksetzen der Phasen dieser Subpopulation durchgeführt werden, wie oben im Zusammenhang mit Fig. 1 beschrieben worden ist.

Die Zuordnung der Bereiche des Gesichtsfelds zu entsprechenden Bereichen des Gehirns ist beispielsweise in dem Artikel "Visual Field Maps in Human Cortex" von B. A. Wandell, S. O. Dumoulin und A. A. Brewer, erschienen in Neuron 56, Oktober 2007, Seiten 366 bis 383, beschrieben.

Die Stimulationseinheit 11 kann beispielsweise in einem sogenannten "open loop"-Modus betrieben werden, bei welchem die Steuereinheit 10 die Stimulationseinheit 11 derart ansteuert, dass die Stimulationselemente 112, 113 vorgegebene optische

erste Reize 115, 116 erzeugen. Des Weiteren kann die Stimulationseinheit 11 zusammen mit der Steuereinheit 10 und der Messeinheit 15 auch zu einem in Fig. 18 schematisch dargestellten "closed loop"-System weitergebildet werden.

5

Hinsichtlich des Zusammenwirkens der Steuereinheit 10 mit der Messeinheit 15 sind verschiedene Ausgestaltungen denkbar. Beispielsweise können von der Steuereinheit 10 anhand der Ausprägung der krankhaften Merkmale Parameter der optischen ersten Reize 115, 116, wie beispielsweise die Stärke (Amplitude) der Reize oder die Frequenz der Stimulation oder die Pausen zwischen den Stimulationssequenzen, eingestellt werden.

10

15

Des Weiteren kann vorgesehen sein, dass die von der Messeinheit 15 aufgenommenen Messsignale direkt oder gegebenenfalls nach einem oder mehreren Verarbeitungsschritten in optische erste Reize umgesetzt werden und von der Stimulationseinheit 11 appliziert werden. Beispielsweise können die Messsignale verstärkt und gegebenenfalls nach mathematischer Verrechnung (z.B. nach Mischung der Messsignale) mit einer Zeitverzögerung und linearen und/oder nichtlinearen Verrechnungsschritten als Steuersignale in die Steuereingänge der Stimulationselemente 112, 113 eingespeist werden. Der Verrechnungsmodus wird hierbei so gewählt, dass der krankhaften neuronalen Aktivität entgegengewirkt wird und die Stimulationssignale mit abnehmender krankhafter neuronaler Aktivität ebenfalls verschwinden oder zumindest deutlich in ihrer Stärke reduziert werden.

20

25

30

In Fig. 19 ist schematisch eine Ausgestaltung der Stimulationseinheit 11 als Transmissionsbrille gezeigt, die aus den folgenden Komponenten besteht: (i) zwei Einfassungsteilen 121 mit je einem transmissionsmodulierten Brillenglas 122 (für jedes Auge einzeln), (ii) zwei Ohrbügeln 123, mit welchen die Brille hinter dem Ohr des Patienten mechanisch gehalten wird, und (iii) der Steuereinheit 10, welche die Transmission der

35

transmissionsmodulierten Gläser 122 der Brille steuert. An-
stelle einer Transmissionsbrille könnte auch eine der weiter
unten beschriebenen Brillen, wie z.B. eine partiell durch-
sichtige oder undurchsichtige Lichtbrille, als Stimulations-
5 brille verwendet werden. Eine Batterie oder ein Akku zur
Stromversorgung der elektrischen Bauelemente können in der
Steuereinheit 10 oder auch baulich getrennt von der Steuer-
einheit 10 in oder an der Brille untergebracht sein. Die
Brille kann vom Patienten mittels einer Bedieneinheit 124
10 (z.B. Anschaltknopf und/oder Drehregler) angeschaltet werden.
Mit dem Drehregler kann z.B. die maximale Stimulationsstärke
eingestellt werden. Zusätzlich zu den vorstehend genannten
Komponenten kann ein Steuermedium 125 vorgesehen sein, wel-
ches beispielsweise telemetrisch oder über ein Verbindungskabel
15 mit der Steuereinheit 10 verbunden ist. Im Falle einer
Verbindung über ein Kabel können Steckverbindungen zur Kon-
nektierung bzw. Dekonnektierung verwendet werden.

Ferner kann auch ein weiteres, z.B. vom Arzt zu bedienendes
20 Steuermedium (nicht dargestellt) bereitgestellt werden, wel-
ches telemetrisch oder über ein Verbindungskabel mit der
Steuereinheit 10 verbunden ist. Im Falle einer Verbindung ü-
ber ein Kabel können Steckverbindungen zur Konnektierung bzw.
Dekonnektierung verwendet werden.

25 Des Weiteren können ein oder mehrere Sensoren, z.B. EEG-
Elektroden oder ein Akzelerometer, zur Registrierung und/oder
Dokumentation des Stimulationserfolgs und zur Untersuchung
durch den Arzt vorgesehen sein.

30 In Fig. 20 ist schematisch eine als Stimulationseinheit aus-
gestaltete Transmissionsbrille 11 mit homogenen Transmissi-
onsgläsern 122 dargestellt. Die Transmissionsbrille 11 um-
fasst ferner Ohrbügel 123 zur mechanischen Befestigung am Pa-
tientenkopf, einen Steg 140, welcher die beiden Transmissi-
35 onsgläser 122 verbindet, und Einfassungsteile 121, in welche
die Transmissionsgläser 122 eingefasst sind. Die Transmissi-

onsgläser 122 sind homogen, d.h. nicht in unterschiedliche Segmente unterteilt. Die Transmission des rechten und des linken Transmissionsglases 122 können separat geregelt werden, d.h. die Transmissionsgläser 122 können als Stimulations-
5 onselemente 112 und 113 im Sinne der in Fig. 16 dargestellten Ausgestaltung verwendet werden. Mittels der Transmissionsbrille 11 können beide Augen des Patienten mit jeweils unterschiedlichen optischen ersten Reizen stimuliert werden.

10 In Fig. 21 ist eine Transmissionsbrille 11 mit segmentierten Transmissionsgläsern dargestellt. Die Transmissionsgläser sind jeweils in unterschiedliche Segmente unterteilt, deren Transmission getrennt gesteuert werden kann. Die Segmentierung kann beispielsweise radial und/oder zirkular sein (beides ist in Fig. 21 gezeigt). Die in Fig. 21 gezeigte Ausführung einer segmentierten Transmissionsbrille 11 ist lediglich
15 beispielhaft zu verstehen. Die Anzahl der Segmente sowie die geometrischen Formen der einzelnen Segmente können anders gewählt werden.

20 Die Segmente der Transmissionsbrille 11 entsprechen den in Fig. 10 gezeigten Stimulationselementen. In Fig. 21 sind beispielhaft vier der Segmente mit den Bezugszeichen 141, 142, 143 und 144 gekennzeichnet.

25 Anhand der Segmente 141 bis 144 soll nachfolgend beispielhaft erläutert werden, wie durch zeitversetztes Zurücksetzen der Phasen von Subpopulationen einer krankhaft synchronen und oscillatorischen Neuronenpopulation eine Desynchronisation der
30 gesamten Neuronenpopulation erzielt werden kann. Die Segmente 141 bis 144 sind so ausgewählt worden, dass die von ihnen erzeugten optischen ersten Reize jeweils vorzugsweise von einem bestimmten Teil der Netzhaut des Patienten aufgenommen werden, von wo aus die Reize zu bestimmten Bereichen des Gehirns
35 weitergeleitet werden, so dass die oben beschriebene Aufspaltung einer krankhaften Neuronenpopulation in Subpopulationen ermöglicht wird. Damit Subpopulationen mit unterschiedlichen

Phasen gebildet werden, können die optischen ersten Reize von den Segmenten 141 bis 144 beispielsweise zeitversetzt erzeugt werden. Gleichbedeutend mit dem zeitversetzten Erzeugen der Reize ist ein phasenversetztes Erzeugen der Reize, welches im Ergebnis ebenfalls zu einem zeitversetzten Zurücksetzen der Phasen der unterschiedlichen Subpopulationen führt.

Ein für die oben beschriebenen Zwecke geeignetes Stimulationsverfahren, das beispielsweise mit der vorstehend beschriebenen Transmissionsbrillen 11 durchgeführt werden kann, ist in Fig. 22 schematisch dargestellt. In Fig. 22 sind untereinander die mittels der Segmente 141 bis 144 applizierten optischen ersten Reize 145 gegen die Zeit t aufgetragen. Bei der in Fig. 22 gezeigten Ausführungsform wird davon ausgegangen, dass nur die Segmente 141 bis 144 der Transmissionsbrille 11 optische erste Reize 145 erzeugen, d.h. nur die Transmission dieser Segmente wird von der Steuereinheit 10 moduliert. Selbstverständlich ist dies nur beispielhaft zu verstehen. Bei alternativen Ausgestaltungen können anstelle der Segmente 141 bis 144 andere Segmente zum Generieren der optischen Reize herangezogen werden. Es ist möglich, wie in Fig. 22 nur eine Auswahl der Segmente der Transmissionsbrille 11 zur Stimulation zu verwenden oder auch sämtliche Segmente.

Bei dem in Fig. 22 dargestellten Verfahren appliziert jedes der Segmente 141 bis 144 periodisch den optischen ersten Reiz 145. Pro Segment 141 bis 144 wird der Reiz 145 in dem vorliegenden Beispiel dreimal appliziert. Alternativ könnte der Reiz 145 pro Sequenz beispielsweise auch ein- bis fünfzehnmal wiederholt werden. Die Frequenz $f_{\text{stim}} = 1/T_{\text{stim}}$, mit welcher die Reize 145 pro Segment 141 bis 144 wiederholt werden, kann im Bereich von 1 bis 30 Hz und insbesondere im Bereich von 5 bis 20 Hz liegen, kann aber auch kleinere oder größere Werte annehmen. Derartige Sequenzen von optischen Reizen sind geeignet, die neuronale Phase einer stimulierten krankhaften Subpopulation von Neuronen zurückzusetzen.

Die Frequenz f_{stim} kann beispielsweise im Bereich der mittleren Frequenz der krankhaft rhythmischen Aktivität des Zielnetzwerks liegen. Bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen liegt die mittlere Frequenz typischerweise im Bereich von 1 bis 30 Hz, kann aber auch außerhalb dieses Bereichs liegen. Hierbei ist zu beachten, dass die Frequenz, mit welcher die krankhaften Neuronen synchron feuern, üblicherweise nicht konstant ist, sondern durchaus Variationen aufweisen kann und darüber hinaus bei jedem Patienten individuelle Abweichungen zeigt.

Zur Ermittlung der Frequenz f_{stim} kann beispielsweise die mittlere Peakfrequenz der krankhaften rhythmischen Aktivität des Patienten bestimmt werden. Diese Peakfrequenz kann dann als Stimulationsfrequenz f_{stim} verwendet werden oder auch variiert werden, beispielsweise in einem Bereich von $f_{\text{stim}} - 3$ Hz bis $f_{\text{stim}} + 3$ Hz. Alternativ kann aber auch ohne vorherige Messung eine Frequenz f_{stim} im Bereich von 1 bis 30 Hz gewählt werden und diese beispielsweise während der Stimulation variiert werden, bis die Frequenz f_{stim} gefunden wird, mit der sich die besten Stimulationserfolge erzielen lassen. Als weitere Alternative kann für die Stimulationsfrequenz f_{stim} ein für die jeweilige Krankheit bekannter Literaturwert herangezogen werden. Eventuell kann dieser Wert noch variiert werden, bis beispielsweise optimale Stimulationsergebnisse erzielt werden.

Die Struktur eines einzelnen optischen ersten Reizes soll nachfolgend anhand des ersten von dem Segment 141 generierten Reizes 145 erläutert werden. Hier wird zum Zeitpunkt t_1 das Segment 141 von der Steuereinheit 10 derart angesteuert, dass die Transmission, d.h. die Lichtdurchlässigkeit des Segments 141 minimal wird. Zum Zeitpunkt t_2 schaltet die Steuereinheit 10 die Transmission des Segments 141 auf den maximalen Wert. In anderen Worten bedeutet dies, dass das Segment 141 weniger transparent wird, wenn stimuliert wird. Dementsprechend nimmt

der Patient eine verringerte Helligkeit des Umgebungslichts im Bereich des Segments 141 während der Stimulation wahr.

Alternativ ist es auch möglich, die Transmission des Segments 141 zum Zeitpunkt t_1 maximal zu schalten und zum Zeitpunkt t_2 minimal, sodass das Segment 141 während der Stimulation stärker transparent wird.

Grundsätzlich ist es denkbar, als maximale Transmission 100% zu wählen, d.h. in diesem Fall wird das Umgebungslicht durch das jeweilige Segment überhaupt nicht abgeschwächt. Eine derart hohe Transmission lässt sich jedoch aufgrund technischer Beschränkungen häufig nicht erreichen, sodass kleinere Transmissionswerte für die maximale Transmission im Bereich von 60% bis 100% gewählt werden können. Die minimale Transmission kann einen Wert in dem Bereich von 0% bis 30% annehmen. Es können aber auch noch Stimulationserfolge mit Transmissionswerten, die außerhalb der angegebenen Bereiche liegen, erzielt werden.

Die Dauer eines optischen ersten Reizes 145, d.h. die Zeitspanne zwischen den Zeitpunkten t_1 und t_2 , kann beispielsweise $T_{\text{stim}}/2$ betragen. In diesem Fall sind die Zeitspanne, während der stimuliert wird, und die nachfolgende Stimulationspause gleich lang. Es ist aber auch möglich andere Stimulationsdauern zu wählen, beispielsweise im Bereich von $T_{\text{stim}}/2 - T_{\text{stim}}/10$ bis $T_{\text{stim}}/2 + T_{\text{stim}}/10$. Auch andere Stimulationsdauern sind möglich und können beispielsweise experimentell bestimmt werden.

Gemäß der in Fig. 22 gezeigten Ausgestaltung erfolgt die Verabreichung der optischen ersten Reize 145 über die einzelnen Segmente 141 bis 144 der Transmissionsbrille 11 mit einer zeitlichen Verzögerung zwischen den einzelnen Segmenten 141 bis 144. Beispielsweise kann der Beginn zeitlich aufeinanderfolgender und von unterschiedlichen Segmenten 141 bis 144 applizierten Reizen 145 um eine Zeit τ verschoben sein.

Im Fall von N Stimulationselementen bzw. Segmenten, die zur Stimulation eingesetzt werden, kann die zeitliche Verzögerung τ zwischen jeweils zwei aufeinander folgenden Reizen 145 beispielsweise im Bereich eines N-tels der Periode $T_{\text{stim}} = 1/f_{\text{stim}}$ liegen. In dem in Fig. 13 gezeigten Ausführungsbeispiel ($N = 4$) beträgt die zeitliche Verzögerung τ dementsprechend $T_{\text{stim}}/4$. Von der Vorgabe, dass die zeitliche Verzögerung τ zwischen jeweils zwei aufeinander folgenden Reizen 145 T_{stim}/N beträgt, kann bis zu einem gewissen Grad abgewichen werden. Beispielsweise kann von dem Wert T_{stim}/N für die zeitliche Verzögerung τ um bis zu $\pm 3\%$, $\pm 5\%$, $\pm 10\%$, $\pm 20\%$ oder $\pm 30\%$ abgewichen werden. Bei derartigen Abweichung wurden noch Stimulationserfolge erzielt, d.h. es konnte noch ein desynchronisierender Effekt beobachtet werden.

Die in Fig. 22 dargestellte Rechteckform der Einzelpulse 145 stellt eine ideale Form dar. Je nach der Güte der die Einzelpulse 145 erzeugenden Elektronik und der Transmissionsgläser 122 wird von der idealen Rechteckform abgewichen. Es können aber auch - z.B. je nach Grunderkrankung des Patienten sowie individueller psycho-physischer Beschaffenheit, z.B. Blendempfindlichkeit - Reize mit weniger scharfen Flanken, also glatteren Verläufen verwendet werden.

Anstelle von rechteckförmigen Reize 145 kann die Steuereinheit 10 beispielsweise auch anders ausgestaltete optische erste Reize erzeugen, wie sie beispielhaft in den Fig. 23 bis 25 dargestellt sind. In Fig. 23 sind dreieckförmige optische erste Reize 146 gezeigt. Zum Zeitpunkt t_1 wird beispielsweise auf minimale Transmission geschaltet und bis zum Zeitpunkt t_2 steigt die Transmission kontinuierlich auf den maximalen Wert an. Alternativ kann vorgesehen sein, dass die Transmission zu Beginn des Reizes 146 maximal ist und anschließend auf den minimalen Wert fällt.

In Fig. 24 sind dreieckförmige optische erste Reize 147 mit einer ansteigenden und einer abfallenden Flanke gezeigt. Beginnend mit dem Zeitpunkt t_1 wird hier die Transmission beispielsweise erhöht und nach Erreichen des Maximums bis zum
5 Zeitpunkt t_2 wieder erniedrigt.

Ferner kann vorgesehen sein, dass die ansteigenden und abfallenden Flanken der Reize (z.B. exponentiell) "abgerundet" sind. Dies ist in Fig. 25 anhand abgerundeter rechteckförmiger optischer erster Reize 148 gezeigt. Darüber hinaus können
10 die Reize auch durch eine einfache Sinusform ersetzt werden.

Die oben beschriebenen Signalformen und deren Parameter sind nur beispielhaft zu verstehen. Es ist durchaus möglich, von
15 den oben angegebenen Signalformen und deren Parametern abzuweichen.

Von dem in den Fig. 22 bis 25 gezeigten streng periodischen Stimulationsmuster kann auf unterschiedliche Art und Weise
20 abgewichen werden. Beispielsweise braucht die zeitliche Verzögerung τ zwischen zwei aufeinander folgenden Reizen 145, 146, 147 bzw. 148 nicht notwendigerweise stets gleich groß zu sein. Es kann vorgesehen sein, dass die zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen Reizen 145, 146, 147 bzw. 148 unter-
25 schiedlich gewählt werden. Ferner können die Verzögerungszeiten auch während der Behandlung eines Patienten variiert werden. Auch können die Verzögerungszeiten hinsichtlich der physiologischen Signallaufzeiten adjustiert werden.

30 Des Weiteren können während der Applikation der Reize 145, 146, 147 bzw. 148 Pausen vorgesehen werden, während derer keine Stimulation erfolgt. Die Pausen können beliebig lang gewählt werden und insbesondere ein ganzzahliges Vielfaches der Periode T_{stim} betragen. Die Pausen können nach einer beliebigen Anzahl von Stimulationen eingehalten werden. Z.B.
35 kann eine Stimulation während N aufeinander folgender Perioden der Länge T_{stim} durchgeführt werden und anschließend eine

Stimulationspause während M Perioden der Länge T_{stim} eingehalten werden, wobei N und M kleine ganze Zahlen sind, z.B. im Bereich von 1 bis 15. Dieses Schema kann entweder periodisch fortgesetzt werden oder stochastisch und/oder deterministisch, z.B. chaotisch, modifiziert werden.

Eine weitere Möglichkeit, von dem in den Fig. 22 bis 25 gezeigten streng periodischen Stimulationsmuster abzuweichen, besteht darin, die zeitlichen Abstände zwischen aufeinander folgenden Reizen 145, 146, 147 bzw. 148 pro Segment 141 bis 144 stochastisch oder deterministisch oder gemischt stochastisch-deterministisch zu variieren.

Des Weiteren kann pro Periode T_{stim} (oder in anderen Zeitschritten) die Reihenfolge, in welcher die Segmente 141 bis 144 die Reize 145, 146, 147 bzw. 148 applizieren, variiert werden. Diese Variation kann stochastisch oder deterministisch oder gemischt stochastisch-deterministisch erfolgen.

Außerdem kann bei dem Stimulationsmuster, bei dem N Stimulationsperioden von M Perioden Pause gefolgt werden und als Zyklus wiederholt werden, innerhalb N zusammengehöriger Stimulationsperioden dieselbe Reihenfolge der Segmente 141 bis 144 gewählt werden, welche aber zwischen unterschiedlichen Blöcken mit N Stimulationsperioden variiert wird. Diese Variation kann stochastisch oder deterministisch oder gemischt stochastisch-deterministisch erfolgen.

Ferner kann pro Periode T_{stim} (oder in einem anderen Zeitintervall) nur eine bestimmte Anzahl von den Segmenten 141 bis 144 zur Stimulation herangezogen werden und die an der Stimulation beteiligten Segmente können in jedem Zeitintervall variiert werden. Auch diese Variation kann stochastisch oder deterministisch oder gemischt stochastisch-deterministisch erfolgen.

Anstelle der in den Fig. 22 bis 25 gezeigten pulsförmigen und gegeneinander zeitverschobenen Reize 145 bis 148 können auch optische Reize mit anderen Signalformen eingesetzt werden.

Beispielsweise kann jedes der Segmente 141 bis 144 ein (z.B.

kontinuierliches) Sinussignal erzeugen, wobei die Phasen der von unterschiedlichen Segmenten 141 bis 144 erzeugten Sinussignale gegeneinander verschoben sind. Die mittlere Frequenz der Sinussignale kann dabei gleich sein. Die Phasenverschiebungen zwischen den einzelnen Sinussignalen können entweder

vorgegeben sein, z.B. kann die Phasenverschiebung zwischen jeweils zwei von N Stimulationssignalen $2\pi/N$ betragen, was einem Zeitversatz von T_{stim}/N entspricht, oder die Phasenverschiebungen können z.B. chaotisch und/oder stochastisch variiert werden. Ferner können die optischen Reize unterschiedliche Polaritäten aufweisen. Im Falle eines Sinussignals als

optischer Reiz kann beispielsweise das Sinussignal von zwei Segmenten zeitgleich, aber mit umgekehrter Polarität appliziert werden (entspricht einer Phasenverschiebung von π).

Des Weiteren ist es möglich, dass jedes der Segmente 141 bis 144 ein Sinussignal mit jeweils unterschiedlicher Frequenz appliziert. Beispielsweise kann eines der Segmente ein Sinussignal mit 5 Hz und die anderen drei Segmente können Sinussignale mit 4 Hz, 3 Hz bzw. 2 Hz applizieren (d.h. im Falle

einer Transmissionsbrille ändert sich die Transmission des jeweiligen Segments 141 bis 144 mit der entsprechenden Frequenz). Anstelle von Sinussignalen können auch andere (oszillierende) Signalformen, z.B. Rechtecksignale, mit der entsprechenden Grundfrequenz verwendet werden. Die Signale brauchen nicht zeitversetzt appliziert werden, sondern die Segmente 141 bis 144 können die optischen Reize beispielsweise auch gleichzeitig erzeugen. Die optischen Reize können kontinuierlich über einen längeren Zeitraum hinweg appliziert werden, es können aber auch Pausen während der Applikation eingehalten werden.

Die Applikation von optischen Reizen mit unterschiedlichen Frequenzen führt nicht notwendigerweise zu einem raschen Zurücksetzen der Phase der neuronalen Aktivität in den jeweiligen stimulierten Subpopulationen, jedoch wird durch die Stimulation mit diesen Signalen den jeweils stimulierten Subpopulationen über einen gewissen Zeitraum hinweg eine bestimmte, von der jeweiligen Stimulationsfrequenz abhängige Phase aufgezwungen. Letztlich führt auch dies zu einer Desynchronisation der gesamten Neuronenpopulation.

In Fig. 26 ist als weitere Ausführungsform der Stimulations-einheit eine partiell durchsichtige Lichtbrille 11 schematisch dargestellt. Bei der partiell durchsichtigen Lichtbrille 11 wird kein Glas verwendet, dessen Transmission variiert werden kann. Vielmehr ist nur ein Teil 149 jedes der Brillengläser durchsichtig, während der übrige Teil 150 der Brillengläser undurchsichtig ist. An mindestens einem Ort ist pro Brillenglas eine Lichtquelle angeordnet. Die Lichtquelle kann z.B. eine Leuchtdiode oder ein Glasfaserkabel sein, das z.B. das Licht einer an anderer Stelle befestigten Leuchtdiode oder eines anderen Leuchtmittels zu dieser Stelle am Brillenglas weiterleitet. Die in Fig. 26 gezeigte Lichtbrille 11 verfügt pro Brillenglas über vier Lichtquellen 151, 152, 153 und 154. Die Lichtbrille 11 kann aber auch über jede andere Anzahl von Lichtquellen verfügen, die in einer beliebigen Geometrie angeordnet sein können. Ferner kann auch der durchsichtige Teil 149 anders ausgestaltet sein als in Fig. 26 dargestellt.

Der Patient kann nur durch den durchsichtigen Teil 149 der Brillengläser schauen. Wenn dieser Teil im Vergleich zum gesamten Brillenglas klein ist, wird der Patient gezwungen, seine Augen relativ zur Brille konstant positioniert zu halten. Die Lichtquellen 151 bis 154 reizen nur die Netzhaut des Patienten, während sie einen Betrachter auf der anderen Seite der Brille nicht visuell stimulieren. Die unterschiedlichen Lichtquellen 151 bis 154 reizen beispielsweise bestimmte

Teilgebiete der Retina des Patienten. Der Zwischenraum zwischen Brillenrand und Gesicht kann lichtdicht abgeschlossen sein (nicht dargestellt).

5 In Fig. 27 ist als weitere Ausführungsform der Stimulations-
einheit eine undurchsichtige Lichtbrille 11 schematisch dar-
gestellt. Bei der undurchsichtigen Lichtbrille 11 ist das
Brillenglas 155 vollständig undurchsichtig. An mindestens ei-
nem Ort jedes der Brillengläser 155 ist eine Lichtquelle an-
10 gebracht. Die Lichtquellen können genauso wie bei der partiell durchsichtigen Lichtbrille ausgestaltet sein, also z.B. als Leuchtdioden oder Glasfaserkabel. Bei dem in Fig. 27 ge-
zeigten Beispiel weist jedes der Brillengläser neun Licht-
quellen auf. Vier dieser Lichtquellen sind mit den Bezugszei-
15 chen 151 bis 154 versehen. Die Lichtbrille 11 kann aber auch jede andere Anzahl von Lichtquellen aufweisen, die in einer beliebigen Art angeordnet sein können.

Der Patient kann nicht durch die Brillengläser schauen, son-
20 dern er wird ausschließlich durch die Lichtquellen visuell gereizt. Die Lichtquellen reizen - wie bei der partiell durchlässigen Lichtbrille - nur die Netzhaut des Patienten. Die unterschiedlichen Lichtquellen reizen bestimmte Teilgebiete der Retina des Patienten. Der Zwischenraum zwischen
25 Brillenrand und Gesicht kann lichtdicht abgeschlossen sein (nicht dargestellt).

Die undurchsichtige Lichtbrille 11 kann ein Fixation-Target enthalten, welches der Patient angenehm (z.B. ohne Blendungs-
30 effekte) fixieren kann. Durch die Instruktion, während der Therapie das Fixation-Target zu fixieren, wird verhindert, dass der Patient mit Augenfolgebewegungen den unterschiedlichen, aufleuchtenden Lichtquellen folgt. In letzterem Falle würde vor allem der zentrale Teil der Retina, die Fovea, ge-
35 reizt, während mit einem Fixation-Target die unterschiedlichen Teile der Retina gereizt werden können.

Ein Stimulationsverfahren, das beispielsweise mit den in den Fig. 26 und 27 gezeigten Lichtbrillen 11 durchgeführt werden kann, ist in Fig. 28 schematisch dargestellt. In Fig. 28 sind untereinander die von den Lichtquellen 151 bis 154 der Lichtbrille 11 applizierten optischen ersten Reize 156 gegen die
5 Zeit t aufgetragen.

Das in Fig. 28 dargestellte Verfahren entspricht im Wesentlichen dem in Fig. 22 gezeigten Verfahren für die Transmissionsbrille. Bei dem in Fig. 28 dargestellten Verfahren appliziert jede der Lichtquellen 151 bis 154 periodisch den Reiz 156. Die Frequenz $f_{\text{stim}} = 1/T_{\text{stim}}$, mit welcher die Reize 156 pro Lichtquelle 151 bis 154 wiederholt werden, kann im Bereich von 1 bis 30 Hz und insbesondere im Bereich von 5 bis
10 20 Hz liegen, kann aber auch kleinere oder größere Werte annehmen.

Zur einfacheren Darstellung ist in Fig. 28 das Stimulationsverfahren nur für vier Lichtquellen 151 bis 154 dargestellt. Dieses Verfahren kann jedoch in entsprechender Weise auf eine beliebige Anzahl von Lichtquellen erweitert werden.
20

Bei der Erzeugung der Reize 156 mittels Lichtquellen wird typischerweise die betreffende Lichtquelle zum Zeitpunkt t_1 eingeschaltet und zum Zeitpunkt t_2 ausgeschaltet. Die maximale Amplitude (Helligkeit) der einzelnen Lichtreize liegt beispielsweise in einem Bereich von 1 bis 20 cd/m^2 . Während der Stimulation, d.h. während der Zeitspanne zwischen t_1 und t_2 , können auch kleinere Helligkeitswerte verwendet werden.
25

Alle im Zusammenhang mit den Fig. 22 bis 25 beschriebenen Ausgestaltungen können in entsprechender Weise auch auf die Stimulation mittels der in den Fig. 26 und 27 dargestellten Lichtbrillen 11 übertragen werden.
30

35 Stimulationseinheiten zur Erzeugung akustischer erster Reize:

Im Folgenden werden Ausgestaltungen der Stimulationseinheit 11 zur Erzeugung akustischer erster Reize 21 beschrieben.

Derartige Stimulationseinheiten lassen sich auch der deutschen Patentanmeldung Nr. 10 2008 015 259.5 mit dem Titel

5 "Vorrichtung und Verfahren zur auditorischen Stimulation"

entnehmen, die am 20. März 2008 beim Deutschen Patent- und Markenamt hinterlegt worden ist. Der gesamte Offenbarungsge-

halt der deutschen Patentanmeldung Nr. 10 2008 015 259.5 wird hiermit in die Offenbarung der vorliegenden Anmeldung aufge-

10 nommen.

Fig. 29 zeigt schematisch eine Ausgestaltung der Stimulationseinheit 11 zur Erzeugung akustischer erster Reize 21. Die Stimulationseinheit 11 wird von der Steuereinheit 10 mit

15 Steuersignalen 23 angesteuert. In Fig. 29 sind ferner ein Ohr 212 eines Patienten sowie der auditorische Cortex 213 im Gehirn des Patienten schematisch dargestellt.

Das Frequenzspektrum der akustischen ersten Reize 21 kann

20 ganz oder teilweise im für den Menschen hörbaren Bereich liegen. Die akustischen ersten Reize 21 werden von dem Patienten über ein oder beide Ohren 212 aufgenommen und über den oder

die Hörnerven 216 an Neuronenpopulationen im Gehirn weitergeleitet. Die akustischen ersten Reize 21 sind derart ausges-

25 taltet, dass sie Neuronenpopulationen im auditorischen Cortex 213 stimulieren. Im Frequenzspektrum der akustischen ersten

Reize 21 sind zumindest eine erste Frequenz f_1 und eine zweite Frequenz f_2 vorhanden. Die akustischen ersten Reize 21

können ferner noch weitere Frequenzen oder Frequenzgemische

30 enthalten, in dem in Fig. 30 gezeigten Ausführungsbeispiel sind dies eine dritte Frequenz f_3 und eine vierte Frequenz

f_4 .

Die von der Stimulationseinheit 11 erzeugten akustischen ersten Reize 21 werden im Innenohr in Nervenimpulse umgesetzt

35 und über den Hörnerv 216 zu dem auditorischen Cortex 213 weitergeleitet. Durch die tonotope Anordnung des auditorischen

Cortex 213 wird bei der akustischen Stimulation des Innenohres mit einer bestimmten Frequenz ein bestimmter Teil des auditorischen Cortex 213 aktiviert. Die tonotope Anordnung des auditorischen Cortex ist z.B. in den folgenden Artikeln beschrieben: "Tonotopic organization of the human auditory cortex as detected by BOLD-fMRI" von D. Bilecen, K. Scheffler, N. Schmid, K. Tschopp und J. Seelig (erschienen in Hearing Research 126, 1998, Seiten 19 bis 27), "Representation of lateralization and tonotopy in primary versus secondary human auditory cortex" von D. R. M. Langers, W. H. Backes und P. van Dijk (erschienen in NeuroImage 34, 2007, Seiten 264 bis 273) und "Reorganization of auditory cortex in tinnitus" von W. Mühlnickel, T. Elbert, E. Taub und H. Flor (erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 1998, Seiten 10340 bis 10343).

In dem Beispiel gemäß Fig. 29 sind die akustischen ersten Reize 21 so ausgestaltet, dass mit ihnen eine Neuronenpopulation des auditorischen Cortex 213 mit einer krankhaft synchronen und oszillatorischen Aktivität stimuliert wird. Diese Neuronenpopulation lässt sich vor Beginn der Stimulation zumindest gedanklich in verschiedene Subpopulationen untergliedern, u.a. in die in Fig. 29 gezeigten Subpopulationen 217, 218, 219 und 220. Vor Beginn der Stimulation feuern die Neuronen aller Subpopulationen 217 bis 220 weitgehend synchron und im Mittel mit der gleichen pathologischen Frequenz. Aufgrund der tonotopen Organisation des auditorischen Cortex 213 werden mittels der ersten Frequenz f_1 die erste Subpopulation 217, mittels der zweiten Frequenz f_2 die zweite Subpopulation 218, mittels der dritten Frequenz f_3 die dritte Subpopulation 219 und mittels der vierten Frequenz f_4 die vierte Subpopulation 220 stimuliert. Die Stimulation mit den akustischen ersten Reizen 21 bewirkt in den jeweiligen Subpopulationen 217 bis 220 ein Zurücksetzen, einen sogenannten Reset, der Phase der neuronalen Aktivität der stimulierten Neuronen. Durch das Zurücksetzen wird die Phase der stimulierten Neuronen unabhängig von dem aktuellen Phasenwert auf einen bestimmten Phasenwert, z.B. 0° , gesetzt. Somit wird die Phase der neurona-

len Aktivität der krankhaften Subpopulationen 217 bis 220 mittels einer gezielten Stimulation kontrolliert.

Aufgrund der tonotopen Anordnung des auditorischen Cortex 213 sowie der Mehrzahl von Frequenzen f_1 bis f_4 , die in den akustischen ersten Reizen 21 enthalten sind, ist es möglich, die krankhafte Neuronenpopulation an den unterschiedlichen Stellen 217 bis 220 gezielt zu stimulieren. Dies ermöglicht es, die Phase der neuronalen Aktivität der krankhaften Neuronenpopulation an den unterschiedlichen Stimulationsstellen 217 bis 220 zu unterschiedlichen Zeitpunkten zurückzusetzen, indem die Frequenzen f_1 bis f_4 zu unterschiedlichen Zeitpunkten appliziert werden. Im Ergebnis wird dadurch die krankhafte Neuronenpopulation, deren Neuronen zuvor synchron und mit gleicher Frequenz und Phase aktiv waren, in die Subpopulationen 217 bis 220 aufgespalten. Innerhalb jeder der Subpopulationen 217 bis 220 sind die Neuronen weiterhin synchron und feuern auch weiterhin im Mittel mit derselben pathologischen Frequenz, aber jede der Subpopulationen 217 bis 220 weist bezüglich ihrer neuronalen Aktivität die Phase auf, die ihr durch den Stimulationsreiz mit der zugehörigen Frequenz f_1 bis f_4 aufgezwungen wurde.

Bedingt durch die krankhafte Interaktion zwischen den Neuronen ist der durch die Stimulation erzeugte Zustand mit mindestens zwei Subpopulationen instabil, und die gesamte Neuronenpopulation nähert sich schnell einem Zustand kompletter Desynchronisation, in welchem die Neuronen unkorreliert feuern. Der gewünschte Zustand, d.h. die komplette Desynchronisation, ist somit nach der Applikation der akustischen ersten Reize 21 nicht sofort vorhanden, sondern stellt sich meist innerhalb weniger Perioden oder gar in weniger als einer Periode der pathologischen Aktivität ein.

Um den auditorischen Cortex 213 an unterschiedlichen Stellen, z.B. den in Fig. 29 gezeigten Stellen bzw. Subpopulationen 217 bis 220, fokal zu stimulieren, müssen reine Töne der zu-

gehörigen Frequenzen f_1 , f_2 , f_3 und f_4 (mit geeigneter Einhüllender zur Vermeidung von Klickgeräuschen) verabreicht werden. Infolge der tonotopen Anordnung des auditorischen Cortex 213 werden unterschiedliche Teile des Gehirns durch die

5 gleichzeitige Verabreichung der zugehörigen unterschiedlichen reinen Töne f_1 bis f_4 , d.h. durch die Superposition verschiedener Sinusschwingungen stimuliert. Sollen die vier unterschiedlichen Orte 217 bis 220 z.B. zu unterschiedlichen Zeiten gereizt werden, werden die vier verschiedenen Frequenzen

10 f_1 bis f_4 zu den jeweiligen Zeiten appliziert. Beispielhaft ist dies in Fig. 30 gezeigt. Hier werden Sinusschwingungen mit den Frequenzen $f_1 = 1000$ Hz, $f_2 = 800$ Hz, $f_3 = 600$ Hz und $f_4 = 400$ Hz sukzessive und pulsformig appliziert, was zu einer sukzessiven fokalen Reizung an den vier verschiedenen Orten

15 217 bis 220 des auditorischen Cortex 213 führt. Die Stärke der durch die jeweilige Sinusschwingung erzeugten Reizung des jeweiligen Areals im auditorischen Cortex 213 entspricht der Amplitude der jeweiligen Sinusschwingung.

20 Die Generierung der in Fig. 30 gezeigten pulsformigen Sinusschwingungen ist in Fig. 31 beispielhaft dargestellt. Dort wird eine Sinusschwingung 221 mit einer Rechteckfunktion 222, die beispielsweise die Werte 0 oder 1 annehmen kann, multipliziert. Zu den Zeitpunkten, zu denen die Rechteckfunktion

25 222 den Wert 0 hat, ist der zugehörige Reiz abgeschaltet und während der Zeit, in der die Rechteckfunktion 222 gleich 1 ist, ist der Reiz angeschaltet.

Anstelle der Rechteckfunktion 222 kann die Sinusschwingung

30 221 mit einer beliebigen anderen Funktion multipliziert werden. Im Ergebnis entspricht diese Multiplikation einer Amplitudenmodulation der Sinusschwingung 221. Um Klickgeräusche aufgrund eines scharfen Beginns und Endes der Töne zu vermeiden, kann statt der Rechteckfunktion 222 ein glatterer Verlauf gewählt werden, z.B. durch Multiplikation der Sinus-

35 schwingung 221 mit einer Sinus-Halbschwingung von geeigneter Dauer, z.B. der Dauer eines Reizes.

Anstelle der vorstehend beschriebenen Sinusschwingungen können auch oszillierende Signale mit einer anderen Signalform, wie z.B. Rechtecksignale, die mit der entsprechenden Grundfrequenz oszillieren, zur Generierung der akustischen ersten Reize 21 herangezogen werden.

Sofern statt einer fokalen Reizung eine weniger fokale Reizung durchgeführt werden soll, die größere Teile des auditorischen Cortex 213 aktiviert, so werden Frequenzgemische anstelle von einzelnen Frequenzen, beispielsweise pulsförmig appliziert. Mittels eines Frequenzgemisches in den Grenzen zwischen einer unteren Frequenz f^{unten} und einer höheren Frequenz f^{oben} werden all die Teile des auditorischen Cortex 213 gereizt, die durch die Frequenzen zwischen f^{unten} und f^{oben} aufgrund der tonotopen Anordnung stimuliert werden. Sollen z.B. vier unterschiedliche größere Bereiche des auditorischen Cortex 213 zu unterschiedlichen Zeiten stimuliert werden, so werden die vier zugehörigen Frequenzgemische mit den Grenzen f_j^{unten} und f_j^{oben} ($j = 1, 2, 3, 4$) zu den gewünschten Zeiten appliziert.

Die Stimulationseinheit 11 kann beispielsweise in einem sogenannten "open loop"-Modus betrieben werden, bei welchem die Steuereinheit 10 die Stimulationseinheit 11 derart ansteuert, dass diese vorgegebene akustische erste Reize 21 während einer bestimmten Stimulationszeit (z.B. während mehrerer Stunden) erzeugt. Des Weiteren kann die Stimulationseinheit 11 zusammen mit der Steuereinheit 10 und der Messeinheit 15 auch zu einem in Fig. 32 schematisch dargestellten "closed loop"-System weitergebildet werden.

Hinsichtlich des Zusammenwirkens der Steuereinheit 10 mit der Messeinheit 15 sind verschiedene Ausgestaltungen denkbar.

Beispielsweise können von der Steuereinheit 10 anhand der Ausprägung der krankhaften Merkmale Parameter der akustischen

ersten Reize 21, wie beispielsweise die Amplituden der jeweiligen Sinusschwingungen oder die Pausen zwischen Stimulationssequenzen, eingestellt werden.

5 Des Weiteren kann vorgesehen sein, dass die von der Messeinheit 15 aufgenommenen Messsignale direkt oder gegebenenfalls nach einem oder mehreren Verarbeitungsschritten in akustische erste Reize 21 umgesetzt werden und von der Stimulationseinheit 11 appliziert werden. Beispielsweise können die Messsignale
10 verstärkt und gegebenenfalls nach mathematischer Verrechnung (z.B. nach Mischung der Messsignale) mit einer Zeitverzögerung und linearen und/oder nichtlinearen Verrechnungsschritten als Steuersignale 23 in den Steuereingang der Stimulationseinheit 11 eingespeist werden. Der Verrechnungsmodus
15 wird hierbei so gewählt, dass der krankhaften neuronalen Aktivität entgegengewirkt wird und die akustischen ersten Reize 21 mit abnehmender krankhafter neuronaler Aktivität ebenfalls verschwinden oder zumindest deutlich in ihrer Stärke reduziert werden.

20

In Fig. 33 ist schematisch eine Ausgestaltung der Stimulationseinheit 11 gezeigt, die einen Schallgenerator (Lautsprecher) verwendet, der in einen Ohrstöpsel 230 eingefasst ist. Der Ohrstöpsel 230 wird in den äußeren Gehörgang eines Ohrs
25 212 des Patienten eingefügt und mit oder ohne Bügel bzw. einer anderen geeigneten mechanischen Hilfe am Ohr 212 befestigt. Die Steuereinheit 10, welche den Schallgenerator ansteuert, sowie eine Batterie oder ein Akku zur Stromversorgung der elektrischen Bauelemente können in einer oder mehreren separaten Einheiten 231 untergebracht sein. Die Einheit
30 231 kann mittels einer mechanischen Halterung, z.B. einem Bügel, mit dem Ohrstöpsel 230 verbunden sein. Ein Verbindungskabel 232 verbindet den Ohrstöpsel 230 mit der Steuereinheit 10 bzw. der Batterie.

35

Alternativ kann statt des Ohrstöpsels 230 auch ein Kopfhörer verwendet werden, der die Steuereinheit 10 und die Batterie

enthält. Die in Fig. 33 gezeigte Vorrichtung kann vom Patienten mittels einer Bedieneinheit (z.B. Anschaltknopf und/oder Drehregler) angeschaltet werden, die entweder an der Einheit 231 oder direkt am Ohrstöpsel 230 angebracht ist. Mit dem
5 Drehregler kann z.B. die maximale Stimulationsstärke eingestellt werden. Zusätzlich zu den vorstehend genannten Komponenten kann ein Steuermedium 233 vorgesehen sein, welches beispielsweise telemetrisch (z.B. über Funk) oder über ein Verbindungskabel mit der Steuereinheit 10 verbunden ist. Im
10 Falle einer Verbindung über ein Kabel können Steckverbindungen zur Konnektierung bzw. Dekonnektierung verwendet werden.

Ferner kann auch ein weiteres, z.B. vom Arzt zu bedienendes Steuermedium (nicht dargestellt) bereitgestellt werden, welches telemetrisch oder über ein Verbindungskabel mit der
15 Steuereinheit 10 verbunden ist. Im Falle einer Verbindung über ein Kabel können Steckverbindungen zur Konnektierung bzw. Dekonnektierung verwendet werden.

20 Anhand der oben bereits erwähnten vier Frequenzen f_1 bis f_4 soll nachfolgend beispielhaft erläutert werden, wie durch zeitversetztes Zurücksetzen der Phasen der neuronalen Aktivität von Subpopulationen einer krankhaft synchronen und oszillatorischen Neuronenpopulation eine Desynchronisation der gesamten Neuronenpopulation erzielt werden kann. Die vier Frequenzen f_1 bis f_4 sind lediglich beispielhaft zu verstehen, d.h. es kann eine beliebige andere Zahl von Frequenzen oder Frequenzgemischen zu Stimulationszwecken eingesetzt werden. Die Frequenzen f_1 bis f_4 sind so ausgewählt worden, dass mit
30 ihnen jeweils bestimmte Bereiche 217 bis 220 des auditorischen Cortex 213 stimuliert werden. Dies ermöglicht die oben beschriebene Aufspaltung einer krankhaften Neuronenpopulation in Subpopulationen 217 bis 220. Damit die Subpopulationen 217 bis 220 nach der Stimulation unterschiedliche Phasen aufweisen, können die Frequenzen f_1 bis f_4 beispielsweise zeitversetzt appliziert werden.
35

Ein für die oben beschriebenen Zwecke geeignetes Stimulationsverfahren ist in Fig. 34 schematisch dargestellt. In Fig. 34 sind in den oberen vier Zeilen untereinander vier Sinusschwingungen mit den Frequenzen f_1 , f_2 , f_3 bzw. f_4 gegen die Zeit t aufgetragen. Aus den dargestellten Sinusschwingungen werden die akustischen ersten Reize 21 gebildet. Zur Erzeugung von pulsförmigen Sinusschwingungen sind die vier Sinusschwingungen mit Rechteckfunktionen multipliziert worden. Wie oben bereits erläutert wurde, können statt der Rechteckfunktionen auch glattere Funktionen, wie z.B. Sinus-Halbschwingungen, verwendet werden, um Klickgeräusche zu vermeiden. Jeder Sinusschwingungspuls wiederholt sich periodisch mit einer Frequenz f_{stim} . Die Frequenz $f_{stim} = 1/T_{stim}$ kann im Bereich von 1 bis 30 Hz und insbesondere im Bereich von 5 bis 20 Hz liegen, kann aber auch kleinere oder größere Werte annehmen. Derartige Sequenzen von pulsförmigen Sinusschwingungen sind, wenn sie als akustische erste Reize 21 appliziert werden, geeignet, die neuronale Phase der jeweils stimulierten krankhaften Neuronen-Subpopulation 217, 218, 219 bzw. 220 zurückzusetzen. Der Phasenreset ergibt sich dabei nicht notwendigerweise bereits nach einem oder wenigen Pulsen, sondern es können eine gewisse Anzahl der in Fig. 34 gezeigten Sinusschwingungspulse erforderlich sein, um die neuronale Phase der jeweiligen Subpopulation 217, 218, 219 bzw. 220 zurückzusetzen.

Die Frequenz f_{stim} kann beispielsweise im Bereich der mittleren Frequenz der krankhaft rhythmischen Aktivität des Zielnetzwerks liegen. Bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen liegt die mittlere Frequenz typischerweise im Bereich von 1 bis 30 Hz, kann aber auch außerhalb dieses Bereichs liegen. Beim Tinnitus findet sich z.B. im Frequenzbereich von 1,5 bis 4 Hz übermäßig synchrone neuronale Aktivität. Hierbei ist zu beachten, dass die Frequenz, mit welcher die krankhaften Neuronen synchron feuern, üblicherweise nicht konstant ist, sondern durchaus Variationen aufweisen kann und

darüber hinaus bei jedem Patienten individuelle Abweichungen zeigt.

- Zur Ermittlung der Frequenz f_{stim} kann beispielsweise die
5 mittlere Peakfrequenz der krankhaften rhythmischen Aktivität
des Patienten bestimmt werden. Diese Peakfrequenz kann dann
als Stimulationsfrequenz f_{stim} verwendet werden oder auch va-
riiert werden, beispielsweise in einem Bereich von $f_{\text{stim}} - 3$
Hz bis $f_{\text{stim}} + 3$ Hz. Alternativ kann aber auch ohne vorherige
10 Messung eine Frequenz f_{stim} im Bereich von 1 bis 30 Hz gewählt
werden und diese beispielsweise während der Stimulation vari-
iert werden, bis die Frequenz f_{stim} gefunden wird, mit der
sich die besten Stimulationserfolge erzielen lassen. Als wei-
tere Alternative kann für die Stimulationsfrequenz f_{stim} ein
15 für die jeweilige Krankheit bekannter Literaturwert herange-
zogen werden. Eventuell kann dieser Wert noch variiert wer-
den, bis beispielsweise optimale Stimulationsergebnisse er-
zielt werden.
- 20 Die Dauer eines Sinusschwingungspulses, d.h. die Zeitspanne,
in dem in der vorliegenden Ausgestaltung die Rechteckfunktion
den Wert 1 annimmt, kann beispielsweise $T_{\text{stim}}/2$ betragen. In
diesem Fall sind die Zeitspanne, während der die jeweilige
Frequenz zur Stimulation beiträgt, und die nachfolgende Sti-
25 mulationspause gleich lang. Es ist aber auch möglich andere
Stimulationsdauern zu wählen, beispielsweise im Bereich von
 $T_{\text{stim}}/2 - T_{\text{stim}}/10$ bis $T_{\text{stim}}/2 + T_{\text{stim}}/10$. Die Stimulationsdauern
können beispielsweise experimentell bestimmt werden.
- 30 Gemäß der in Fig. 34 gezeigten Ausgestaltung erfolgt die Ver-
abreichung der einzelnen Frequenzen f_1 bis f_4 mit einer zeit-
lichen Verzögerung zwischen den einzelnen Frequenzen f_1 bis
 f_4 . Beispielsweise kann der Beginn zeitlich aufeinander fol-
gender und unterschiedliche Frequenzen aufweisender Pulse um
35 eine Zeit τ verschoben sein.

Im Fall von N Frequenzen, die zur Stimulation eingesetzt werden, kann die zeitliche Verzögerung τ zwischen jeweils zwei aufeinander folgenden Pulsen beispielsweise im Bereich eines N -tels der Periode $T_{\text{stim}} = 1/f_{\text{stim}}$ liegen. In dem in Fig. 34

5 gezeigten Ausführungsbeispiel ($N = 4$) beträgt die zeitliche Verzögerung τ dementsprechend $T_{\text{stim}}/4$. Von der Vorgabe, dass die zeitliche Verzögerung τ zwischen jeweils zwei aufeinander folgenden Sinusschwingungspulsen T_{stim}/N beträgt, kann bis zu einem gewissen Grad abgewichen werden. Beispielsweise kann

10 von dem Wert T_{stim}/N für die zeitliche Verzögerung τ um bis zu $\pm 3\%$, $\pm 5\%$, $\pm 10\%$, $\pm 20\%$ oder $\pm 30\%$ abgewichen werden. Bei derartigen Abweichung wurden noch Stimulationserfolge erzielt, d.h. es konnte noch ein desynchronisierender Effekt beobachtet werden.

15 Aus den periodischen Sinusschwingungspulsen mit den Frequenzen f_1 bis f_4 wird durch Superposition der akustische erste Reiz 21 gebildet. Die einzelnen Sinusschwingungspulse können dabei beispielsweise linear oder nicht-linear miteinander

20 kombiniert werden. Dies bedeutet, dass die Sinusschwingungen der einzelnen Frequenzen f_1 bis f_4 nicht notwendigerweise mit den gleichen Amplituden zu dem akustischen ersten Reiz 21 kombiniert werden müssen. In der untersten Zeile von Fig. 34 ist beispielhaft das Frequenzspektrum des akustischen ersten

25 Reizes 21 zu vier verschiedenen Zeitpunkten t_1 , t_2 , t_3 und t_4 dargestellt. Die dort gezeigten Frequenzspektren, insbesondere die Höhe und Form der Frequenzpeaks, sind lediglich beispielhaft zu verstehen und können auch völlig unterschiedliche Formen aufweisen. Im Einzelnen lassen sich den dargestellten Frequenzspektren die folgenden Aussagen entnehmen:

30 Zum Zeitpunkt t_1 tritt lediglich die Frequenz f_1 in dem akustischen ersten Reiz 21 auf. Zum Zeitpunkt t_2 sind dies die Frequenzen f_3 sowie f_4 , zum Zeitpunkt t_3 die Frequenzen f_2 bis f_4 und zum Zeitpunkt t_4 die Frequenzen f_2 sowie f_3 .

35 Gemäß einer alternativen Ausgestaltung werden statt der Frequenzen f_1 bis f_4 vier Frequenzgemische mit den Grenzen f_j^{unten}

und f_j^{oben} ($j = 1, 2, 3, 4$) verwendet. In einem Frequenzgemisch j kann eine beliebige Anzahl von Frequenzen im Bereich von f_j^{unten} bis f_j^{oben} vorliegen.

- 5 Gemäß einer weiteren alternativen Ausgestaltung werden anstelle der Rechteckfunktionen andere Funktionen zur Amplitudenmodulation der Sinusschwingungen eingesetzt werden, z.B. Sinushalbwellen, deren Frequenz kleiner als f_1 bis f_4 ist. Ferner ist es beispielsweise denkbar, dass dreieckförmige
- 10 Pulse als Modulationsfunktionen eingesetzt werden. Ein solcher Puls kann einen sprunghaften Onset (von 0 auf 1) aufweisen und danach einen Abfall auf 0, wobei der Abfall beispielsweise durch eine lineare oder exponentielle Funktion gegeben sein kann. Durch die Modulationsfunktion wird letztlich
- 15 die Form der Einhüllenden der einzelnen Pulse bestimmt.

In Fig. 35 ist die bereits in Fig. 34 gezeigte Stimulation über einen längeren Zeitraum hinweg dargestellt. Die einzelnen Sinusschwingungen mit den Frequenzen $f_1 = 1000$ Hz, $f_2 =$

20 800 Hz, $f_3 = 600$ Hz und $f_4 = 400$ Hz sind in Fig. 35 nicht gezeigt, sondern nur die jeweiligen rechteckförmigen Einhüllenden. Ferner ist in Fig. 35 ein beispielsweise von der Messeinheit 15 aufgenommenes Messsignal 26 dargestellt, das die neuronale Aktivität im auditorischen Cortex vor und während

25 der Stimulation wiedergibt. Die Periode T_{stim} beträgt vorliegend $1/(3,5 \text{ Hz}) = 0,29 \text{ s}$.

Die Stimulation wird zum Zeitpunkt t_{start} gestartet. Dem Messsignal 26, das in dem vorliegenden Beispiel bandpassgefiltert

30 worden ist, ist zu entnehmen, dass die Neuronen im auditorischen Cortex vor Beginn der Stimulation eine synchrone und oszillatorische Aktivität aufweisen. Kurz nach Beginn der Stimulation wird die krankhaft synchrone neuronale Aktivität im Zielgebiet bereits unterdrückt.

35

Von dem in den Fig. 34 und 35 gezeigten streng periodischen Stimulationsmuster kann auf unterschiedliche Art und Weise

abgewichen werden. Beispielsweise braucht die zeitliche Verzögerung τ zwischen zwei aufeinander folgenden Sinusschwingungspulsen nicht notwendigerweise stets gleich groß zu sein. Es kann vorgesehen sein, dass die zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen Sinusschwingungspulsen unterschiedlich gewählt werden. Ferner können die Verzögerungszeiten auch während der Behandlung eines Patienten variiert werden. Auch können die Verzögerungszeiten hinsichtlich der physiologischen Signallaufzeiten adjustiert werden.

Des Weiteren können während der Applikation der akustischen ersten Reize 2l Pausen vorgesehen werden, während denen keine Stimulation erfolgt. Die Pausen können beliebig lang gewählt werden und insbesondere ein ganzzahliges Vielfaches der Periode T_{stim} betragen. Die Pausen können nach einer beliebigen Anzahl von Stimulationen eingehalten werden. Z.B. kann eine Stimulation während N aufeinander folgender Perioden der Länge T_{stim} durchgeführt werden und anschließend eine Stimulationspause während M Perioden der Länge T_{stim} eingehalten werden, wobei N und M kleine ganze Zahlen sind, z.B. im Bereich von 1 bis 15. Dieses Schema kann entweder periodisch fortgesetzt werden oder stochastisch und/oder deterministisch, z.B. chaotisch, modifiziert werden.

In Fig. 36 ist eine derartige Stimulation gezeigt. Hier gelten $N = 2$ und $M = 1$. Ansonsten entspricht die Stimulation der in Fig. 35 gezeigten Stimulation.

Eine weitere Möglichkeit, von dem in Fig. 34 gezeigten streng periodischen Stimulationsmuster abzuweichen, besteht darin, die zeitlichen Abstände zwischen aufeinander folgenden Pulsen einer Frequenz f_j oder eines Frequenzgemisches mit den Grenzen f_j^{unten} und f_j^{oben} ($j = 1, 2, 3, 4$) stochastisch oder deterministisch oder gemischt stochastisch-deterministisch zu variieren.

Des Weiteren kann pro Periode T_{stim} (oder in anderen Zeitschritten) die Reihenfolge, in welcher die beteiligten Frequenzen f_j oder Frequenzgemische mit den Grenzen f_j^{unten} und f_j^{oben} appliziert werden, variiert werden. Diese Variation
5 kann stochastisch oder deterministisch oder gemischt stochastisch-deterministisch erfolgen.

Ferner kann pro Periode T_{stim} (oder in einem anderen Zeitintervall) nur eine bestimmte Anzahl der Frequenzen f_j oder
10 Frequenzgemische mit den Grenzen f_j^{unten} und f_j^{oben} appliziert werden und die an der Stimulation beteiligten Frequenzen f_j oder Frequenzgemische mit den Grenzen f_j^{unten} und f_j^{oben} können in jedem Zeitintervall variiert werden. Auch diese Variation
15 kann stochastisch oder deterministisch oder gemischt stochastisch-deterministisch erfolgen.

Die vorstehend beschriebenen Stimulationssignale bewirken, dass die Phase der neuronalen Aktivität der krankhaften Neuronenpopulation an den unterschiedlichen Stimulationsstellen
20 zu unterschiedlichen Zeitpunkten zurückgesetzt wird. Dadurch wird die krankhafte Neuronenpopulation, deren Neuronen zuvor synchron und mit gleicher Frequenz und Phase aktiv waren, in mehrere Subpopulationen aufgespalten, was letztlich zu einer Desynchronisation führt.

25 Im Folgenden werden weitere Ausgestaltungen der "closed loop"-Stimulation beschrieben. Wie bereits weiter oben beschrieben wurde, kann das von der Messeinheit 15 aufgenommene Messsignal 26 dazu verwendet werden, ein Steuersignal 23 zu
30 generieren, mit dem die Stimulationseinheit 11 angesteuert wird. Dabei kann das Messsignal 26 entweder direkt oder gegebenenfalls nach einem oder mehreren Verarbeitungsschritten in die akustischen ersten Reize 21 umgesetzt werden und von der Stimulationseinheit 11 appliziert werden. Der Verrechnungsmodus
35 kann hierbei so gewählt werden, dass der krankhaften neuronalen Aktivität entgegengewirkt wird und die akustischen ersten Reize 21 mit abnehmender krankhafter neuronaler Akti-

vität ebenfalls verschwinden oder zumindest deutlich in ihrer Stärke reduziert werden.

Bevor das Messsignal 26 in den Steuereingang der Stimulations-
einheit 11 eingespeist wird, kann das Messsignal 26 linear
oder nicht-linear verarbeitet werden. Beispielsweise kann das
Messsignal 26 gefiltert und/oder verstärkt und/oder mit einer
Zeitverzögerung beaufschlagt werden und/oder mit einem anderen
Messsignal 26 gemischt werden. Ferner kann mit dem Mess-
signal 26 oder dem verarbeiteten Messsignal 26 die Amplitude
einer Sinusschwingung mit einer Frequenz im hörbaren Bereich
moduliert werden und die amplitudenmodulierte Sinusschwingung
kann danach mittels des Schallgenerators als akustischer erster
Reiz 21 oder als Teil davon appliziert werden.

Zur Amplitudenmodulation einer Sinusschwingung oder einer anderen
oszillierenden Schwingung muss nicht notwendigerweise das komplette
Messsignal 26 herangezogen werden. Es kann z.B. vorgesehen sein,
dass dazu nur ein Teil des Messsignals 26 oder des verarbeiteten
Messsignals 26 verwendet wird, beispielsweise der Teil, der oberhalb
oder unterhalb eines bestimmten Schwellwerts liegt. Eine derartige
Amplitudenmodulation ist in Fig. 37 beispielhaft dargestellt. In dem
obersten Graph von Fig. 37 ist das bandpassgefilterte Messsignal 26
gegen die Zeit t aufgetragen, ferner ist der Startzeitpunkt t_{start}
der Stimulation angegeben. In dem mittleren Graph ist das aus dem
Messsignal 26 gewonnene Modulationssignal 250 dargestellt. Zur
Generierung des Modulationssignals 250 ist das Messsignal 26 nicht-
linear verarbeitet worden und alle negativen Werte des Messsignals
26 bzw. des verarbeiteten Messsignals 26 sind auf Null gesetzt
worden. Ferner ist das Modulationssignal 250 gegenüber dem
Messsignal 26 zeitverzögert worden. Anschließend ist das so
gewonnene Halbwellensignal 250 mit einer Sinusschwingung der
Frequenz $f_1 = 1000 \text{ Hz}$ multipliziert worden. Das Modulationssignal
250 stellt die Einhüllende der Sinusschwingung dar, wie im untersten
Graph von Fig. 37 für einen kleinen Zeitausschnitt gezeigt ist. Die

so gewonnene amplitudenmodulierte Sinusschwingung ist anschließend in die Stimulationseinheit 11 rückgekoppelt worden, um von dem Schallgenerator in die akustischen ersten Reize 21 umgesetzt zu werden.

5

Anstelle einer Sinusschwingung mit einer einzigen Frequenz kann das Modulationssignal 250 auch mit einem beliebigen Gemisch von Sinusschwingungen (oder anderen Schwingungen) im hörbaren Frequenzbereich multipliziert werden, je nachdem, an welchen Stellen des auditorischen Cortex die Desynchronisation erfolgen soll.

Am Verlauf des in Fig. 37 dargestellten Messsignals 26 lässt sich ablesen, dass die akustische nicht-lineare zeitverzögerte Halbwellenstimulation zu einer robusten Unterdrückung der krankhaft synchronen neuronalen Aktivität führt. Der Wirkmechanismus dieser Stimulation unterscheidet sich jedoch von der Wirkungsweise des z.B. in Fig. 34 gezeigten Stimulationsverfahrens. Bei der in Fig. 37 dargestellten Stimulation wird nicht die Phase der neuronalen Aktivität in den jeweiligen stimulierten Subpopulationen zurückgesetzt, sondern die Synchronisation in der krankhaft aktiven Neuronenpopulation wird unterdrückt, indem der Sättigungsprozess der Synchronisation beeinflusst wird.

25

Im Folgenden wird anhand eines Beispiels erläutert, wie ein von der Messeinheit 15 gewonnenes Messsignal 26 einer nicht-linearen Prozessierung unterworfen werden kann, bevor es als Ansteuerungssignal der Stimulationseinheit 11 verwendet wird.

30

Ausgangspunkt ist eine Gleichung für das Ansteuerungssignal $S(t)$:

$$S(t) = K \cdot \bar{Z}^2(t) \cdot \bar{Z}^*(t - \tau) \quad (1)$$

35

In Gleichung (1) sind K ein Verstärkungsfaktor, der geeignet gewählt werden kann, und $\bar{Z}(t)$ eine mittlere Zustandsvariable

des Messsignals 26. $\overline{Z}(t)$ ist eine komplexe Variable und kann folgendermaßen dargestellt werden:

$$\overline{Z}(t) = X(t) + iY(t), \quad (2)$$

5

wobei $X(t)$ z.B. dem neurologischen Messsignal 26 entsprechen kann. Da die betrachteten Frequenzen im Bereich von $10 \text{ Hz} = 1/100\text{ms} = 1/T_\alpha$ liegen, kann der Imaginärteil $Y(t)$ durch $X(t - \tau_\alpha)$ angenähert werden, wobei beispielsweise $\tau_\alpha = T_\alpha/4$ gilt.

10 Damit ergibt sich:

$$S(t) = K \cdot [X(t) + iX(t - \tau_\alpha)]^2 \cdot [X(t - \tau) - iX(t - \tau - \tau_\alpha)] \quad (3)$$

15 Gleichung (3) kann folgendermaßen umgeformt werden:

$$\begin{aligned} S(t) = K \cdot [& X(t)^2 \cdot X(t - \tau) + i2X(t) \cdot X(t - \tau_\alpha) \cdot X(t - \tau) - X(t - \tau_\alpha) \cdot X(t - \tau) \\ & - iX(t - \tau - \tau_\alpha) \cdot X(t)^2 + 2X(t) \cdot X(t - \tau_\alpha) \cdot X(t - \tau - \tau_\alpha) \\ & + iX(t - \tau - \tau_\alpha) \cdot X(t - \tau_\alpha)] \end{aligned} \quad (4)$$

20

Als Ansteuerungssignal für die Stimulationseinheit 11 wird der Realteil aus Gleichung (4) verwendet:

$$\begin{aligned} 25 \quad \text{real}[S(t)] = K \cdot [& X(t)^2 \cdot X(t - \tau) - X(t - \tau_\alpha) \cdot X(t - \tau) \\ & + 2X(t) \cdot X(t - \tau_\alpha) \cdot X(t - \tau - \tau_\alpha)] \end{aligned} \quad (5)$$

Mit dem rückgekoppelten und eventuell weiterverarbeiteten Messsignal 26 kann der auditorische Cortex ferner gezielt an
30 verschiedenen Stellen stimuliert werden. Im Falle von den oben beschriebenen vier verschiedenen Frequenzen f_1 bis f_4 wird das eventuell weiterverarbeitete Messsignal 26 mit einer entsprechenden Zeitverzögerung beaufschlagt und mit den Frequenzen f_1 bis f_4 multipliziert. Sofern die Stimulation weniger
35 fokal sein soll, sondern ausgedehnter erfolgen soll, werden statt der reinen Sinusschwingungen der Frequenzen f_1 bis

f_4 vier verschiedene Frequenzgemische mit den Grenzen f_j^{unten} und f_j^{oben} ($j = 1, 2, 3, 4$) verwendet.

In Fig. 38 ist eine derartige Stimulation beispielhaft dargestellt. Aus dem bandpassgefilterten Messsignal 26 sind hier durch lineare Verarbeitungsschritte die Modulationssignale 251, 252, 253 und 254 gewonnen worden, mit denen Amplitudenmodulationen der Frequenzen f_1 bis f_4 durchgeführt worden sind. Durch Superposition der modulierten Sinusschwingungen ist das Steuersignal 23 erzeugt worden, welches von dem Schallgenerator 11 in die akustischen ersten Reize 21 umgesetzt worden ist.

Im Folgenden wird anhand der Fig. 39A und 39B beispielhaft erläutert, wie aus dem Messsignal 26 die Modulationssignale 251 bis 254 gewonnen werden können. Dazu wird zunächst eine Verzögerungszeit τ festgelegt, die in dem vorliegenden Beispiel zu $\tau = T_{\text{stim}}/2$ gesetzt worden ist (andere Werte wie z.B. $\tau = T_{\text{stim}}$ oder $\tau = 3T_{\text{stim}}/2$ sind ebenfalls möglich). Die Frequenz $f_{\text{stim}} = 1/T_{\text{stim}}$ kann beispielsweise im Bereich der mittleren Frequenz des Messsignals 26 liegen, z.B. im Bereich von 1 bis 30 Hz, insbesondere im Bereich von 5 bis 20 Hz. Anhand der Verzögerungszeit τ können für jedes der Modulationssignale 251 bis 254 bestimmte Verzögerungszeiten τ_1 , τ_2 , τ_3 und τ_4 errechnet werden, beispielsweise anhand folgender Gleichung:

$$\tau_j = \tau \cdot \frac{11 - 2 \cdot (j - 1)}{8} \quad \text{mit } j = 1, 2, 3, 4 \quad (6)$$

Die Modulationssignale 251 bis 254 können beispielsweise aus dem Messsignal 26 gewonnen werden, indem das Messsignal 26 jeweils um die Verzögerungszeiten τ_1 , τ_2 , τ_3 bzw. τ_4 verzögert wird:

$$S_j(t) = K \cdot Z(t - \tau_j) \quad (7)$$

In Gleichung (7) stehen $S_1(t)$, $S_2(t)$, $S_3(t)$ und $S_4(t)$ für die Modulationssignale 251 bis 254 und $Z(t)$ für das Messsignal

26. K ist ein Verstärkungsfaktor, der geeignet gewählt werden kann. Ferner können alle negativen Werte (oder alle Werte ober- oder unterhalb eines bestimmten Schwellwerts) der Modulationssignale $S_1(t)$ bis $S_4(t)$ auf Null gesetzt werden.

5

Gemäß einer in den Fig. 39A und 39B dargestellten Ausgestaltung werden die Modulationssignale $S_1(t)$ bis $S_4(t)$ nur aus den Verzögerungszeiten τ_1 und τ_2 errechnet, wobei die Modulationssignale $S_1(t)$ und $S_2(t)$ bzw. $S_3(t)$ und $S_4(t)$ jeweils unterschiedliche Polaritäten aufweisen:

10

$$S_1(t) = K \cdot Z(t - \tau_1) \quad (8)$$

$$S_2(t) = -K \cdot Z(t - \tau_1) \quad (9)$$

15

$$S_3(t) = K \cdot Z(t - \tau_2) \quad (10)$$

$$S_4(t) = -K \cdot Z(t - \tau_2) \quad (11)$$

20

Zur klareren Darstellung sind in den Fig. 39A und 39B die Modulationssignale $S_1(t)$ und $S_3(t)$ um den Wert 0,5 nach oben und die Modulationssignale $S_2(t)$ und $S_4(t)$ um den Wert 0,5 nach unten verschoben worden.

25

Wie in Fig. 39B gezeigt ist, können alle negativen Werte (oder alle Werte ober- oder unterhalb eines bestimmten Schwellwerts) der Modulationssignale $S_1(t)$ bis $S_4(t)$ auf Null gesetzt werden. Die Generierung der in Fig. 38 gezeigten Modulationssignale 251 bis 254 entspricht der in den Fig. 39A und 39B gezeigten Generierung der Modulationssignale $S_1(t)$ bis $S_4(t)$.

30

Stimulationseinheiten zur Erzeugung taktiler, vibratorischer und/oder thermischer erster Reize:

35

Im Folgenden werden Ausgestaltungen der Stimulationseinheit 11 zur Erzeugung taktiler, vibratorischer und/oder thermi-

scher erster Reize 21 beschrieben. Derartige Stimulationseinheiten lassen sich auch der deutschen Patentanmeldung Nr. 10 2010 000 390.5 mit dem Titel "Vorrichtung und Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit Vibrations-, Tast- und/oder Thermoreizen" entnehmen, die am 11. Februar 2010 beim Deutschen Patent- und Markenamt hinterlegt worden ist. Der gesamte Offenbarungsgehalt der deutschen Patentanmeldung Nr. 10 2010 000 390.5 wird hiermit in die Offenbarung der vorliegenden Anmeldung aufgenommen.

Fig. 40 zeigt schematisch eine Ausgestaltung der Stimulationseinheit 11, die eine Mehrzahl von Stimulationselementen beinhaltet. In dem vorliegenden Ausführungsbeispiel weist die Stimulationseinheit 11 vier Stimulationselemente 311, 312, 313, 314 auf, die von der Steuereinheit 10 angesteuert werden. Die in Fig. 40 gezeigte Ausgestaltung ist lediglich beispielhaft zu verstehen. Alternativ zu dieser Ausgestaltung kann die Stimulationseinheit 11 eine beliebige Anzahl N ($N = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, \dots$) von Stimulationselementen enthalten.

Die Stimulationselemente 311 bis 314 sind derart ausgestaltet, dass sie auf die Haut des Patienten aufgesetzt werden können. Je nach Erkrankung bzw. betroffenen Körperpartien werden die Stimulationselemente 311 bis 314 in einer geeigneten Anordnung auf der Haut des Patienten befestigt, beispielsweise am Arm, am Bein, an der Hand und/oder am Fuß des Patienten. Taktile, vibratorische und thermische erste Reize 21 können je nach Krankheitsbild entweder einzeln oder in Kombination auf der Haut verabreicht werden.

Die Mehrzahl von Stimulationselementen 311 bis 314 ermöglicht es, unterschiedliche rezeptive Bereiche der Haut über die einzelnen Stimulationselemente 311 bis 314 zeitlich und räumlich koordiniert zu stimulieren. Die Stimulationselemente 311 bis 314 können so auf der Haut des Patienten angeordnet sein, dass die auf das Hautgewebe applizierten Reize über Nerven-

leitungen an unterschiedliche Zielgebiete, die z.B. im Rückenmark und/oder im Gehirn liegen, weitergeleitet werden. Folglich können verschiedene Zielgebiete im Rückenmark und/oder Hirn während desselben Stimulationszeitraums mit eventuell unterschiedlichen und/oder zeitversetzten Reizen stimuliert werden.

Ein Stimulationsverfahren, das mit der in Fig. 40 gezeigten Stimulationseinheit 11 durchgeführt werden kann, ist in Fig. 41 schematisch dargestellt. In Fig. 41 sind untereinander die über die Stimulationselemente 311 bis 314 applizierten ersten Reize 21 gegen die Zeit t aufgetragen.

Bei dem in Fig. 41 dargestellten Verfahren appliziert jedes der Stimulationselemente 311 bis 314 den ersten Reiz 21 periodisch an den jeweiligen rezeptiven Bereich der Haut, auf dem das Stimulationselement 311 bis 314 angebracht ist. Die Frequenz $f_{\text{stim}} = 1/T_{\text{stim}}$ (T_{stim} = Periodendauer), mit welcher die von jedem der Stimulationselemente 311 bis 314 erzeugten ersten Reize 21 wiederholt werden, kann im Bereich von 1 bis 60 Hz und insbesondere im Bereich von 30 bis 60 Hz oder im Bereich von 1 bis 30 Hz oder im Bereich 1 bis 20 Hz oder im Bereich von 5 bis 20 Hz liegen, kann aber auch kleinere oder größere Werte annehmen. Die Dauer D_{stim} eines einzelnen ersten Reizes 21 kann insbesondere von der Art des Reizes abhängen. Die in Fig. 41 gezeigte Ordinate hängt ebenfalls von der Art der ersten Reize 21 ab. Bei einem Vibrations- oder Tastreiz kann beispielsweise die Auslenkung l eines Stimulationselements gegen die Zeit t aufgetragen werden, bei einem Thermo- reiz kann eine Temperatur T dargestellt werden. Die über die verschiedenen Stimulationselemente 311 bis 314 applizierten ersten Reize 21 können identisch oder aber verschieden sein.

Verschiedene Ausgestaltungen einzelner vibratorischer erster Reize 21 sind in Fig. 42A, 42B, 42C und 42D dargestellt. Dort ist die Auslenkung l eines Stimulationselements gegen die Zeit t aufgetragen. In Fig. 42A wird das Stimulationselement

zur Zeit t_1 aus seiner Ruheposition ausgelenkt und in die Haut des Patienten eingedrückt. Die Lage der Hautoberfläche ist durch eine gestrichelte Linie 321 dargestellt. Nachdem das Stimulationselement in Kontakt mit der Haut getreten ist, wird ein periodischer Vibrationsreiz mit einer Frequenz $f_{\text{vib}} = 1/T_{\text{vib}}$ im Bereich von 30 bis 300 Hz appliziert (T_{vib} = Periodendauer des Vibrationsreizes). Bei einer Frequenz f_{vib} von 300 Hz kann das Stimulationselement eine Kraft von etwa 2 N ausüben. Die Dauer D_{stim} des Vibrationsreizes 21 kann im Bereich von 10 bis 500 ms liegen. Insbesondere liegt die Stimulationsdauer D_{stim} im Bereich von

$$0 < D_{\text{stim}} < \frac{T_{\text{stim}}}{N}, \quad (12)$$

wobei N die Anzahl der Stimulationselemente ist. Z.B. ergibt sich für $T_{\text{stim}} = 1$ Hz und $N = 4$ ein Bereich von 10 bis 250 ms für die Stimulationsdauer D_{stim} . Es können aber auch zeitlich überlappende Stimuli verwendet werden.

Zur Zeit t_2 wird das Stimulationselement wieder in seine Ruheposition verbracht, wo es keinen Kontakt zur Haut hat. Wie in Fig. 42A gezeigt kann der vibratorische erste Reiz 21 ein rechteckförmiger oder sinusförmiger Reiz sein, er kann aber auch andere Formen haben. Die in Fig. 42A gezeigte Auslenkung l_1 zur Eindrückung des Stimulationselements in die Haut kann im Bereich von 0,5 bis 3 mm liegen. Die Auslenkung l_2 des Stimulationselements während der Vibration kann zwischen 0,1 und 0,5 mm betragen.

In Fig. 42B ist eine Variation des in Fig. 42A gezeigten vibratorischen ersten Reizes 21 dargestellt. Bei der in Fig. 42B gezeigten Ausgestaltung steht das Stimulationselement stets in Kontakt mit der Haut des Patienten. Während des Stimulationszeitraums D_{stim} wird ein wie oben beschriebener vibratorischer erster Reiz 21 appliziert.

Eine weitere Variation des vibratorischen ersten Reizes 21 ist in Fig. 42C dargestellt. Im Unterschied zum vibratorischen ersten Reiz 21 aus Fig. 42A wird das Stimulationselement bereits während des Stimulationszeitraums D_{stim} wieder zurückgefahren, so dass die Vibrationen mit zunehmender Zeitdauer weniger in die Haut eindrücken und sich das Stimulationselement schließlich vollständig von der Haut löst. Beispielsweise kann das Zurückfahren des Stimulationselements entlang einer linearen oder nicht-linearen, z.B. exponentiellen, Kurve 322 erfolgen, welcher die Vibrationen f_{vib} des Stimulationselements überlagert sind. In dem in Fig. 42C gezeigten Beispiel reicht die abfallende Flanke eines jeden Pulses bis auf die Kurve 322 herunter. Der sich daran anschließende Puls hat eine fest vorgegebene Höhe l_2 , d.h. die ansteigende Flanke eines jeden Pulses hat die Höhe l_2 .

Eine Variation des vibratorischen ersten Reizes 21 aus Fig. 42C ist in Fig. 42D gezeigt. Dort geht die Kurve 322 nicht bis auf die Nulllinie ($l = 0$) zurück, sondern hat einen fest vorgegebenen Offset ΔL von der Nulllinie.

Eine Ausführungsform eines taktilen ersten Reizes 21 ist in Fig. 43 gezeigt. Das Stimulationselement wird zur Zeit t_1 in die Haut des Patienten eingedrückt, verweilt dort für die Stimulationsdauer D_{stim} und wird zur Zeit t_2 wieder zurückgefahren. Die Stimulationsdauer D_{stim} liegt bei einem taktilen ersten Reiz 21 im Bereich von 10 bis 500 ms. Insbesondere liegt die Stimulationsdauer D_{stim} in dem oben in (12) angegebenen Bereich, es können aber auch zeitlich überlappende Stimuli verwendet werden.

Verschiedene Ausführungsformen einzelner thermischer erster Reize 21 sind in Fig. 44A, 44B und 44C dargestellt. Bei den in Fig. 44A und 44B gezeigten Ausgestaltungen wird ein Stimulationselement auf eine Temperatur T_{temp} erhitzt oder gekühlt. Wie in Fig. 44B gezeigt ist, kann die Temperatur T_{temp} erst kurz vor der Applikation des thermischen ersten Reizes 21 er-

zeugt werden. In diesem Fall hat das Stimulationselement während der Stimulationspausen eine Temperatur T_0 , welche z.B. der Raumtemperatur entspricht. Alternativ kann das Stimulationselement auf einer konstanten Temperatur T_{temp} gehalten werden.

Bei der Ausgestaltung nach Fig. 44A wird das erhitzte oder gekühlte Stimulationselement zur Zeit t_1 auf die Haut des Patienten gebracht und verbleibt dort für die gesamte Stimulationsdauer D_{stim} . Im Unterschied dazu wird bei der Ausgestaltung nach Fig. 44B das Stimulationselement während der Stimulationsdauer D_{stim} periodisch mit einer Frequenz f_{thermo} zur Haut verbracht und wieder entfernt. Die Frequenz $f_{thermo} = 1/T_{thermo}$ kann im Bereich von 1 bis 10 Hz liegen (T_{thermo} = Periodendauer des Thermoreizes).

Der in Fig. 44C gezeigte thermische erste Reiz 21 entspricht im Wesentlichen dem Thermoreiz 21 aus Fig. 44B. Der Unterschied ist, dass der Thermoreiz 21 aus Fig. 44C berührungslos erzeugt wird. Hier wird die Stimulationstemperatur T_{temp} durch elektromagnetische Strahlung, beispielsweise Infrarotlicht, erzeugt. Ferner wird die elektromagnetische Strahlung periodisch mit der Frequenz $f_{thermo} = 1/T_{thermo}$ variiert (z.B. durch An- und Ausschalten eines Infrarotstrahlers).

Bei thermischen ersten Reizen 21 liegt die Stimulationsdauer D_{stim} im Bereich von 10 bis 500 ms. Insbesondere liegt die Stimulationsdauer D_{stim} in dem oben in (12) angegebenen Bereich, es können aber auch zeitlich überlappende Stimuli verwendet werden. Die Temperatur T_{temp} kann von 22 bis 42 °C betragen. Die Temperatur T_0 ist in der Regel die Körpertemperatur des Patienten. Die Frequenz f_{thermo} kann zwischen 1 und 10 Hz liegen, kann aber auch außerhalb dieses Bereichs liegen.

Es ist auch denkbar, dass ein einzelner erster Reiz 21 mehrere Reizarten umfasst. Beispielsweise kann der in Fig. 42A ge-

zeigte vibratorische erste Reiz 21 gleichzeitig ein Thermo-
reiz sein, sofern das den Reiz ausübende Stimulationselement
entsprechend erwärmt oder gekühlt ist. Ferner ist der vibra-
torische erste Reiz 21 aus Fig. 42A gleichzeitig ein Tastreiz
5 (durch das Auftreffen des Stimulationselement auf die Haut
werden Tastrezeptoren aktiviert).

Die von den Stimulationseinheiten 311 bis 314 applizierten
ersten Reize 21 werden von in oder unter der Haut gelegenen
10 Rezeptoren aufgenommen und an das Nervensystem weitergelei-
tet. Zu diesen Rezeptoren zählen beispielsweise Merkel-
Zellen, Ruffini-Körperchen, Meissner-Körperchen und Haarfol-
likelrezeptoren, die insbesondere als Rezeptoren für die tak-
tilen ersten Reize 21 wirken. Die vibratorischen ersten Reize
15 21 zielen vorwiegend auf die Tiefensensibilität ab. Die
vibratorischen ersten Reize 21 können von in der Haut, den
Muskeln, dem Subkutangewebe und/oder den Sehnen des Patienten
gelegenen Rezeptoren aufgenommen werden. Als Rezeptoren für
die vibratorischen ersten Reize 21 seien beispielhaft die Va-
20 ter-Pacini-Körperchen genannt, die Vibrationsempfindungen und
Beschleunigungen vermitteln. Die thermischen ersten Reize 21
werden von den Thermorezeptoren der Haut aufgenommen. Dies
sind Warmrezeptoren (auch Wärmerezeptoren, Warmsensoren oder
Wärmesensoren genannt) und Kältesensoren (auch Kältesensoren,
25 Kaltrezeptoren oder Kälterezeptoren genannt). In der Haut des
Menschen liegen die Kältesensoren mehr oberflächlich, die
Warmrezeptoren etwas tiefer.

Die von den Stimulationselementen 311 bis 314 generierten
30 ersten Reize 21 sind derart ausgestaltet, dass sie, wenn sie
von den entsprechenden Rezeptoren aufgenommen werden und über
die Nervenleitungen zu einer Neuronenpopulation im Gehirn o-
der Rückenmark mit einer krankhaft synchronen und oszillato-
rischen Aktivität geleitet werden, in der Neuronenpopulation
35 ein Zurücksetzen der Phase der neuronalen Aktivität der sti-
mulierten Neuronen bewirken. Durch das Zurücksetzen wird die
Phase der stimulierten Neuronen unabhängig von dem aktuellen

Phasenwert auf einen bestimmten Phasenwert, z.B. 0° , gesetzt. Somit wird die Phase der neuronalen Aktivität der krankhaften Neuronenpopulation mittels einer gezielten Stimulation kontrolliert.

5

Ferner ist es aufgrund der Mehrzahl von Stimulationselementen möglich, die krankhafte Neuronenpopulation an unterschiedlichen Stellen zu stimulieren. Die an unterschiedlichen Stellen der Haut applizierten ersten Reize 21 werden nämlich an unterschiedliche Stellen im Gehirn oder Rückenmark weitergeleitet. Dies ermöglicht es, die Phase der neuronalen Aktivität der krankhaften Neuronenpopulation an den unterschiedlichen Stimulationsstellen zu unterschiedlichen Zeitpunkten zurückzusetzen. Im Ergebnis wird dadurch die krankhafte Neuronenpopulation, deren Neuronen zuvor synchron und mit gleicher Frequenz und Phase aktiv waren, in mehrere Subpopulationen aufgespalten. Innerhalb einer Subpopulation sind die Neuronen weiterhin synchron und feuern auch weiterhin mit derselben pathologischen Frequenz, aber jede der Subpopulationen weist bezüglich ihrer neuronalen Aktivität die Phase auf, die ihr durch den Stimulationsreiz aufgezwungen wurde.

Bedingt durch die krankhafte Interaktion zwischen den Neuronen ist der durch die Stimulation erzeugte Zustand mit mindestens zwei Subpopulationen instabil, und die gesamte Neuronenpopulation nähert sich schnell einem Zustand kompletter Desynchronisation, in welchem die Neuronen unkorreliert feuern. Der gewünschte Zustand, d.h. die komplette Desynchronisation, ist somit nach der Applikation der ersten Reize 21 nicht sofort vorhanden, sondern stellt sich meist innerhalb weniger Perioden oder gar in weniger als einer Periode der pathologischen Aktivität ein.

Schematisch ist die Stimulation mehrerer Subpopulationen einer krankhaft aktiven Neuronenpopulation 330 mit Hilfe der Stimulationseinheit 11 in Fig. 45 dargestellt. Über die Stimulationselemente 311 bis 314 der Stimulationseinheit 11 wer-

den an unterschiedlichen Stellen der Haut 315 die jeweiligen Rezeptoren mit taktilen und/oder vibratorischen und/oder thermischen ersten Reizen 21 stimuliert. Die von den Stimulationselementen 311, 312, 313 und 314 applizierten ersten Reize 21 werden an unterschiedliche Subpopulationen 331, 332, 333 bzw. 334 der Neuronenpopulation 330 weitergeleitet (Reize von Stimulationselement 311 zu Subpopulation 331, Reize von Stimulationselement 312 zu Subpopulation 332, Reize von Stimulationselement 313 zu Subpopulation 333 und Reize von Stimulationselement 314 zu Subpopulation 334) und resetteten die Phasen dieser Subpopulationen zu jeweils unterschiedlichen Zeitpunkten, wodurch eine Desynchronisation der gesamten Neuronenpopulation 330 erzielt wird.

Die gezielte Stimulation bestimmter Bereiche des Gehirns oder Rückenmarks wird durch die somatotope Zuordnung von Körperregionen zu diesen Bereichen ermöglicht. Beispielsweise können die Stimulationselemente 311 bis 314 am Fuß, Unterschenkel und Oberschenkel oder aber an der Hand, dem Unterarm und Oberarm des Patienten angebracht werden. Aufgrund der somatotopischen Gliederung der Nervenleitungsbahnen werden durch die an den jeweiligen Stellen applizierten Reize unterschiedliche Neuronen stimuliert. Die somatotope Zuordnung von Hautstellen zu Bereichen des Gehirns ist beispielsweise in A. Benninghoff et al.: "Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Dargestellt unter Bevorzugung funktioneller Zusammenhänge. 3. Bd. Nervensystem, Haut und Sinnesorgane", Urban und Schwarzenberg, München 1964, beschrieben.

Um durch zeitversetztes Zurücksetzen der Phasen der Subpopulationen 331 bis 334 der krankhaft synchronen Neuronenpopulation 330 eine Desynchronisation der gesamten Neuronenpopulation 330 zu erzielen, kann auf verschiedene Art und Weise vorgegangen werden. Beispielsweise können die ersten Reize 21, die ein Zurücksetzen der Phase von Neuronen bewirken, zeitversetzt über die unterschiedlichen Stimulationselemente 311 bis 314 an die jeweiligen rezeptiven Felder der Haut ab-

gegeben werden. Des Weiteren können die Reize z.B. phasenversetzt oder mit unterschiedlicher Polarität appliziert werden, so dass sie im Ergebnis auch zu einem zeitversetzten Zurücksetzen der Phasen der unterschiedlichen Subpopulationen 331 bis 334 führen.

Ein für die oben beschriebenen Zwecke geeignetes Stimulationsverfahren ist in Fig. 46 schematisch dargestellt. In Fig. 46 sind untereinander die über die Stimulationselemente 311 bis 314 applizierten ersten Reize 21 gegen die Zeit t aufgetragen. Als erste Reize 21 können beispielsweise die in den Fig. 42A bis 44C dargestellten Vibrations-, Tast- und Thermoreize verwendet werden. Das in Fig. 46 gezeigte Diagramm ist in sich periodisch wiederholende erste Zeitabschnitte der Länge T_{stim} unterteilt. Die Frequenz $f_{stim} = 1/T_{stim}$, mit welcher die ersten Zeitabschnitte der Länge T_{stim} wiederholt werden, kann im Bereich von 1 bis 60 Hz und insbesondere im Bereich von 30 bis 60 Hz oder im Bereich von 1 bis 30 Hz oder im Bereich 1 bis 20 Hz oder im Bereich von 5 bis 20 Hz liegen, kann aber auch kleinere oder größere Werte annehmen.

Die ersten Zeitabschnitte der Länge T_{stim} sind ferner in zweite Zeitabschnitte der Länge $T_{stim}/4$ unterteilt. Bei einer Stimulation über N Stimulationseinheiten könnten die ersten Zeitabschnitte in N zweite Zeitabschnitte der Länge T_{stim}/N unterteilt sein.

Gemäß einer Ausgestaltung generiert jedes der Stimulationselemente 311 bis 314 innerhalb eines ersten Zeitabschnitts nicht mehr als einen ersten Reiz 21. In aufeinander folgenden zweiten Zeitabschnitten können erste Reize 21 von unterschiedlichen Stimulationselementen 311 bis 314 generiert werden.

Bei der in Fig. 46 dargestellten Ausgestaltung appliziert jedes der Stimulationselemente 311 bis 314 einen ersten Reiz 21 streng periodisch mit der Frequenz f_{stim} . Die Verabreichung

der ersten Reize 21 über unterschiedliche Stimulationselemente 311 bis 314 erfolgt mit einer zeitlichen Verzögerung zwischen den einzelnen Stimulationselementen 311 bis 314 um $T_{stim}/4$.

5

Im Fall von N Stimulationselementen kann die zeitliche Verzögerung zwischen jeweils zwei aufeinander folgenden ersten Reizen 21 beispielsweise im Bereich eines N-tels der Periode $1/f_{stim}$ liegen, d.h. $1/(N \times f_{stim}) = T_{stim}/N$, d.h. insbesondere
10 vergeht zwischen den Startzeitpunkten von zwei aufeinander folgenden ersten Reizen 21 die Zeit T_{stim}/N .

Die Frequenz f_{stim} kann beispielsweise im Bereich der mittleren Frequenz der krankhaft rhythmischen Aktivität des Ziel-
15 Netzwerks liegen. Bei Erkrankungen, bei denen eine gesteigerte neuronale Synchronisation vorliegt, liegt die mittlere Frequenz typischerweise im Bereich von 1 bis 30 Hz, kann aber auch außerhalb dieses Bereichs liegen. Hierbei ist zu beachten, dass die Frequenz, mit welcher die betroffenen Neuronen
20 synchron feuern, üblicherweise nicht konstant ist, sondern durchaus Variationen aufweisen kann und darüber hinaus bei jedem Patienten individuelle Abweichungen zeigt.

Von dem in Fig. 46 gezeigten streng periodischen Stimulationsmuster kann auf unterschiedliche Art und Weise abgewichen
25 werden. Beispielsweise braucht die zeitliche Verzögerung T_{stim} zwischen aufeinander folgenden und von demselben Stimulationsselement erzeugten ersten Reizen 21 nicht stets gleich groß sein, sondern kann im Bereich von $\pm 10\%$ oder $\pm 5\%$ oder $\pm 3\%$
30 um T_{stim} herum variieren. Ferner kann auch der Zeitabstand zwischen zwei aufeinander folgenden und von verschiedenen Stimulationselementen erzeugten ersten Reizen 21 im Bereich von $\pm 10\%$ oder $\pm 5\%$ oder $\pm 3\%$ um T_{stim}/N herum variieren. Es kann durchaus vorgesehen sein, dass die zeitlichen Abstände
35 zwischen den einzelnen ersten Reizen 21 unterschiedlich gewählt werden. Ferner können die Verzögerungszeiten auch während der Behandlung eines Patienten variiert werden. Auch

können die Verzögerungszeiten hinsichtlich der physiologischen Signallaufzeiten adjustiert werden.

Des Weiteren können während der Applikation der ersten Reize

5 21 Pausen vorgesehen werden, während derer keine Stimulation erfolgt. Eine solche Pause ist beispielhaft in Fig. 47 gezeigt. Die Pausen können beliebig lang gewählt werden und insbesondere ein ganzzahliges Vielfaches der Periode T_{stim} betragen. Ferner können die Pausen nach einer beliebigen Anzahl von Stimulationen eingehalten werden. Z.B. kann eine Stimulation während N aufeinander folgender Perioden der Länge T_{stim} durchgeführt werden und anschließend eine Pause während M Perioden der Länge T_{stim} ohne Stimulation eingehalten werden, wobei N und M kleine ganze Zahlen sind, z.B. im Bereich von 1 bis 10. Dieses Schema kann entweder periodisch fortgesetzt werden oder stochastisch und/oder deterministisch oder gemischt stochastisch-deterministisch modifiziert werden.

20 Eine weitere Möglichkeit, von dem in Fig. 46 gezeigten streng periodischen Stimulationsmuster abzuweichen, besteht darin, die zeitliche Abfolge der einzelnen ersten Reize 21 stochastisch oder deterministisch oder gemischt stochastisch-deterministisch zu variieren.

25 Des Weiteren kann pro Periode T_{stim} (oder auch in anderen Zeitschritten) die Reihenfolge, in welcher die Stimulations-elemente 311 bis 314 die ersten Reize 21 applizieren, variiert werden, wie dies beispielhaft in Fig. 48 gezeigt ist.

30 Diese Randomisierung kann stochastisch oder deterministisch oder gemischt stochastisch-deterministisch erfolgen.

Die in Fig. 48 gezeigte Randomisierung kann mit der in Fig. 47 gezeigten Stimulationsform kombiniert werden. Beispielsweise kann in jedem der N aufeinander folgenden Stimulationszeitabschnitte der Länge T_{stim} eine erneute Randomisierung durchgeführt werden oder aber es erfolgt nach jeder Pause der

Länge $M \times T_{\text{stim}}$ eine Randomisierung und innerhalb der darauf folgenden N Stimationszeitabschnitte bleibt die Reihenfolge, in welcher die Stimulationselemente 311 bis 314 die ersten Reize 21 applizieren, konstant.

5

Ferner kann pro Periode T_{stim} (oder in einem anderen Zeitintervall) nur eine bestimmte Anzahl von Stimulationselementen 311 bis 314 zur Stimulation herangezogen werden und die an der Stimulation beteiligten Stimulationselemente können in jedem Zeitintervall variiert werden. Auch diese Variation kann stochastisch oder deterministisch oder gemischt stochastisch-deterministisch erfolgen.

Die Stimulationseinheit 11 kann beispielsweise in einem "open loop"-Modus betrieben werden, bei welchem die Steuereinheit 10 die Stimulationselemente 311 bis 314 derart ansteuert, dass diese vorgegebene erste Reize 21 erzeugen, die an das Hautgewebe abgegeben werden. Des Weiteren kann die Stimulationseinheit 11 zusammen mit der Steuereinheit 10 und der Messeinheit 15 auch zu einem in Fig. 49 schematisch dargestellten "closed loop"-System weitergebildet werden.

Hinsichtlich des Zusammenwirkens der Steuereinheit 10 mit der Messeinheit 15 sind verschiedene Ausgestaltungen denkbar.

25

Beispielsweise können von der Steuereinheit 10 anhand der Ausprägung der krankhaften Merkmale Parameter der ersten Reize 21, z.B. eine bestimmte Frequenz f_{vib} oder Eindrücktiefe l_2 im Fall von Vibrationsreizen, eingestellt werden.

30

Des Weiteren kann vorgesehen sein, dass die von der Messeinheit 15 aufgenommenen Messsignale 26 direkt oder gegebenenfalls nach einem oder mehreren Verarbeitungsschritten in taktile, vibratorische und/oder thermische erste Reize 21 umgesetzt werden und von der Stimulationseinheit 11 appliziert werden. Beispielsweise können die Messsignale verstärkt und gegebenenfalls nach mathematischer Verrechnung (z.B. nach Mi-

schung der Messsignale) mit einer Zeitverzögerung und linearen und/oder nichtlinearen Verrechnungsschritten als Steuerungssignale 23 in den Steuereingang der Stimulationseinheit 11 eingespeist werden. Der Verrechnungsmodus wird hierbei so gewählt, dass der krankhaften neuronalen Aktivität entgegengewirkt wird und die taktilen, vibratorischen und/oder thermischen ersten Reize 21 mit abnehmender krankhafter neuronaler Aktivität ebenfalls verschwinden oder zumindest deutlich in ihrer Stärke reduziert werden.

Fig. 50A bis 50C zeigen schematisch verschiedene Möglichkeiten zur Realisierung eines Stimulationselements zur Erzeugung von taktilen und/oder vibratorischen ersten Reizen 21, wie sie in den Fig. 42A bis 43 gezeigt sind. Beispielsweise kann das Stimulationselement als Stab 340 (oder ein anderer Körper) ausgestaltet sein, mit dessen einem Ende die Haut 315 des Patienten stimuliert wird. Angetrieben wird das Stimulationselement 340 von einem elektromechanischen Wandler 341 (oder Aktor oder Aktuator), der elektrische Energie in eine Bewegung des Stimulationselements 340 umsetzt. Als elektromechanische Wandler 341 eignen sich beispielsweise Gleichstrommotoren, Schwingspulen (engl.: voice coil), piezoelektrische Wandler oder aus elektroaktiven Polymeren (EAP) aufgebaute Wandler, die beim Anlegen einer elektrischen Spannung ihre Form ändern.

Die elektromechanischen Wandler 341 können so ausgelegt sein, dass das Stimulationselement 340 senkrecht zur Hautoberfläche ausgelenkt wird (vgl. Fig. 50A) oder parallel dazu (vgl. Fig. 50B). Die Bewegung des Stimulationselements 340 kann aber auch auf beliebigen anderen Bahnen erfolgen. Als Beispiel dafür ist in Fig. 50C eine pendelförmige Auslenkung des Stimulationselements 340 dargestellt.

Das Ende des Stimulationselements 340, das in Berührung mit der Hautoberfläche kommt und letztlich die Reize erzeugt, kann beispielsweise im Wesentlichen die Form einer Halbkugel

aufweisen (vgl. Fig. 51A) oder eine noppenartige Oberfläche haben (vgl. Fig. 51B) oder eine andere geeignete Form haben.

In den Fig. 52A bis 52C ist eine Ausgestaltung eines Stimula-
5 tionselements zur Applikation von taktilen und/oder vibrato-
rischen ersten Reizen 21 in Durchsicht (vgl. Fig. 52A),
Draufsicht von unten (vgl. Fig. 52B) und im Querschnitt (vgl.
Fig. 52C) dargestellt. Das vorliegende Stimulationselement
enthält einen Piezoaktuator 341 als elektromechanischen Wand-
10 ler. Da die Auslenkung des Piezoaktuators 341 für die beab-
sichtigten Zwecke nicht ausreichend ist, kann ein Mechanismus
zur Verstärkung der Auslenkung des Piezoaktuators 341 vorge-
sehen sein. Beispielfhaft ist hier ein Hebelarm 342 gezeigt,
der die Bewegung des Piezoaktuators 341 verstärkt. Der Hebel-
15 arm ist vorliegend eine längliche Biegefeder 342, die mit ih-
rem einen Ende am Gehäuse 343 des Stimulationselements befes-
tigt ist und an deren anderem Ende das Stimulationselement
340 angebracht ist. Der Piezoaktuator 341 drückt auf die O-
berseite der Biegefeder 342 und das an der Unterseite der
20 Biegefeder 342 angebrachte Stimulationselement 340 folgt der
Auslenkung des Piezoaktuators 341 mit einer aufgrund der geo-
metrischen Anordnung verstärkten Amplitude und appliziert die
Vibrations- und/oder Tastreize auf die Haut des Patienten.
Die Unterseite des Stimulationselements 340, die mit der Haut
25 in Berührung kommt, kann verschiedene Geometrien und Abmes-
sungen aufweisen. Beispielsweise kann das Stimulationselement
340 an seiner Unterseite flach, rund oder ungleichförmig
sein.

30 In dem Gehäuse 343 des Stimulationselements, das den Piezoak-
tuator 341 und den Verstärkungsmechanismus beherbergt, kann
ferner ein Raum 344 für Elektronik und Verbindungsanschlüsse
vorgesehen sein. Außerdem ist an der Unterseite des Gehäuses
343 ein Verstellring 345 angebracht, der mit dem Gehäuse 343
35 über ein Gewinde verbunden ist und der eine Verstellung der
Höhe ermöglicht, um die das Stimulationselement 340 in seiner
Ruheposition von der Unterseite der Stimulationseinheit her-

vorsteht. Während des Betriebs sitzt das Stimulationselement mit seiner Unterseite auf der Haut des Patienten und ist beispielsweise mit einer geeigneten Manschette am Körper des Patienten befestigt. Zusätzlich oder alternativ zu der Manschette könnte das Stimulationselement noch mit einem ein- oder doppelseitigen medizinischen Klebeband an der Haut des Patienten befestigt sein. Das Gehäuse 343 schützt den Patienten vor möglichen Gefahren, wie z.B. elektrischer Spannung.

Fig. 53A bis 53C zeigen schematisch verschieden ausgestaltete Stimulationselemente zur Erzeugung von thermischen ersten Reizen 21, wie sie in den Fig. 44A bis 44C dargestellt sind. Die in Fig. 53A dargestellte Stimulationseinheit arbeitet kontaktlos und bewirkt durch das Licht einer Infrarot-LED eine Erwärmung der Haut.

Stimulationselemente, die durch Berührung der Hautoberfläche Thermoreize applizieren, sind in den Fig. 53B und 53C gezeigt. Das in Fig. 53B gezeigte Stimulationselement enthält mit einem elektromechanischen Wandler 341 und einem stabförmigen Stimulationselement 340 im Wesentlichen die gleichen Bauelemente wie das Stimulationselement aus Fig. 53A. Zusätzlich weist das Stimulationselement aus Fig. 53B ein Heiz- und/oder Kühlelement auf (z.B. in Form einer Heizschleife), welches das Stimulationselement heizt oder kühlt. Die thermischen ersten Reize 21 werden durch die Bewegungen des Stimulationselements 340 erzeugt, bei welchen das Stimulationselement 340 wiederholt in Kontakt mit der Haut 315 kommt und wieder entfernt wird. Die Temperatur des Stimulationselements 340 kann während der gesamten Stimulation konstant sein.

Alternativ kann das beheizbare bzw. kühlbare Stimulationselement 340 wie in Fig. 53C gezeigt während des gesamten Stimmulationszeitraums in Kontakt mit der Haut 315 des Patienten stehen. Die Thermoreize werden in diesem Fall durch eine zeitliche Variation der Temperatur des Stimulationselements

340 generiert. Ein elektromechanischer Wandler ist bei dieser Ausgestaltung nicht zwingend erforderlich.

In den Fig. 54A bis 54C ist eine Ausgestaltung eines Stimulationselements zur Applikation von thermischen ersten Reizen 21 in Durchsicht (vgl. Fig. 54A), Draufsicht von unten (vgl. Fig. 54B) und im Querschnitt (vgl. Fig. 54C) dargestellt. Das Stimulationselement enthält ein stabförmiges Stimulationselement 340, dessen unteres Ende beheizbar und/oder kühlbar ist. An seinem oberen Ende wird das Stimulationselement 340 von einer Nockenscheibe 351 angetrieben. Während der Stimulation versetzt ein Gleichstrommotor 352 die Nockenscheibe 351 in Rotation. Durch die an der Unterseite der Nockenscheibe 351 angebrachten Nocken 353 wird das Stimulationselement 340 nach unten hin ausgelenkt. Eine Rückstellfeder 354 sorgt dafür, dass das Stimulationselement 340 anschließend wieder in seine Ausgangslage zurückkehrt. Durch diesen Mechanismus wird die Rotationsbewegung der Nockenscheibe 351 in eine lineare Bewegung des Stimulationselements 340 umgewandelt. Wie oben beschrieben kann das Stimulationselement 340 entweder für eine gewisse Zeit mit der Haut des Patienten in Kontakt stehen oder aber das Stimulationselement 340 wird durch eine Rotation der Nockenscheibe 351 zyklisch auf die Haut gebracht und wieder entfernt.

Die Bauteile des Stimulationselements können in ein Gehäuse 355 eingebracht sein. In dem Gehäuse 355 kann ein Raum 356 für Elektronik und Verbindungsanschlüsse vorgesehen sein. Außerdem kann an der Unterseite des Gehäuses 355 ein Verstellring 357 angebracht sein, der mit dem Gehäuse 355 über ein Gewinde verbunden ist und der eine Verstellung der Höhe ermöglicht, um die das Stimulationselement 340 in seiner Ruheposition von der Unterseite der Stimulationseinheit hervorsteht (das Stimulationselement 340 kann aufgrund des Verstellrings in seiner Ruheposition auch vollständig oberhalb der Unterseite des Verstellrings liegen). Während des Betriebs sitzt das Stimulationselement mit seiner Unterseite

auf der Haut des Patienten und ist beispielsweise mit einer geeigneten Manschette am Körper des Patienten befestigt. Zusätzlich oder alternativ zu der Manschette könnte das Stimulationselement noch mit einem ein- oder doppelseitigen medizinischen Klebeband an der Haut des Patienten befestigt sein. Das Gehäuse 355 schützt den Patienten vor möglichen Gefahren, wie z.B. elektrischer Spannung.

Die in dieser Anmeldung beschriebenen Stimulationselemente können einzeln am Patienten befestigt werden oder können auch zu mehreren in ein Modul integriert werden. Beispielsweise kann ein Modul eine Manschette mit mehreren daran befestigten Stimulationselementen umfassen. Die Manschette kann dann an einem Arm oder Bein des Patienten befestigt werden. Fig. 55 zeigt Stimulationsverfahren, wie sie mit insgesamt N Modulen, die jeweils z.B. vier Stimulationselemente enthalten, durchgeführt werden können. Bei dem in Fig. 55 ganz links dargestellten Stimulationsverfahren applizieren alle Stimulationselemente zu Beginn einer Stimulationsperiode T_{stim} einen taktilen, vibratorischen oder thermischen ersten Reiz 21. Bei dem in der Mitte von Fig. 55 gezeigten Stimulationsverfahren sind die ersten Reize 21 der vier verschiedenen Stimulationselemente eines Moduls jeweils um $T_{stim}/4$ gegeneinander verschoben. In diesem Fall appliziert in jedem Zeitabschnitt der Länge $T_{stim}/4$ genau ein Stimulationselement jedes Moduls einen ersten Reiz 21. Bei dem in Fig. 55 ganz rechts dargestellten Stimulationsverfahren erzeugen die vier Stimulationselemente eines Moduls ihre ersten Reize 21 gleichzeitig, jedoch sind die ersten Reize 21 unterschiedlicher Module gegeneinander verschoben.

Bei allen in Fig. 55 gezeigten Stimulationsverfahren können auch beliebige Pausen während der Stimulation eingehalten werden. Typischerweise haben die Stimulationspausen die Länge einer oder mehrerer Stimulationsperioden T_{stim} . Beispielhaft ist dies in Fig. 56 gezeigt. Bei dem dort dargestellten Stimulationsverfahren wird eine Stimulation während zwei aufeinander-

ander folgender Stimulationsperioden T_{stim} durchgeführt, danach wird während einer Stimulationsperiode T_{stim} eine Stimulationspause eingehalten. Dieses Muster wiederholt sich periodisch.

5

Des Weiteren kann den in den Fig. 55 und 56 gezeigten Stimulationsverfahren eine Randomisierung der Reihenfolge, in welcher die einzelnen Stimulationseinheiten die ersten Reize 21 generieren, hinzugefügt werden, wobei u.a. folgende Randomisierungen denkbar sind:

10

1. Randomisierung der Reizsequenzen für jede Stimulationsperiode T_{stim} kohärent über alle Module, d.h. zu Beginn jeder Stimulationsperiode T_{stim} wird eine Reihenfolge festgelegt, in der die Stimulationselemente die ersten Reize 21 generieren (z.B. die Reihenfolge Stim. #4, Stim. #2, Stim. #3, Stim. #1) und diese Reihenfolge gilt für alle Module.

15

2. Randomisierung der Reizsequenzen für einen Block von aufeinander folgenden Stimulationsperioden T_{stim} kohärent über alle Module, d.h. zu Beginn eines in Fig. 56 gezeigten Blocks von aufeinander folgenden Stimulationsperioden T_{stim} (bzw. nach einer Stimulationspause) wird eine Reihenfolge festgelegt, in der die Stimulationselemente die ersten Reize 21 generieren (z.B. die Reihenfolge Stim. #4, Stim. #2, Stim. #3, Stim. #1) und diese Reihenfolge gilt für alle Module für den Stimulationsblock bis zur nächsten Pause.

25

3. Randomisierung der Reizsequenzen nicht kohärent über alle Module, sondern nur kohärent über eine Untergruppe aller Module variiert, d.h. nur für ein bestimmtes Modul (z.B. das Modul #2) wird eine Randomisierung gemäß den vorstehenden Ziffern 1. oder 2. durchgeführt, die übrigen Module verhalten sich wie in Fig. 55 gezeigt.

35

4. Randomisierung der Reizsequenzen nicht kohärent über alle Module, sondern kohärent über mehr als eine Untergruppe aller

Module variiert, d.h. nur für zwei oder mehr Module (z.B. die Module #2 und #4) wird eine Randomisierung gemäß den vorstehenden Ziffern 1. oder 2. durchgeführt, die übrigen Module verhalten sich wie in Fig. 55 gezeigt.

5

5. Randomisierung der Reizsequenzen unkorreliert zwischen verschiedenen Modulen, d.h. für jede Stimulationsperiode T_{stim} oder für jeden Block von aufeinander folgenden Stimulationsperioden T_{stim} zwischen zwei Pausen wird für jedes Modul unabhängig von den anderen Modulen eine Reihenfolge, in der die Stimulationselemente die ersten Reize 21 generieren, festgelegt.

In Fig. 57 ist schematisch das Blockschaltbild einer Vorrichtung zur Erzeugung von taktilen, vibratorischen und/oder thermischen ersten Reizen 21 dargestellt. Die Vorrichtung enthält n Module mit jeweils n Stimulationselementen sowie n Sensoren. Die Module und Sensoren stehen über Verbindungsleitungen oder über Funk (z.B. ein WPAN (Wireless Personal Area Network)-Netzwerk) mit einem Verbindungsmodul 360 in Verbindung, welches wiederum an einen Computer 361, z.B. ein Laptop, und externe Vorrichtungen 362 angeschlossen sein kann. Es müssen nicht notwendigerweise alle Module und Sensoren gleichzeitig zum Einsatz kommen, es kann je nach Stimulationsart auch nur eine Teilmenge davon eingesetzt werden. Die Module und/oder Sensoren können durch Batterien oder Akkus mit Strom versorgt werden, so dass sie unabhängig von einer zentralen Stromversorgung sind. Der Benutzer, beispielsweise ein Arzt, kann mittels einer geeigneten, auf dem Computer 361 abgespeicherten Software ein Stimulationsverfahren auswählen und die Parameter dieses Stimulationsverfahrens einstellen.

Die Steuerung der in die Module integrierten Stimulationseinheiten kann über den Computer 361 erfolgen. Als Alternative kann in jedes Modul eine Steuereinheit 10 integriert sein (vgl. Fig. 58A), die für die Ansteuerung der Stimulationselemente des jeweiligen Moduls zuständig ist. Dies ermöglicht

einen weitgehend eigenständigen Betrieb der Module. Ferner kann für jedes Stimulationselement eine eigene Steuereinheit 10 vorgesehen sein (vgl. Fig. 58B). Dies ermöglicht die größte Vielseitigkeit beim Betrieb der Stimulationselemente, jedoch werden dadurch Gewicht und Abmessungen der Module vergrößert. Als weitere Alternative kann die Steuereinheit 10 zentral in dem Verbindungsmodul 360 platziert werden (vgl. Fig. 58C). Vorteilhaft daran sind geringes Gewicht und Größe der Module sowie eine kostengünstige Herstellung. Allerdings können bei dieser Ausgestaltung die Module nicht unabhängig von dem Verbindungsmodul 360 betrieben werden.

Patentansprüche

1. Vorrichtung (100) umfassend:

- 5 – eine Stimulationseinheit (11) zur Erzeugung von ersten Reizen (21), die bei einer Verabreichung an einen Patienten eine krankhaft synchrone Aktivität von Neuronen im Gehirn und/oder Rückenmark des Patienten unterdrücken,
- 10 – eine Messeinheit (15) zum Aufnehmen von Messsignalen (25), welche die krankhaft synchrone Aktivität der Neuronen wiedergeben, und
- 15 – eine Neurofeedback-Einheit (12) zur Erzeugung von zweiten Reizen (22) anhand der von der Messeinheit (15) aufgenommenen Messsignale (25), wobei die zweiten Reize (22) dem Patienten den Ausprägungsgrad der krankhaft synchronen Aktivität der Neuronen veranschaulichen.

2. Vorrichtung (100) nach Anspruch 1, wobei die ersten Reize (21) nur bei Bedarf erzeugt werden.

- 20 3. Vorrichtung (100) nach Anspruch 1 oder 2, wobei die ersten Reize (21) erzeugt werden, wenn die anhand der von der Messeinheit (15) aufgenommenen Messsignale (25) ermittelte krankhaft synchrone Aktivität von Neuronen im Gehirn und/oder Rückenmark einen vorgegebenen Schwellwert überschritten hat.

- 25 4. Vorrichtung (100) nach Anspruch 3, wobei die Erzeugung der ersten Reize (21) gestoppt wird, wenn die anhand der von der Messeinheit (15) aufgenommenen Messsignale (25) ermittelte krankhaft synchrone Aktivität von Neuronen im Gehirn und/oder Rückenmark den vorgegebenen Schwellwert unterschritten hat.
- 30

5. Vorrichtung (100) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei eine Aktivierungstaste vorgesehen ist und die ersten Reize (21) erzeugt werden, wenn der Patient die Aktivierungstaste drückt.
- 35

6. Vorrichtung (100) nach Anspruch 5, wobei eine Deaktivierungstaste vorgesehen ist und die Erzeugung der ersten Reize (21) gestoppt wird, wenn der Patient die Deaktivierungstaste drückt.

5

7. Vorrichtung (100) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Stimulationseinheit (11) Elektroden zur Implantation im Gehirn und/oder Rückenmark umfasst.

10 8. Vorrichtung (100) nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Stimulationseinheit (11) eine nicht-invasive Stimulationseinheit ist und die ersten Reize (21) optische und/oder akustische und/oder taktile und/oder vibratorische und/oder thermische Reize sind.

15

9. Vorrichtung (100) nach Anspruch 8, wobei die Stimulationseinheit (11) eine Transmissionsbrille, eine Brille mit einer Mehrzahl von Lichtquellen, einen Schallgenerator, einen Gleichstrommotor, eine Schwingspule, einen piezoelektrischen Wandler, ein elektroaktives Polymer, ein Heizelement, ein Kühlelement und/oder eine Infrarotlichtquelle umfasst.

20

10. Vorrichtung (100) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die zweiten Reize (22) optische und/oder akustische und/oder taktile und/oder vibratorische und/oder thermische Reize sind.

25

11. Vorrichtung (100) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die zweiten Reize (22) für sich alleine angewandt keine Unterdrückung einer krankhaft synchronen Aktivität von Neuronen im Gehirn und/oder Rückenmark bewirken.

30

12. Vorrichtung (100) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die zweiten Reize (22) vom Patienten bewusst wahrnehmbar sind.

35

13. Vorrichtung (100) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Stimulationseinheit (11) eine Mehrzahl von Stimulationselementen zur Verabreichung der ersten Reize (21) an den Patienten umfasst und die ersten Reize (21) derart
5 ausgestaltet sind, dass sie bei einer Stimulation einer Neuronenpopulation, die eine krankhaft synchrone und oszillatorische Aktivität aufweist, die Phase der oszillatorischen Aktivität der Neuronenpopulation zurücksetzen.

10 14. Vorrichtung (100) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei eine Steuereinheit (10) vorgesehen ist, welche die von der Messeinheit (15) aufgenommenen Messsignale (25) entgegennimmt, aus den Messsignalen (25) den Ausprägungsgrad der krankhaft synchronen Aktivität der Neuronen ermittelt und den
15 Ausprägungsgrad der krankhaft synchronen Aktivität der Neuronen an die Neurofeedback-Einheit (12) übermittelt.

15. Vorrichtung (100) umfassend:

- 20 – eine Stimulationseinheit (11) zur Erzeugung von ersten Reizen (21), die bei einer Verabreichung an einen Patienten eine krankhaft synchrone Aktivität von Neuronen im Gehirn und/oder Rückenmark des Patienten unterdrücken,
- eine Messeinheit (15) zum Aufnehmen von Messsignalen (25), welche die krankhaft synchrone Aktivität der Neuronen wie-
25 dergeben, und
- eine Neurofeedback-Einheit (12) zur Erzeugung von zweiten Reizen (22), welche dem Patienten den Ausprägungsgrad der krankhaft synchronen Aktivität der Neuronen veranschaulichen, wobei
- 30 – die Erzeugung der ersten und zweiten Reize (21, 22) wahlweise in einem ersten oder einem zweiten Betriebsmodus erfolgt, und
- der Patient im ersten Betriebsmodus erlernt, ohne die Applikation von ersten Reizen (21) der krankhaft synchronen
35 Aktivität von Neuronen im Gehirn und/oder Rückenmark entgegenzuwirken und im ersten Betriebsmodus die ersten Reize (21) nur bei Bedarf appliziert werden, und der Patient im

zweiten Betriebsmodus ohne die Applikation von ersten Reizen (21) der krankhaft synchronen Aktivität von Neuronen im Gehirn und/oder Rückenmark entgegenwirkt, wobei die zweiten Reize (22) dem Patienten den Ausprägungsgrad der krankhaft synchronen Aktivität der Neuronen im ersten und zweiten Betriebsmodus veranschaulichen.

16. Vorrichtung (100) umfassend:

- eine Stimulationseinheit (11) zur Erzeugung von ersten Reizen (21), die bei einer Verabreichung an einen Patienten eine krankhaft synchrone Aktivität von Neuronen im Gehirn und/oder Rückenmark des Patienten unterdrücken,
- eine Messeinheit (15) zum Aufnehmen von Messsignalen (25), welche die krankhaft synchrone Aktivität der Neuronen wiedergeben, und
- eine Neurofeedback-Einheit (12) zur Erzeugung von zweiten Reizen (22) anhand der von der Messeinheit (15) aufgenommenen Messsignale (25), wobei die zweiten Reize (22) dem Patienten den Ausprägungsgrad der krankhaft synchronen Aktivität der Neuronen veranschaulichen, wobei
- die Erzeugung der ersten und zweiten Reize (21, 22) wahlweise in einem ersten oder einem zweiten Betriebsmodus erfolgt, und
- im ersten Betriebsmodus zweite Reize (22) erzeugt werden und erste Reize (21) nur erzeugt werden, wenn die anhand der von der Messeinheit (15) aufgenommenen Messsignale (25) ermittelte krankhaft synchrone Aktivität von Neuronen im Gehirn und/oder Rückenmark einen vorgegebenen Schwellwert überschreitet und/oder der Patient eine Erzeugung von ersten Reizen (21) initiiert, und
- im zweiten Betriebsmodus zweite Reize (22) und keine ersten Reize (21) erzeugt werden.

17. Vorrichtung (100) umfassend:

- eine Stimulationseinheit (11) zur Erzeugung von ersten Reizen (21), die bei einer Verabreichung an einen Patien-

ten eine krankhaft synchrone Aktivität von Neuronen im Gehirn und/oder Rückenmark des Patienten unterdrücken,

- eine Messeinheit (15) zum Aufnehmen von Messsignalen (25), welche die krankhaft synchrone Aktivität der Neuronen wiedergeben, und

- eine Neurofeedback-Einheit (12) zur Erzeugung von zweiten Reizen (22) anhand der von der Messeinheit (15) aufgenommenen Messsignale (25), wobei die zweiten Reize (22) dem Patienten den Ausprägungsgrad der krankhaft synchronen Aktivität der Neuronen veranschaulichen, wobei

- die Erzeugung der ersten und zweiten Reize (21, 22) wahlweise in einem ersten oder einem zweiten Betriebsmodus erfolgt, und

- im ersten Betriebsmodus zweite Reize (22) erzeugt werden und erste Reize (21) nur erzeugt werden, wenn die anhand der von der Messeinheit (15) aufgenommenen Messsignale (25) ermittelte krankhaft synchrone Aktivität von Neuronen im Gehirn und/oder Rückenmark einen vorgegebenen Schwellwert überschreitet und/oder der Patient eine Erzeugung von ersten Reizen (21) initiiert, und

- im zweiten Betriebsmodus zweite Reize (22) erzeugt werden und erste Reize (21) nur erzeugt werden, wenn die anhand der von der Messeinheit (15) aufgenommenen Messsignale (25) ermittelte krankhaft synchrone Aktivität von Neuronen im Gehirn und/oder Rückenmark einen vorgegebenen weiteren Schwellwert überschreitet und/oder der Patient eine Erzeugung von ersten Reizen (21) initiiert.

18. Verfahren, bei welchem

- erste Reize (21) an einen Patienten verabreicht werden, wobei die ersten Reize (21) eine krankhaft synchrone Aktivität von Neuronen im Gehirn und/oder Rückenmark des Patienten unterdrücken,
- Messsignale (25), welche die krankhaft synchrone Aktivität der Neuronen wiedergeben, aufgenommen werden, und

- zweite Reize (22) dem Patienten verabreicht werden, welche dem Patienten den Ausprägungsgrad der krankhaft synchronen Aktivität der Neuronen veranschaulichen.

- 5 19. Verfahren nach Anspruch 18, wobei die ersten Reize (21) erzeugt werden, wenn die anhand der Messsignale (25) ermittelte krankhaft synchrone Aktivität der Neuronen einen vorgegebenen Schwellwert überschreitet.
- 10 20. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die Erzeugung der ersten Reize (21) gestoppt wird, wenn die anhand der Messsignale (25) ermittelte krankhaft synchrone Aktivität der Neuronen den vorgegebenen Schwellwert unterschreitet.
- 15 21. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 20, wobei die ersten Reize (21) erzeugt werden, wenn der Patient dies initiiert.
- 20 22. Verfahren nach Anspruch 21, wobei die Erzeugung der ersten Reize (21) gestoppt wird, wenn der Patient dies initiiert.

1/39

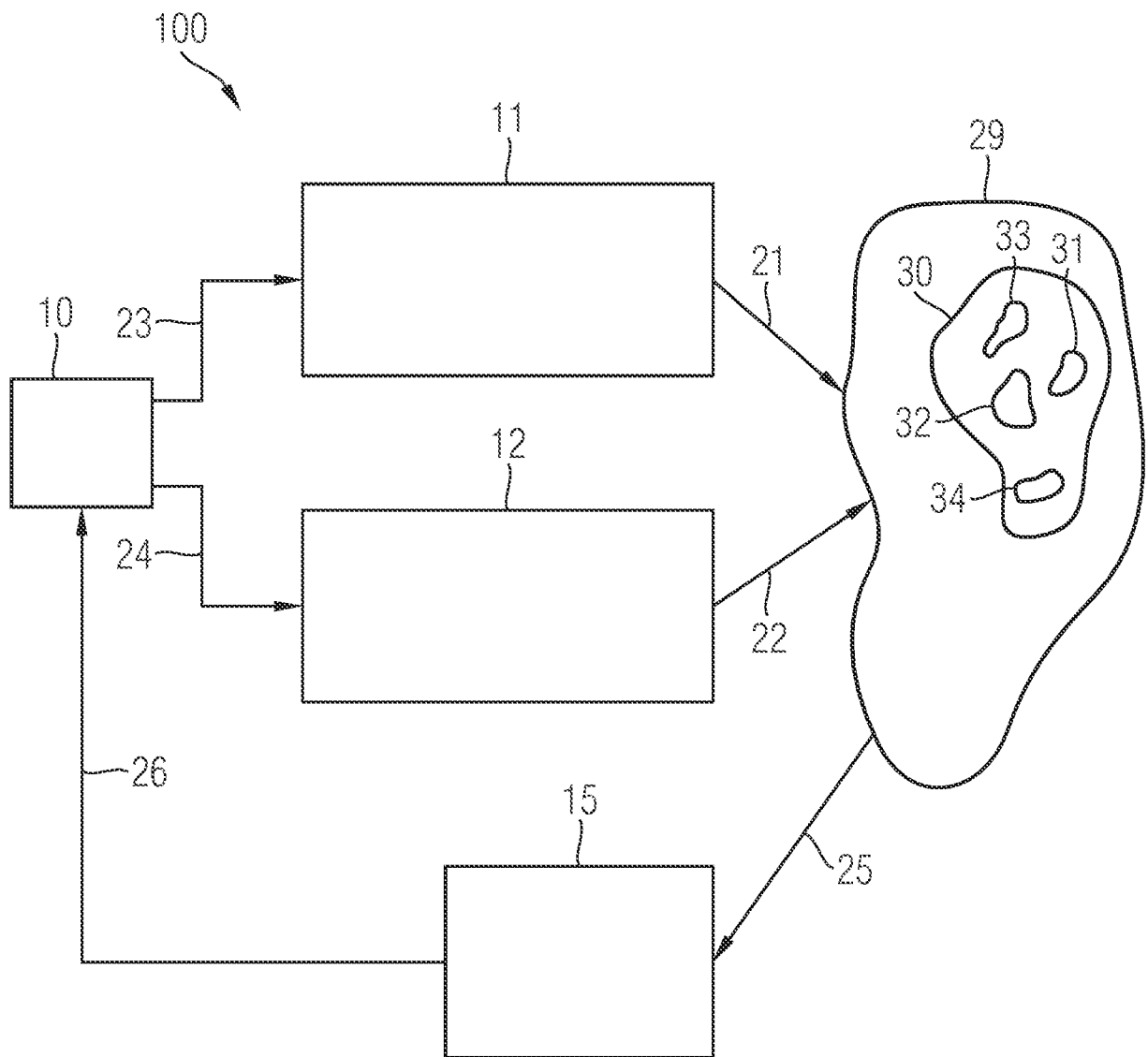


Fig. 1

2/39

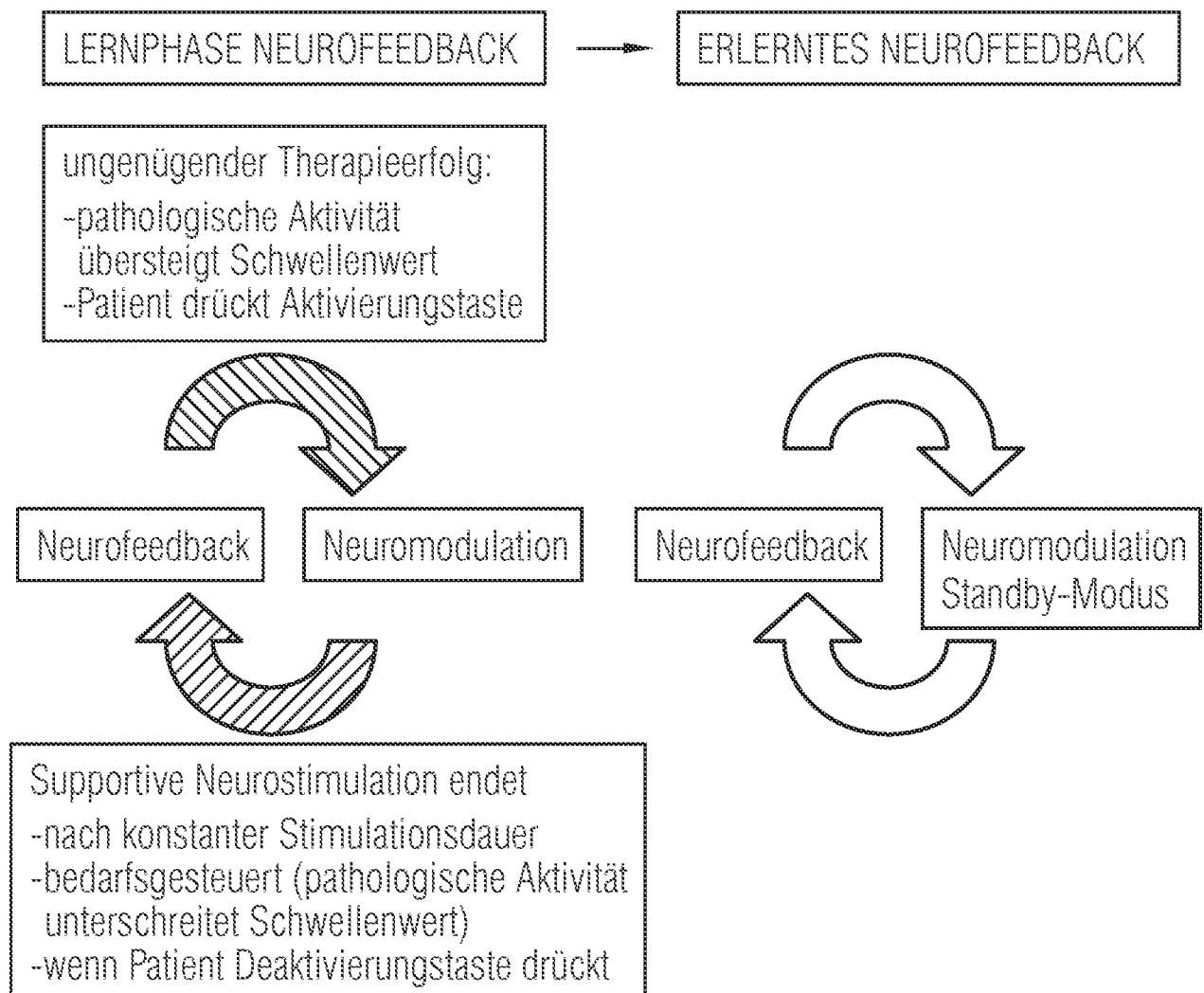


Fig. 2

3/39

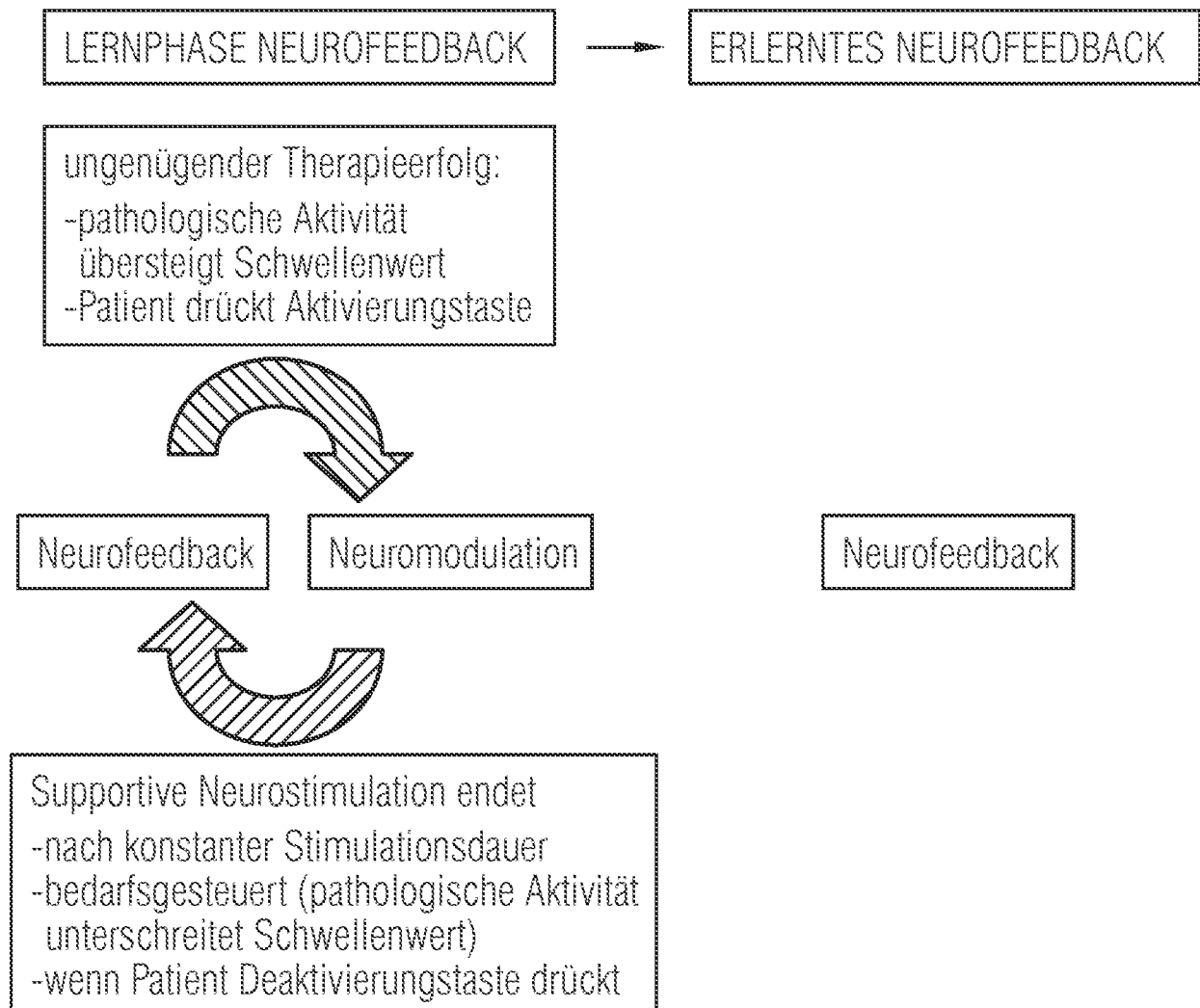


Fig. 3

4/39

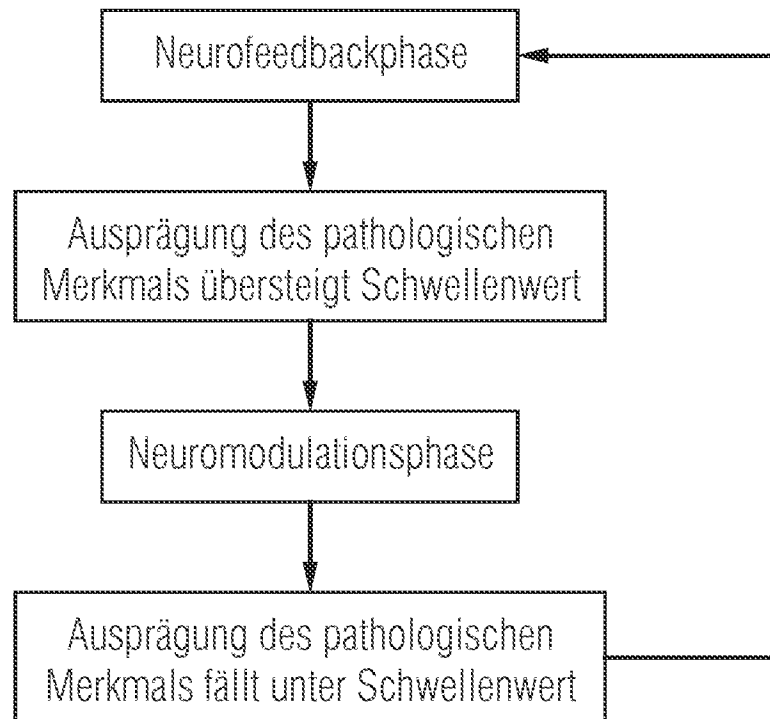


Fig. 4

5/39

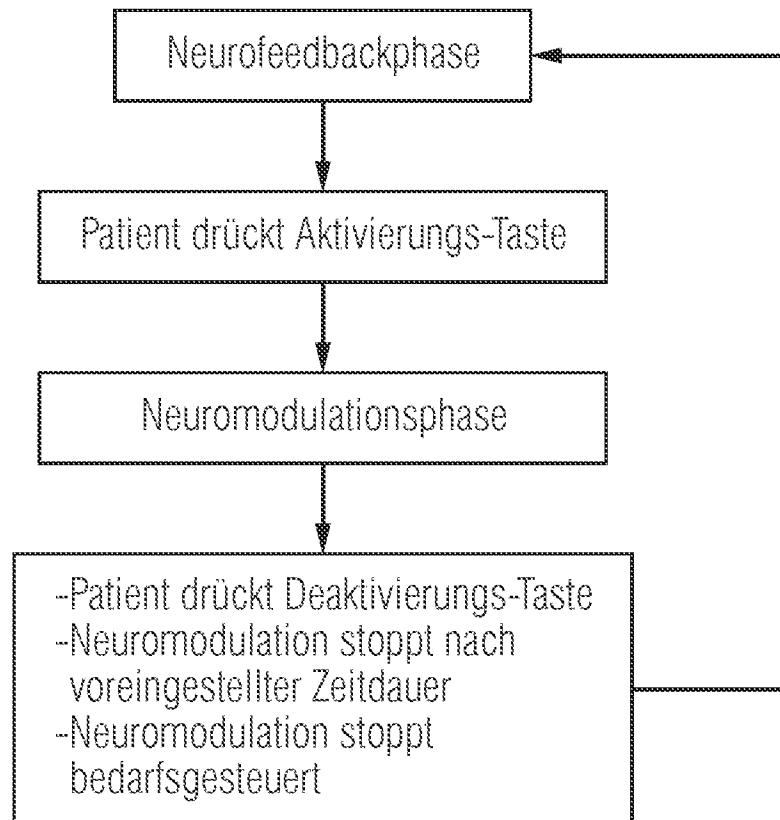


Fig. 5

6/39

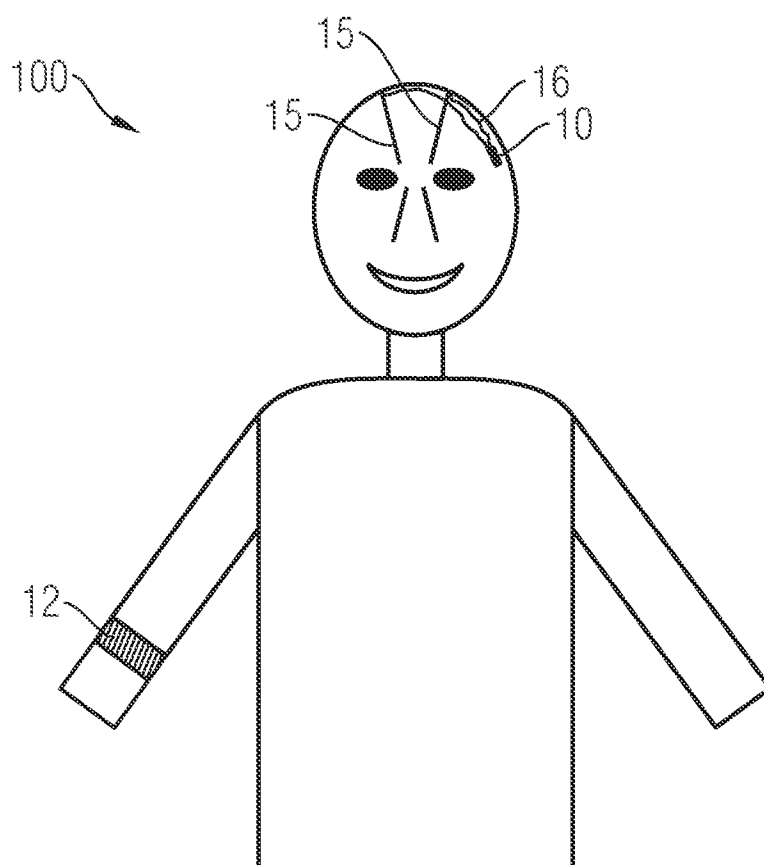


Fig. 6

7/39

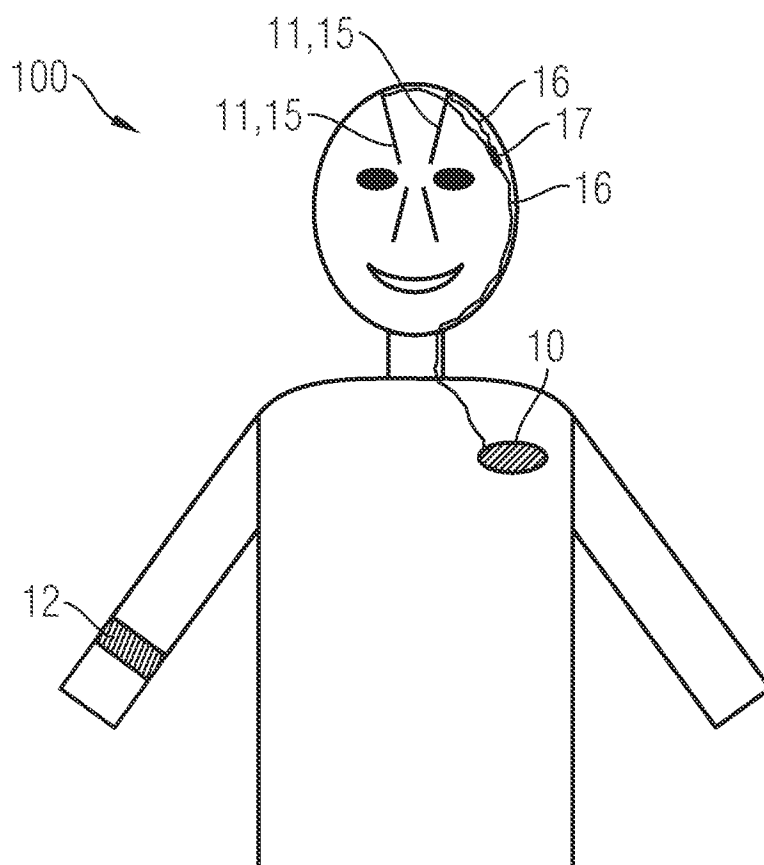


Fig. 7

8/39

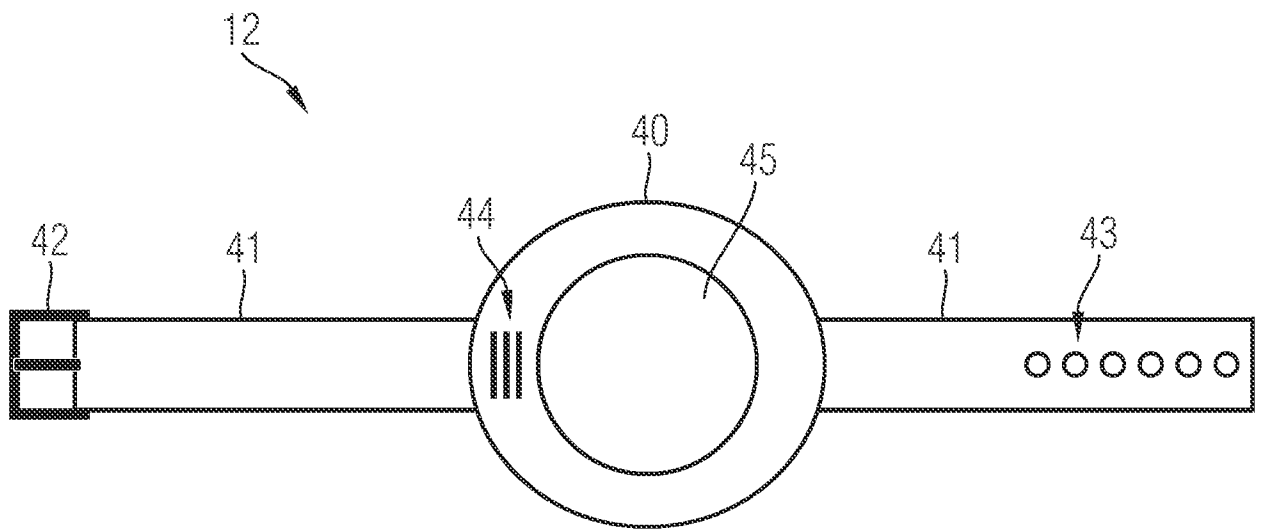


Fig. 8A

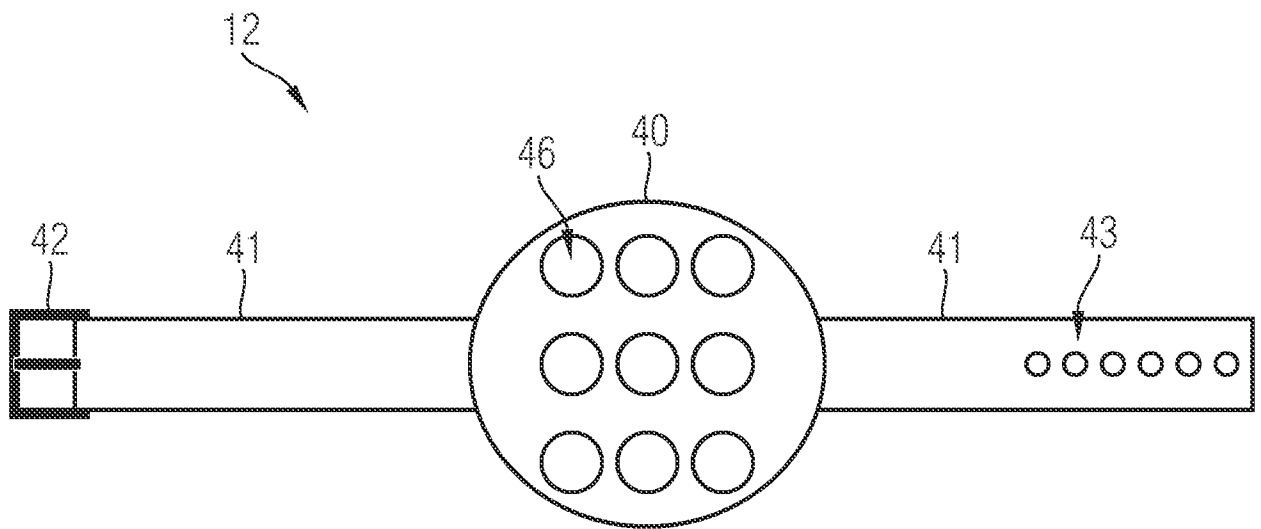


Fig. 8B

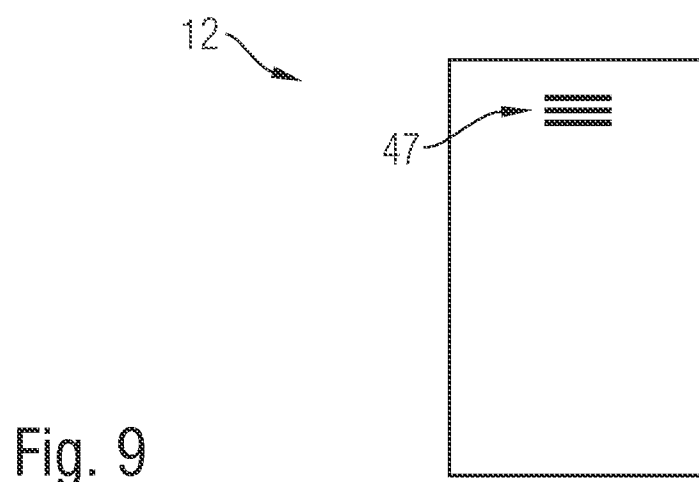


Fig. 9

9/39

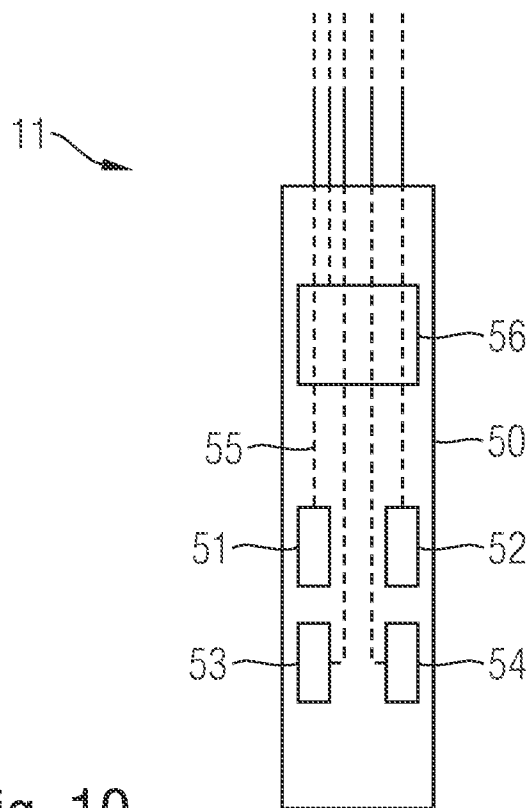


Fig. 10

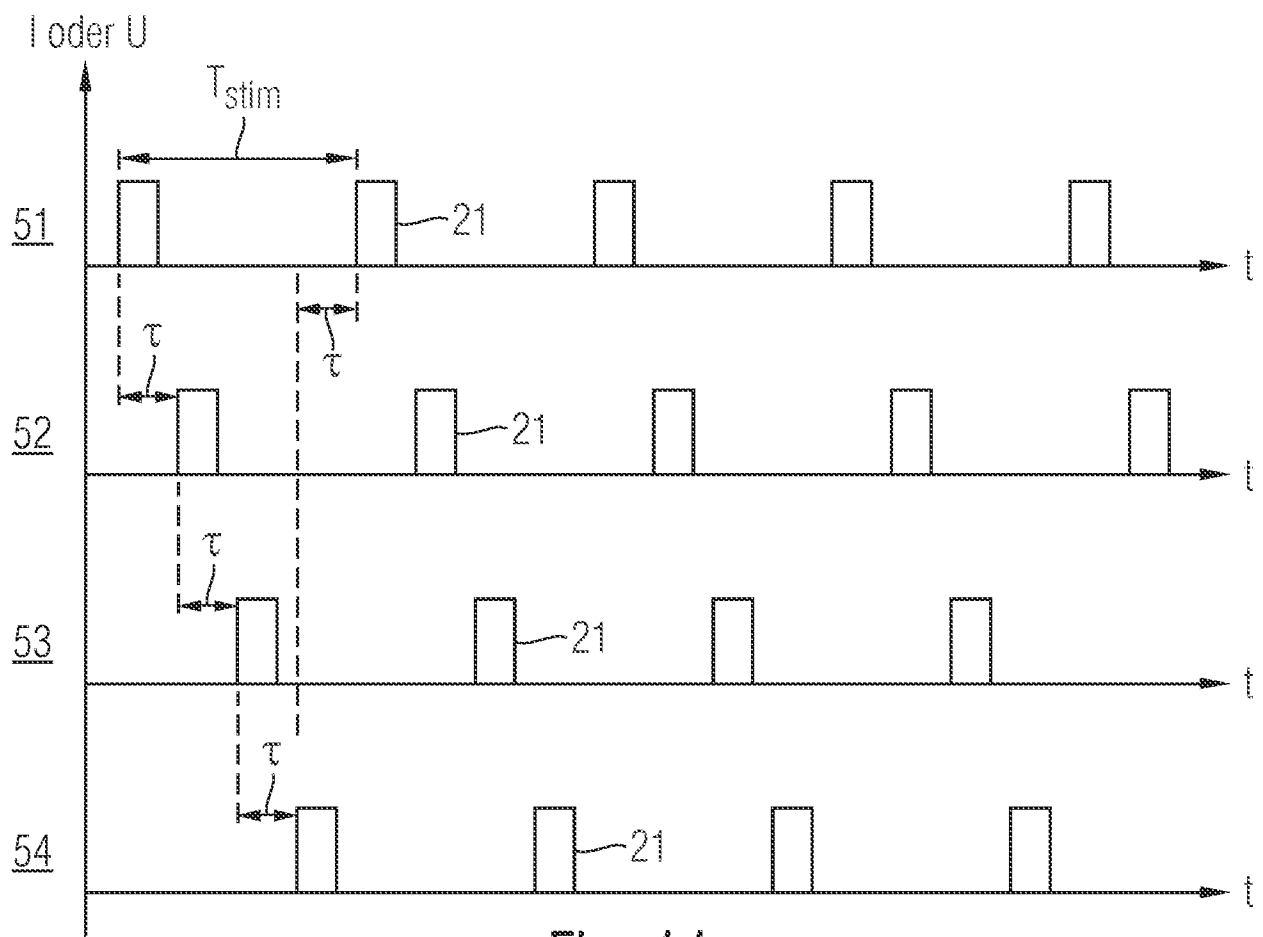


Fig. 11

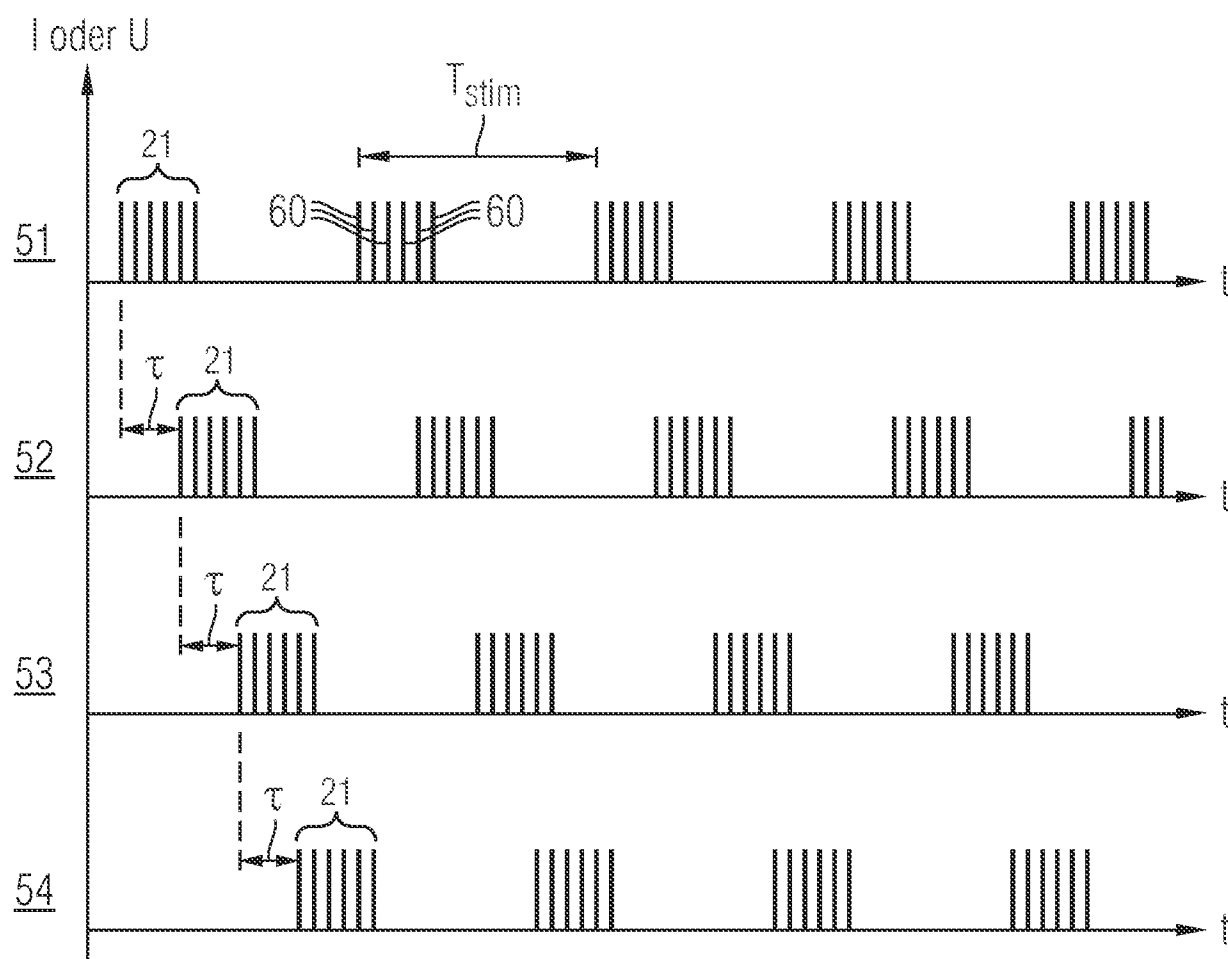


Fig. 12

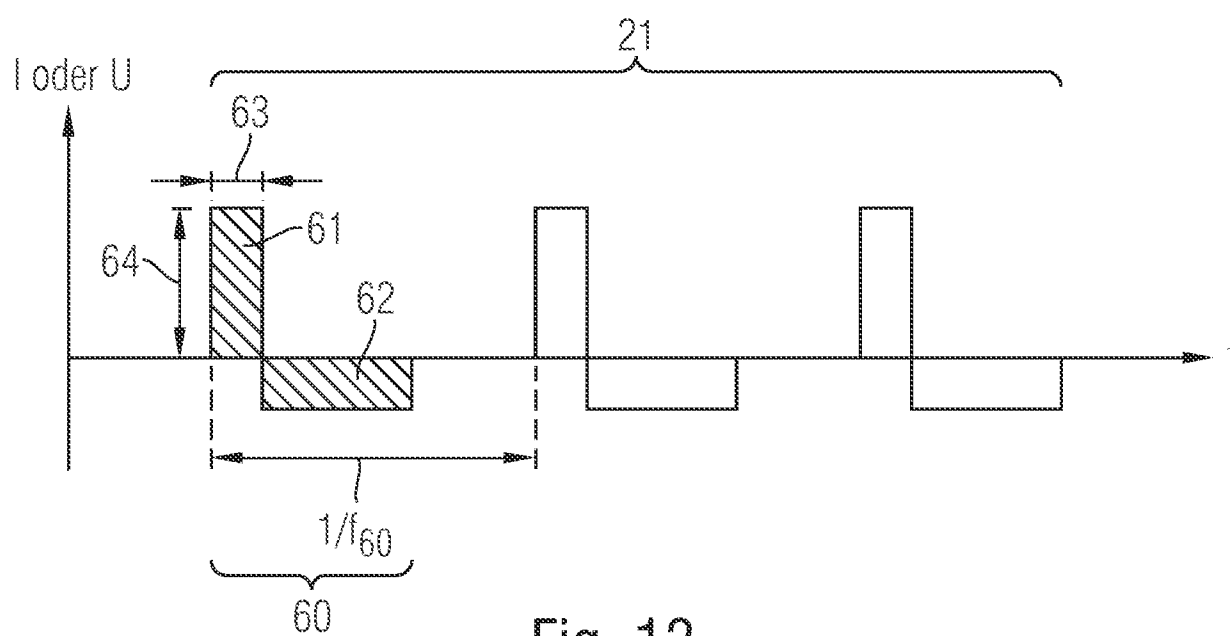


Fig. 13

11/39

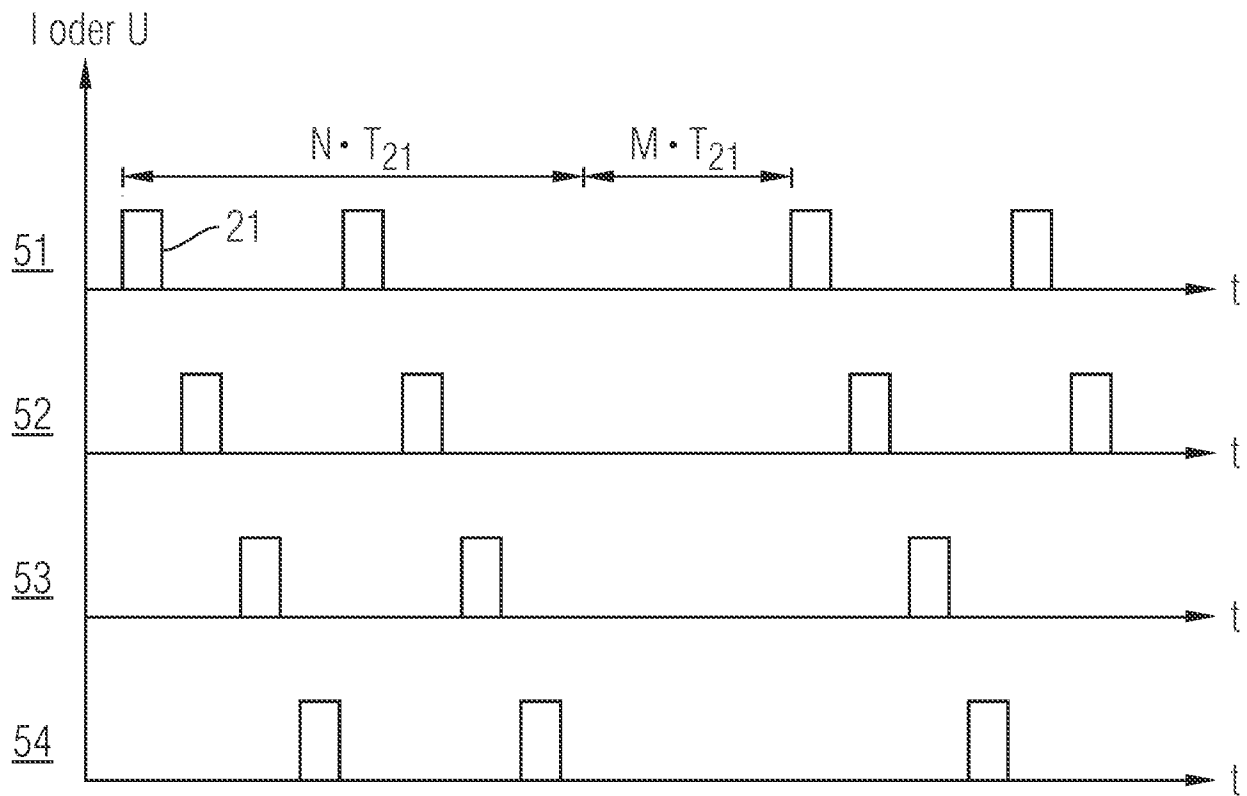


Fig. 14

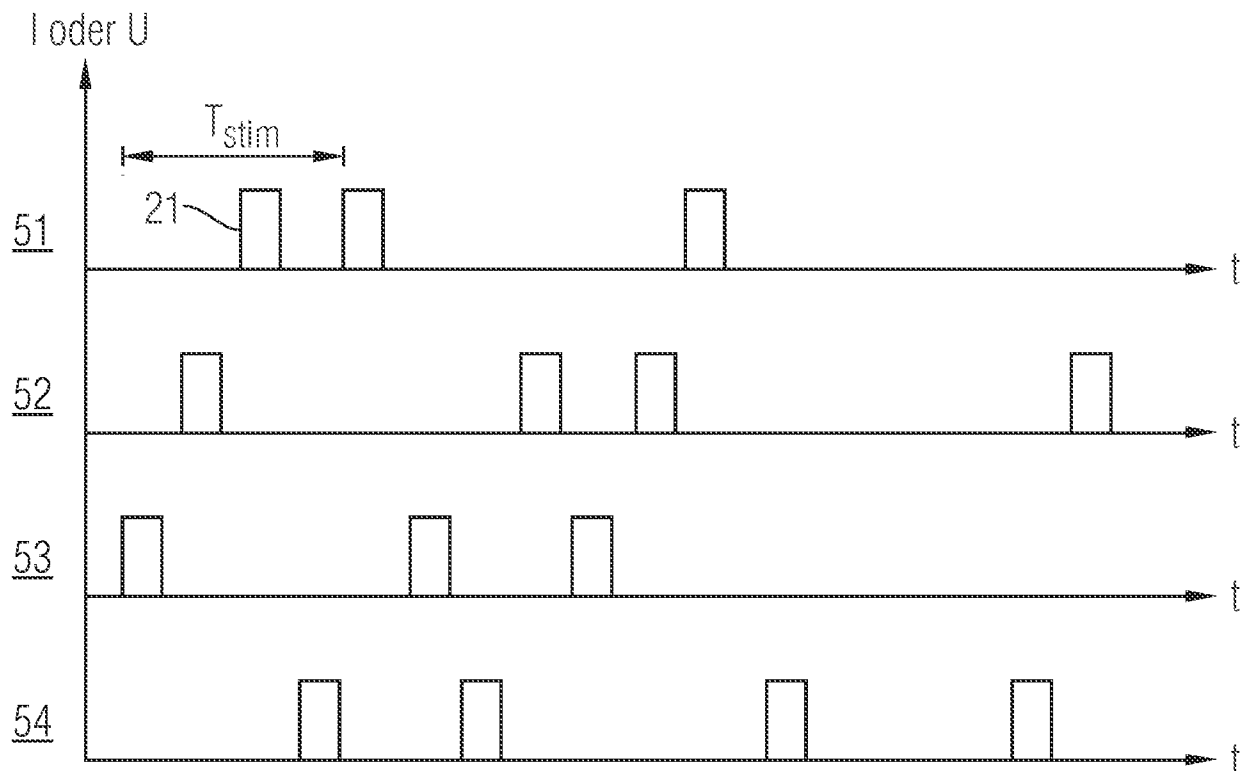


Fig. 15

12/39

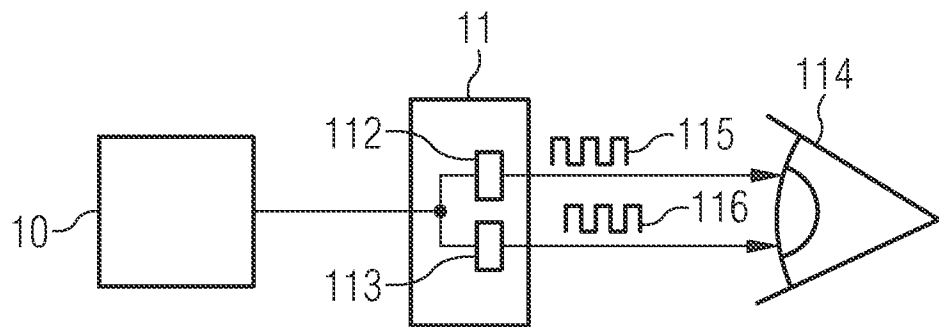


Fig. 16

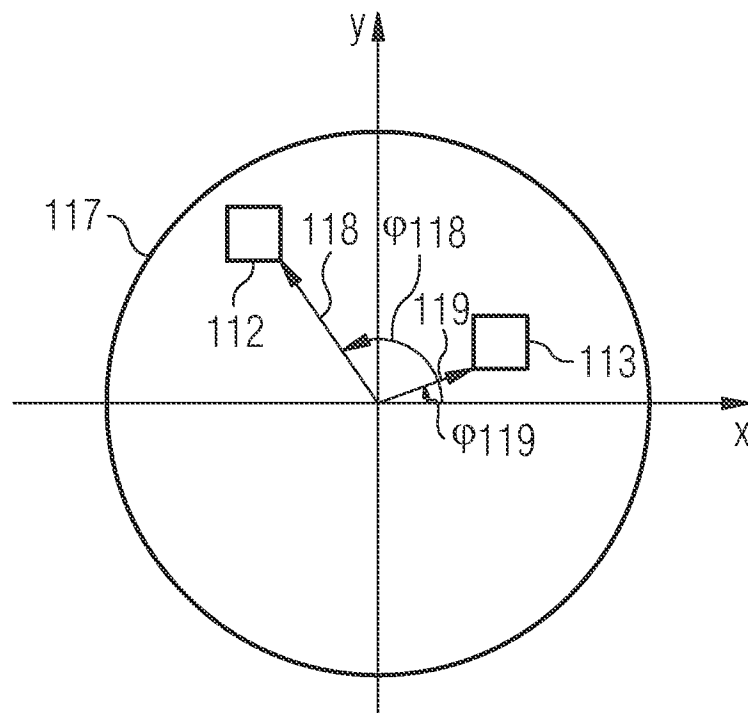


Fig. 17

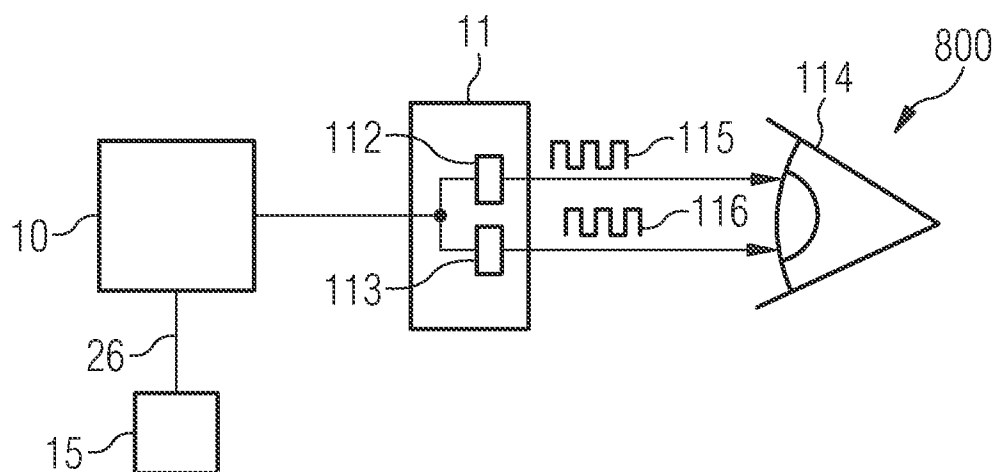


Fig. 18

13/39

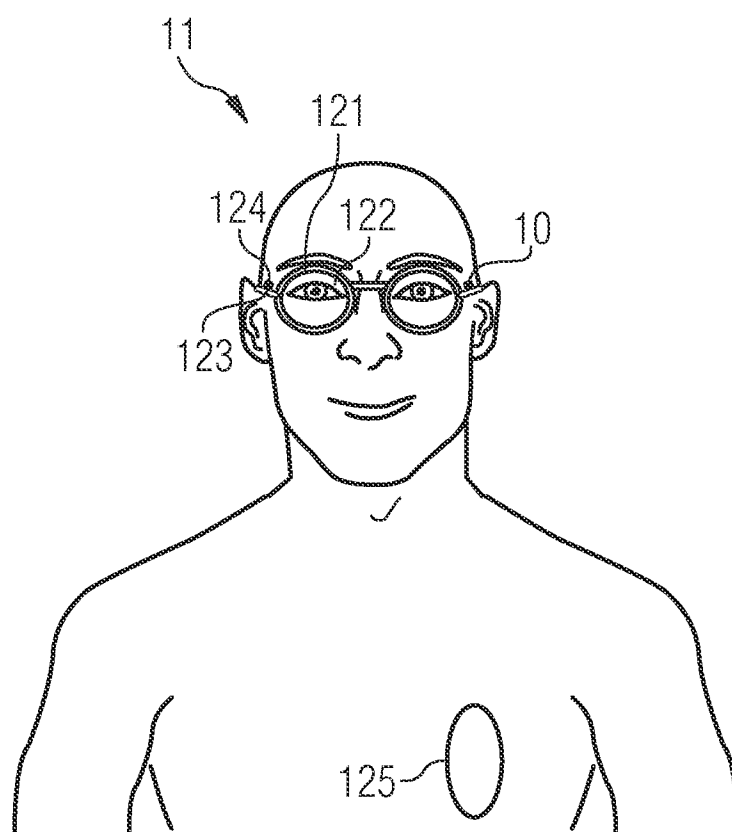


Fig. 19

14/39

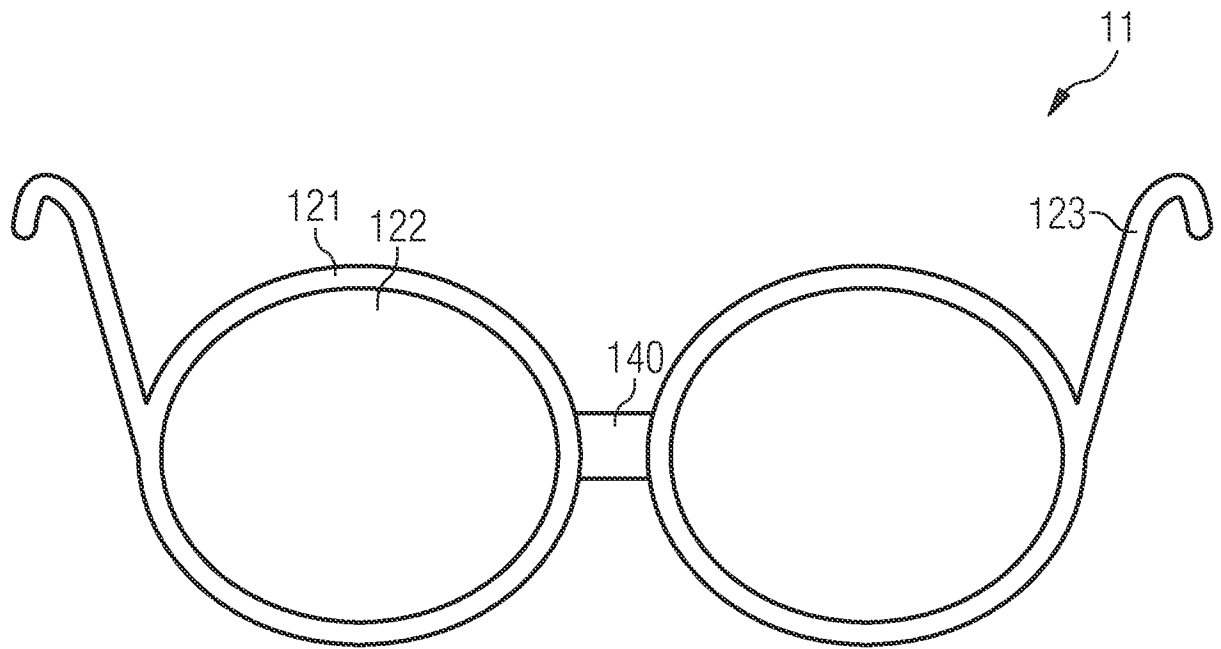


Fig. 20

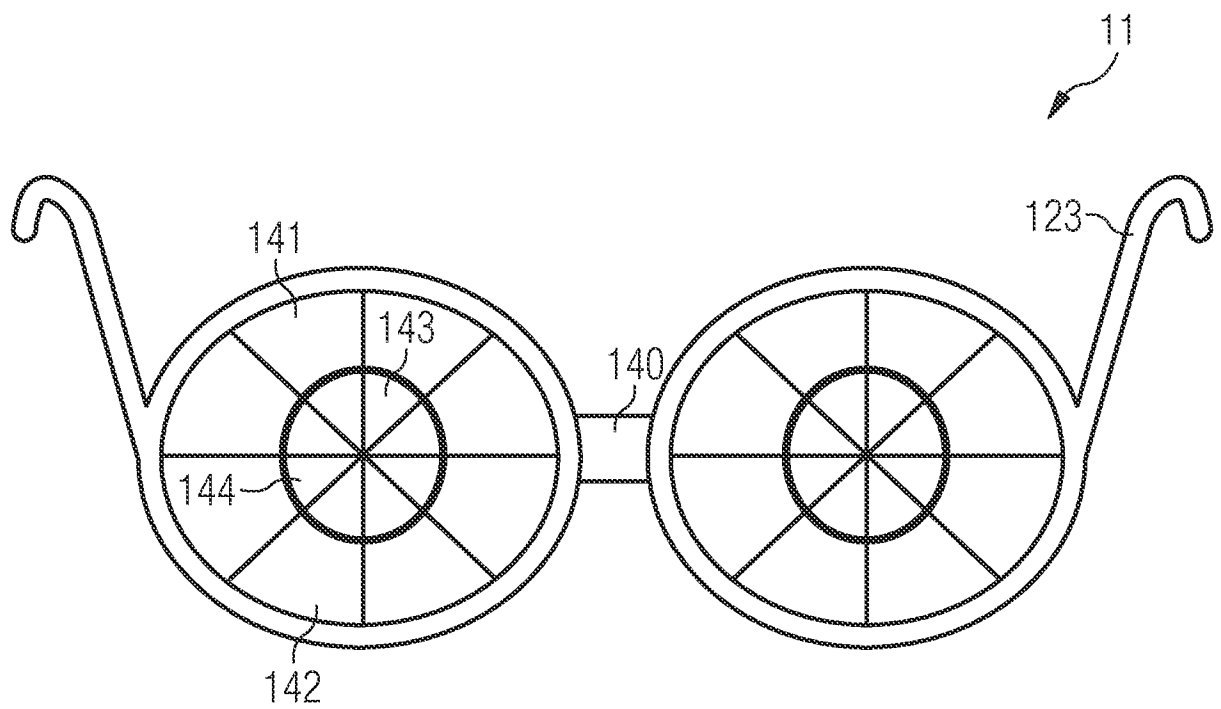


Fig. 21

15/39

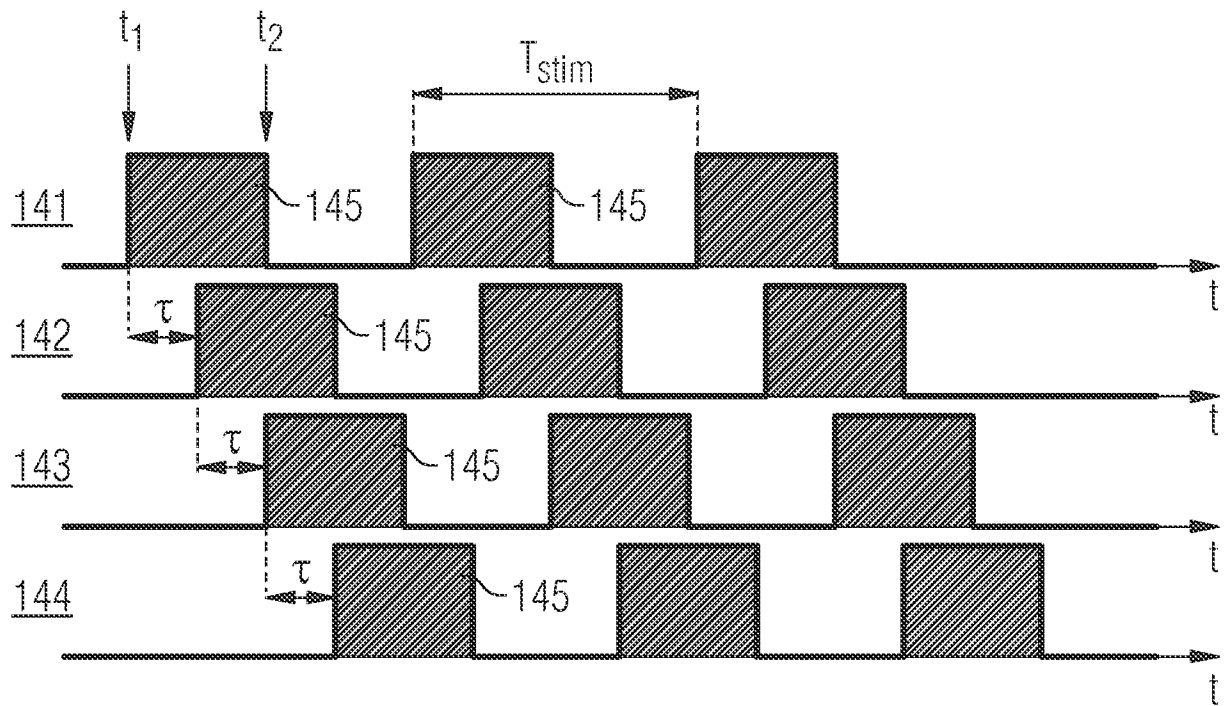


Fig. 22

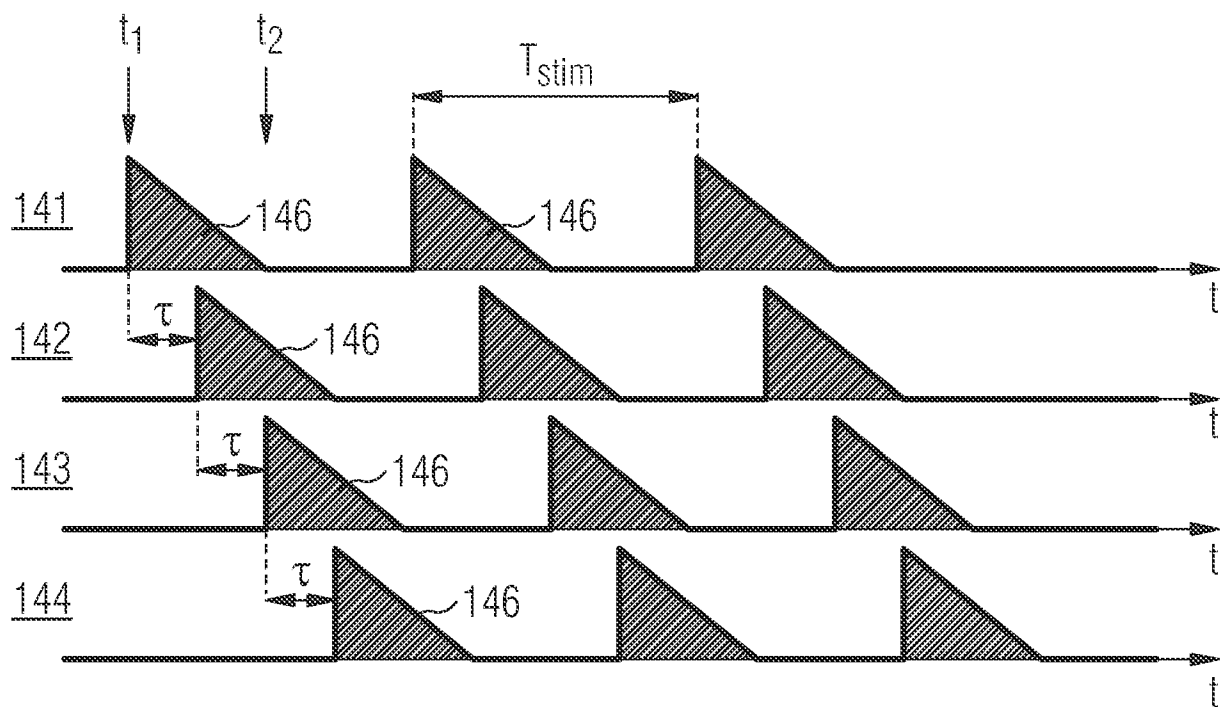


Fig. 23

16/39

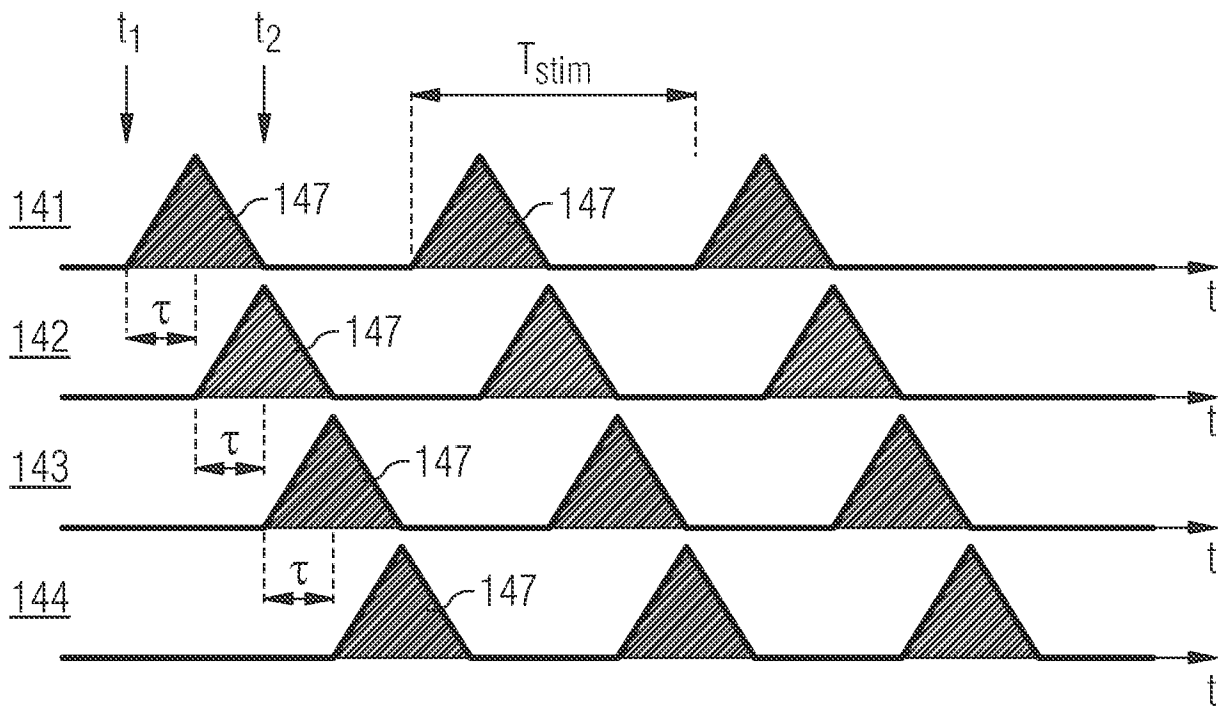


Fig. 24

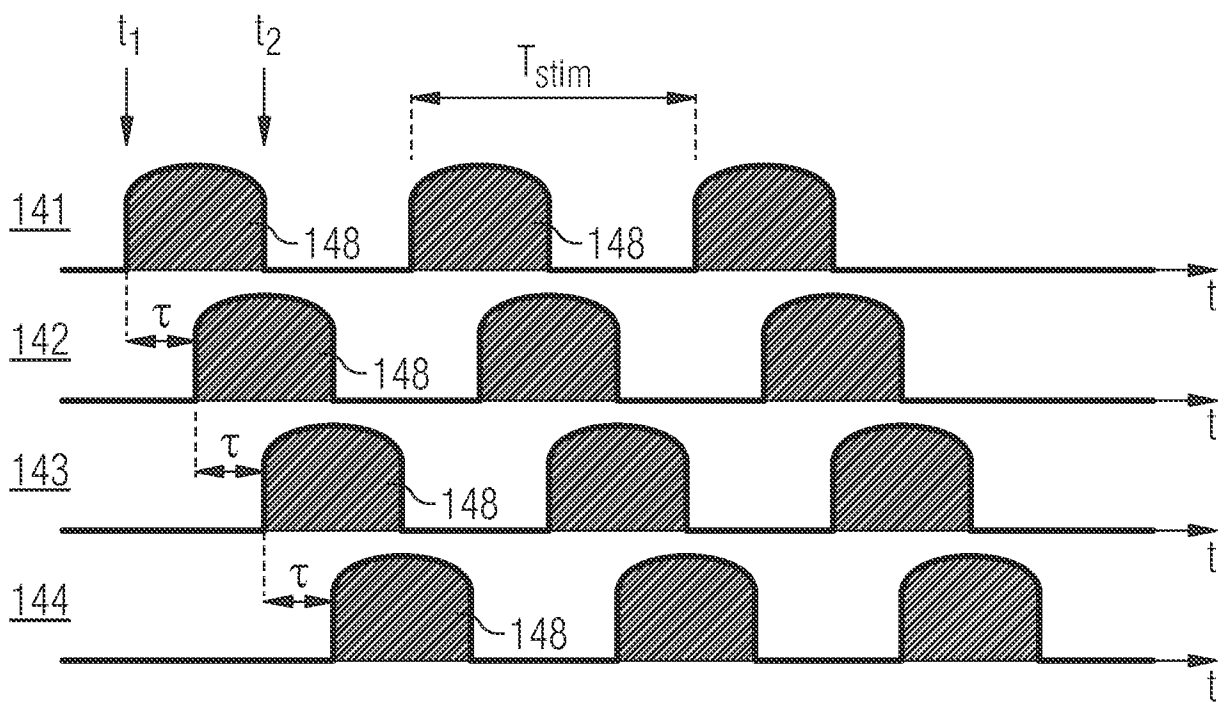


Fig. 25

17/39

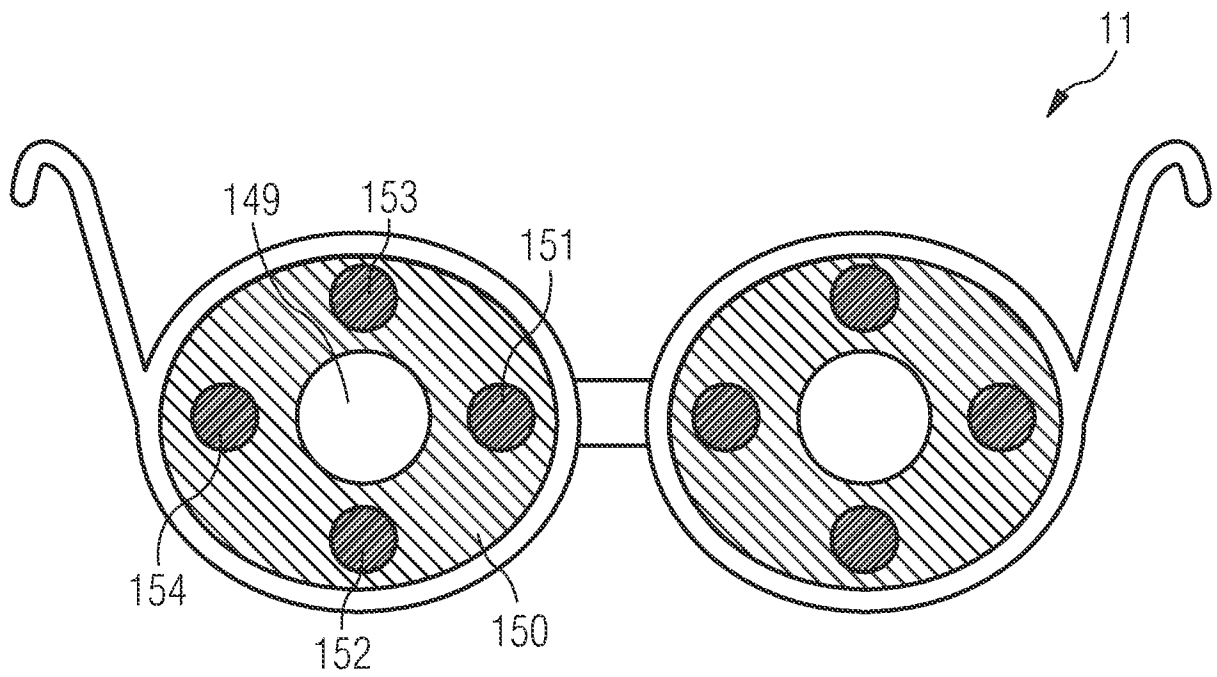


Fig. 26

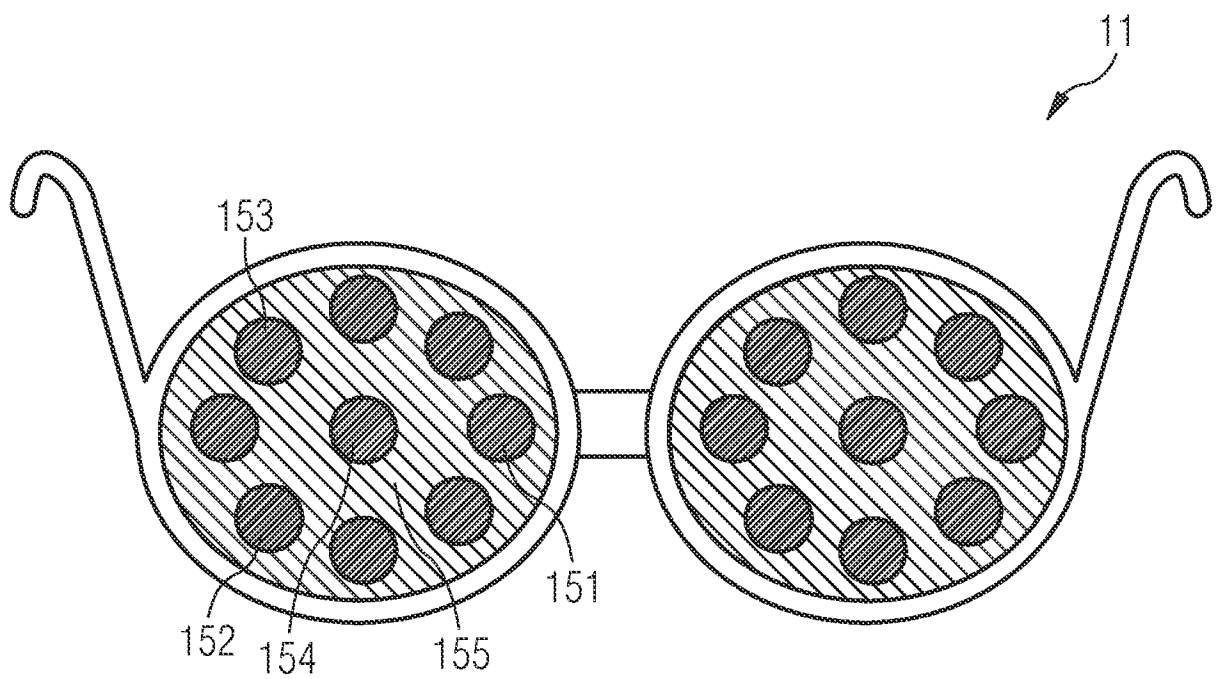


Fig. 27

18/39

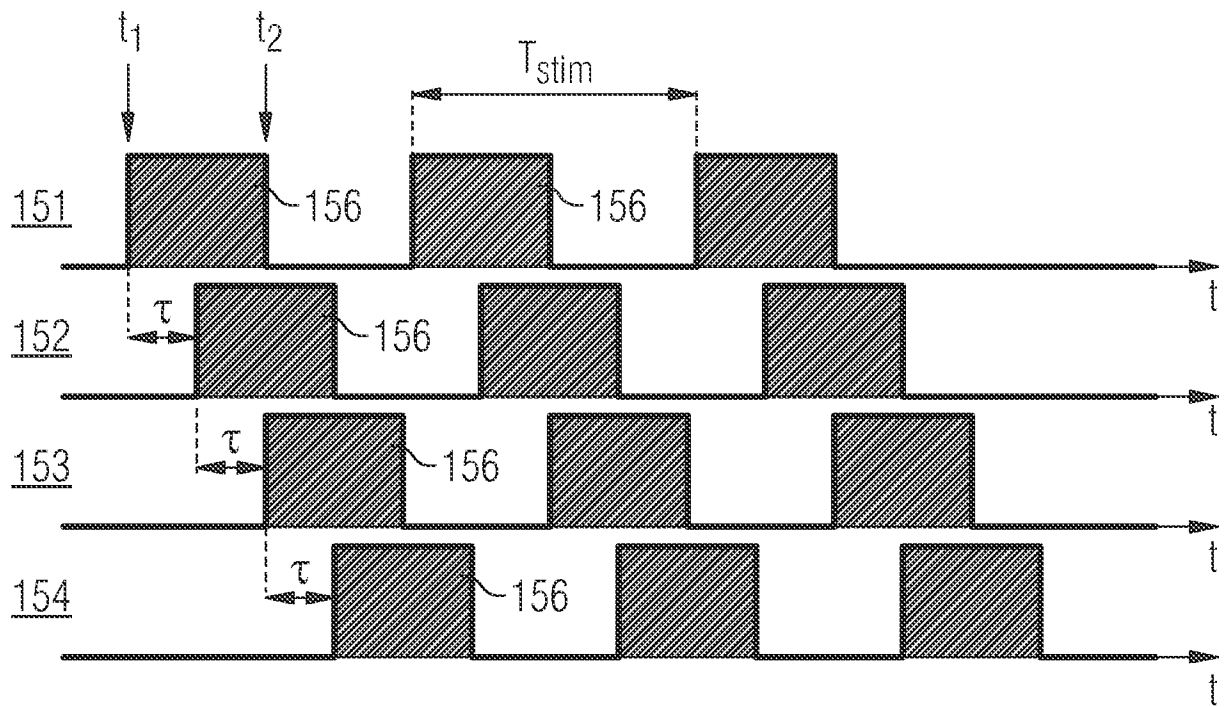


Fig. 28

19/39

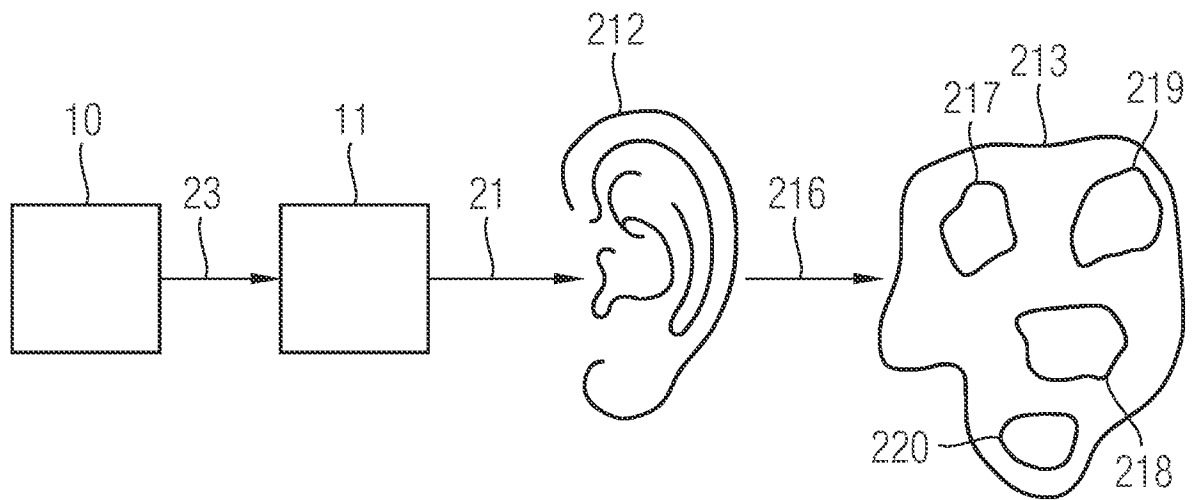


Fig. 29

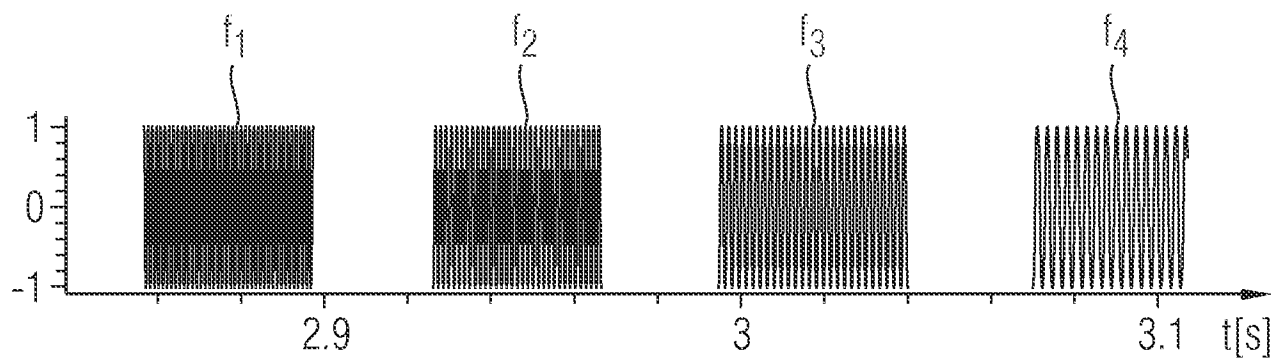


Fig. 30

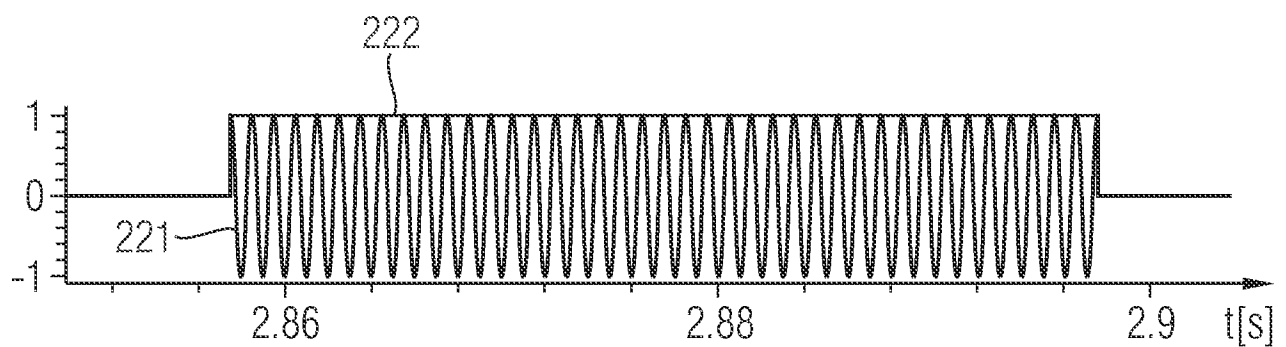


Fig. 31

20/39

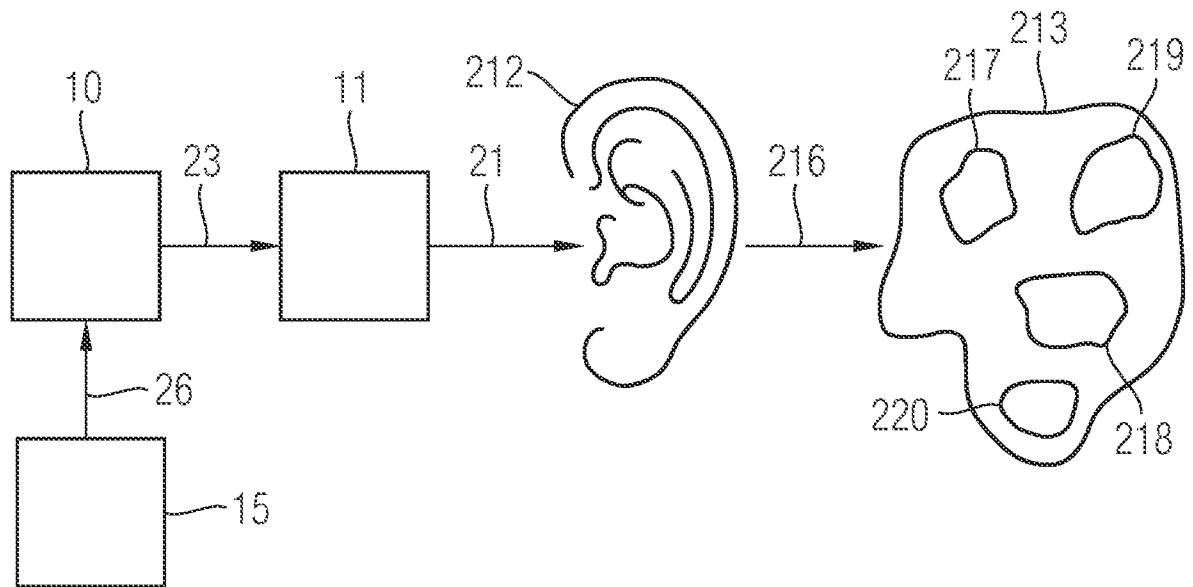


Fig. 32

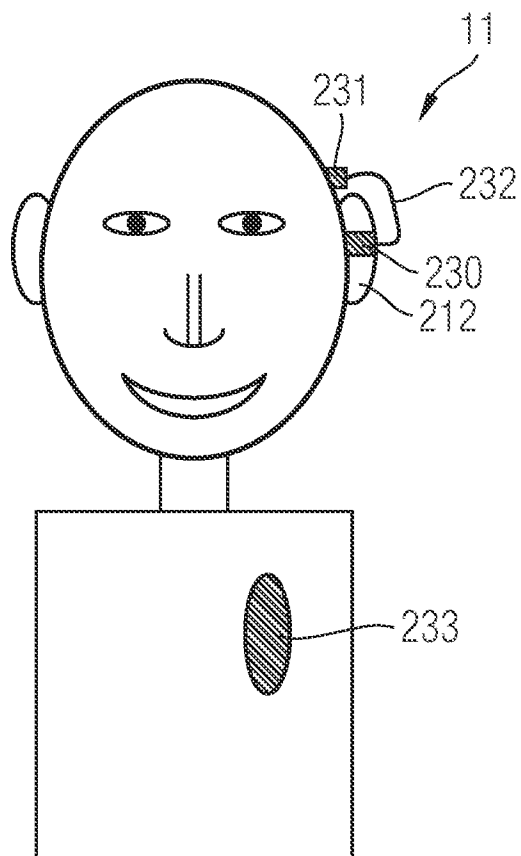


Fig. 33

21/39

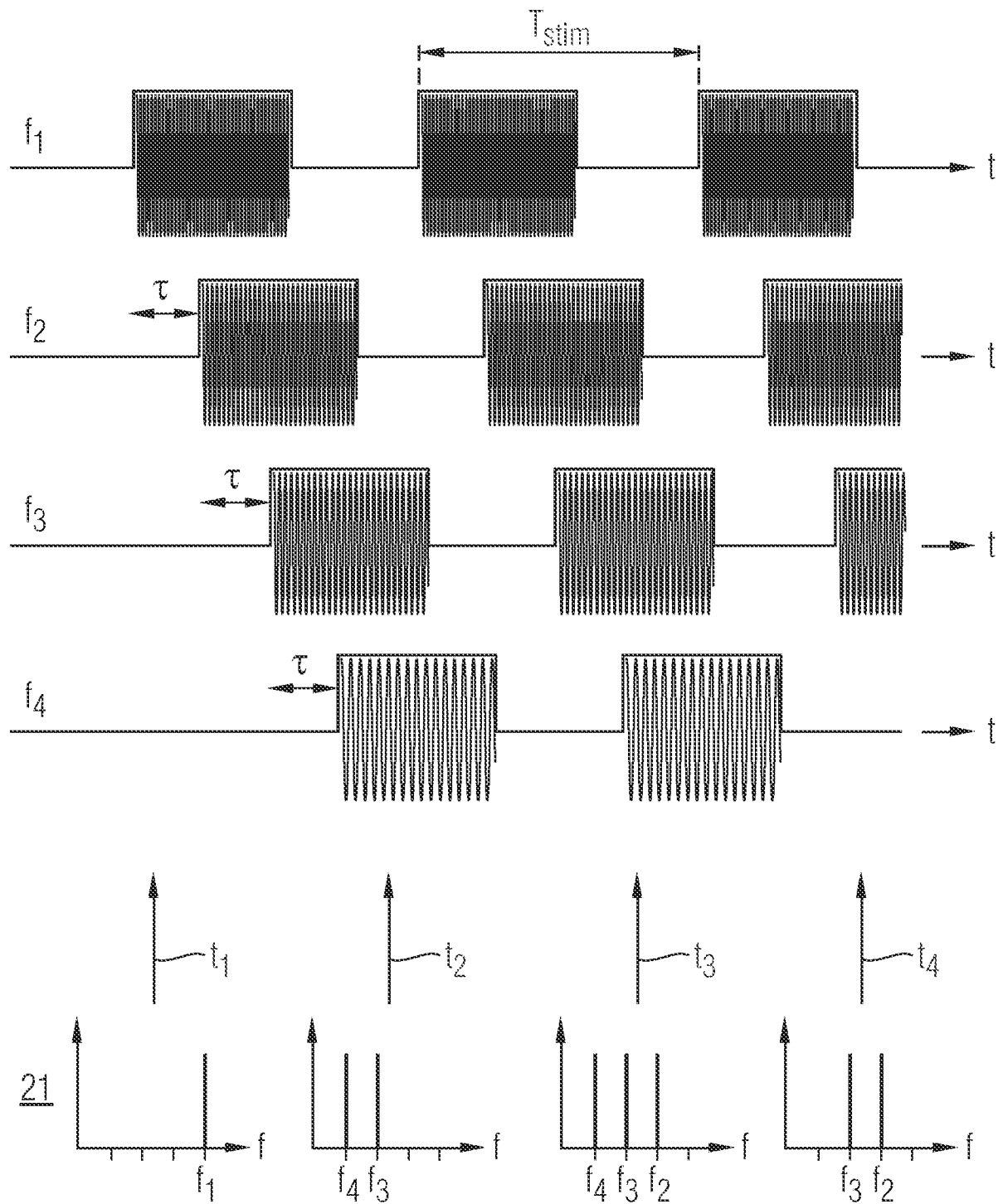


Fig. 34

22/39

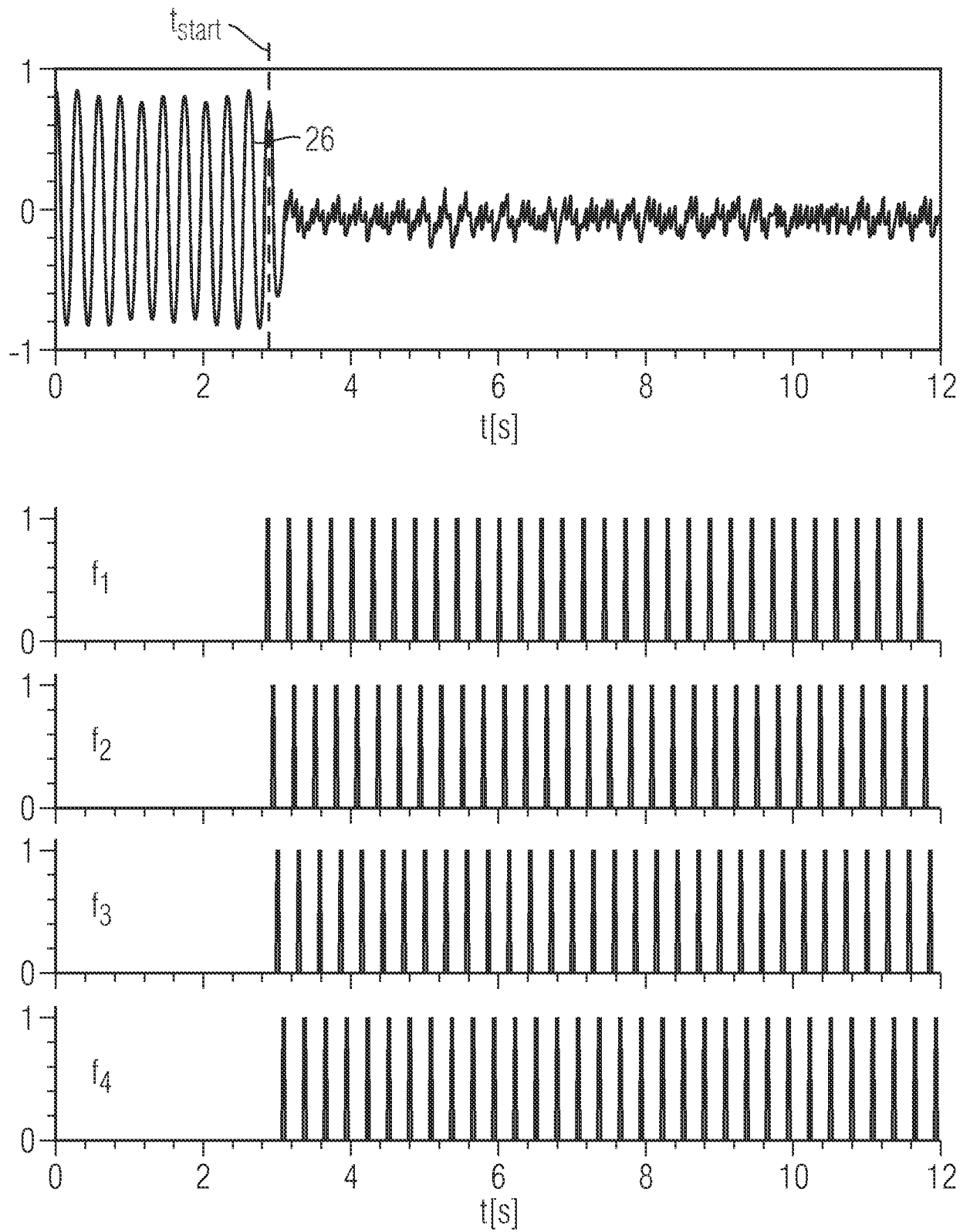


Fig. 35

23/39

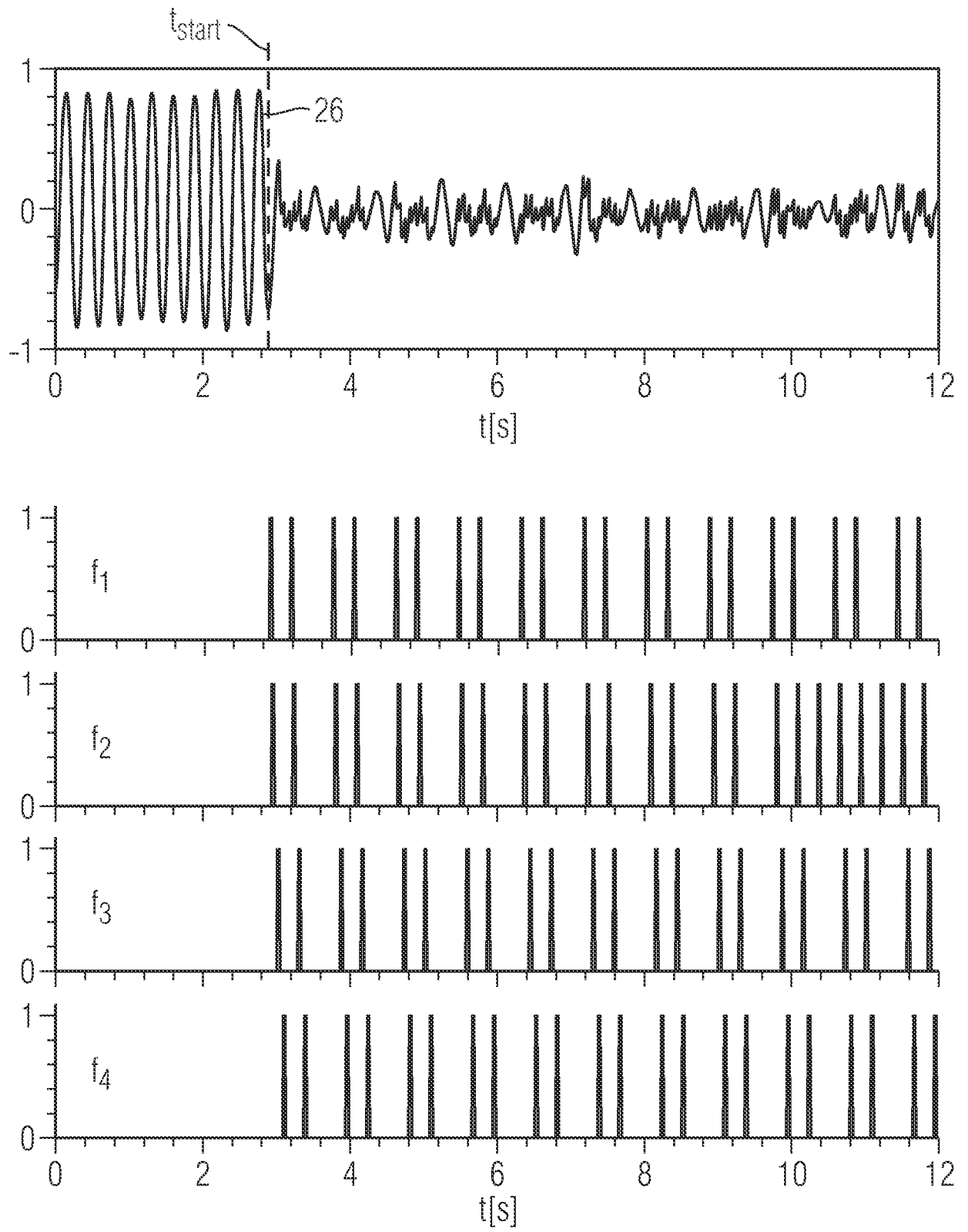


Fig. 36

24/39

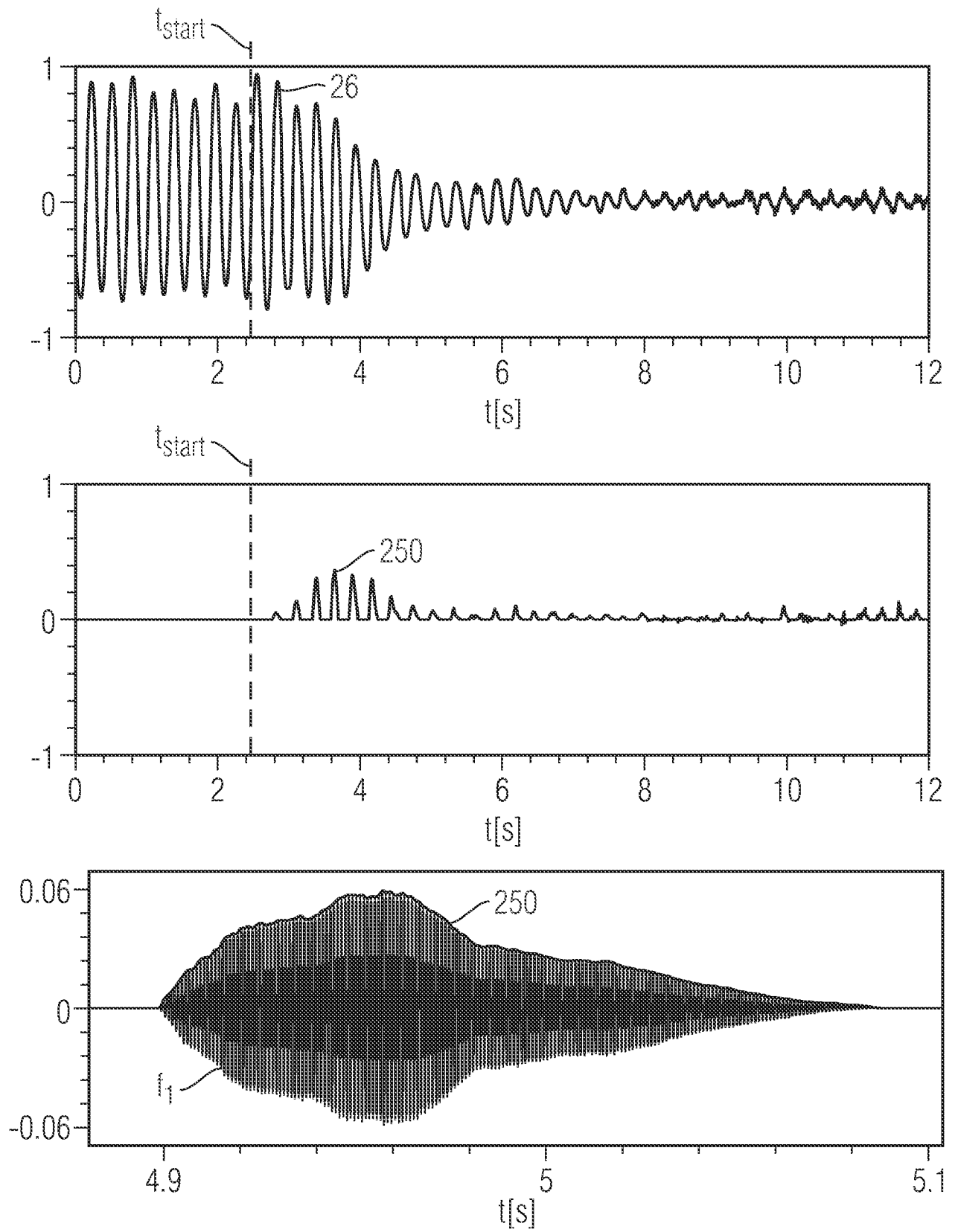


Fig. 37

25/39

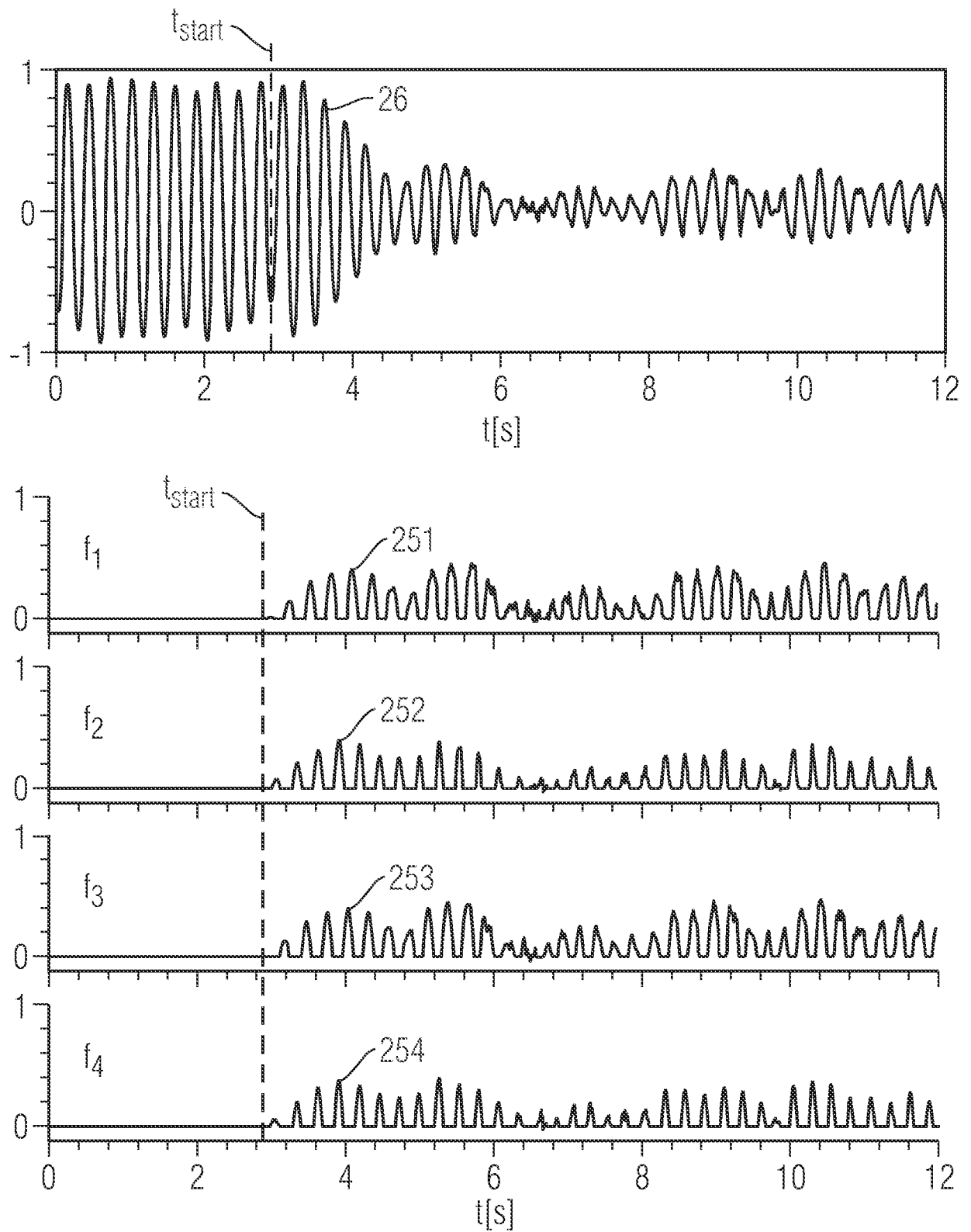


Fig. 38

26/39

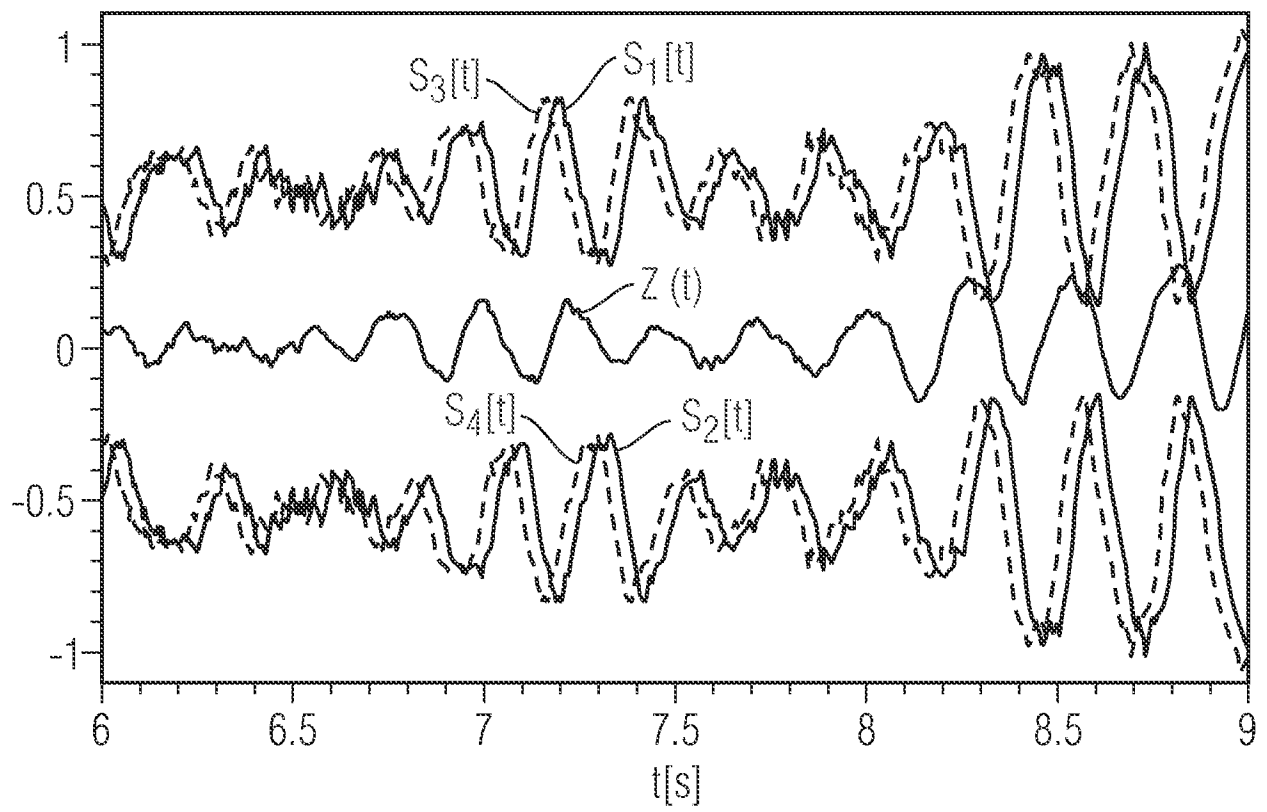


Fig. 39A

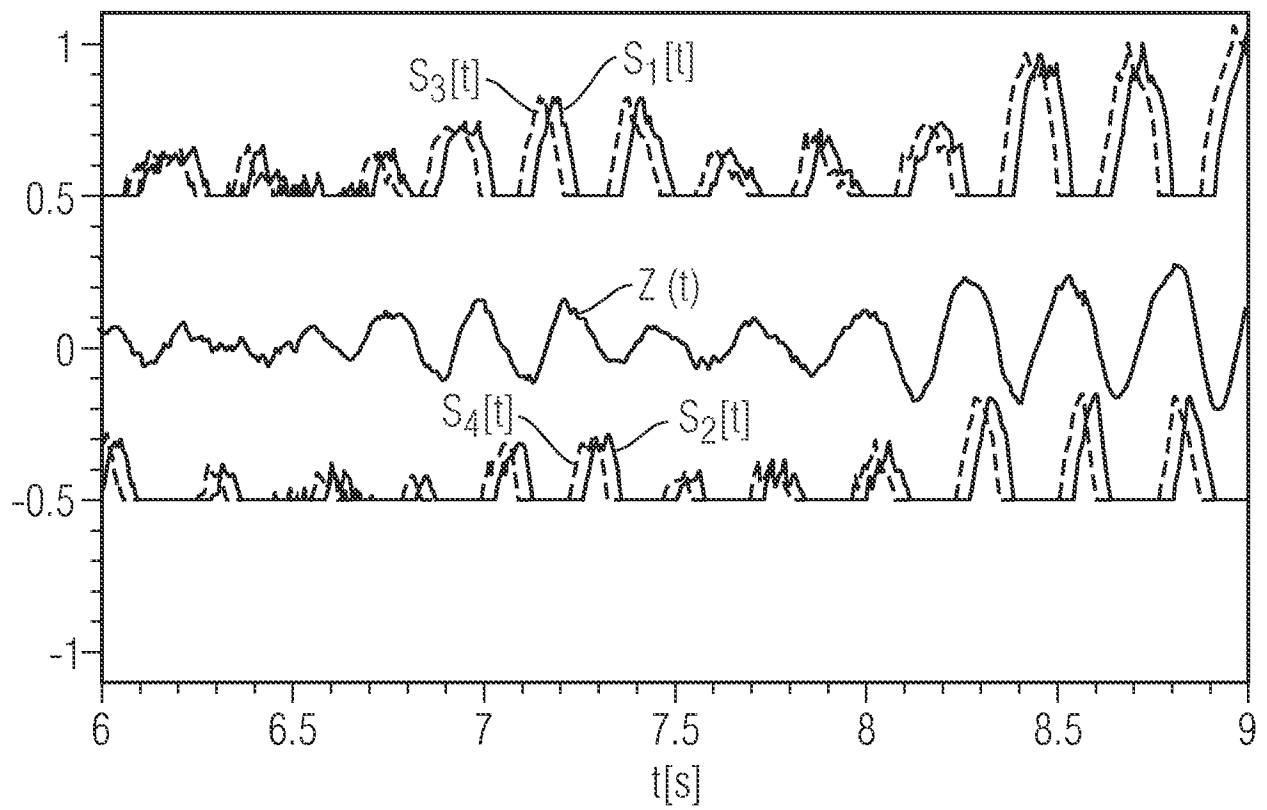


Fig. 39B

27/39

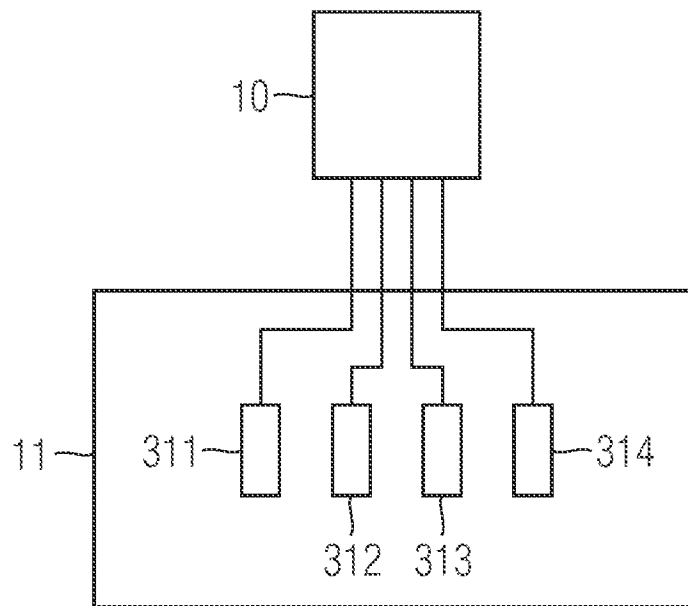


Fig. 40

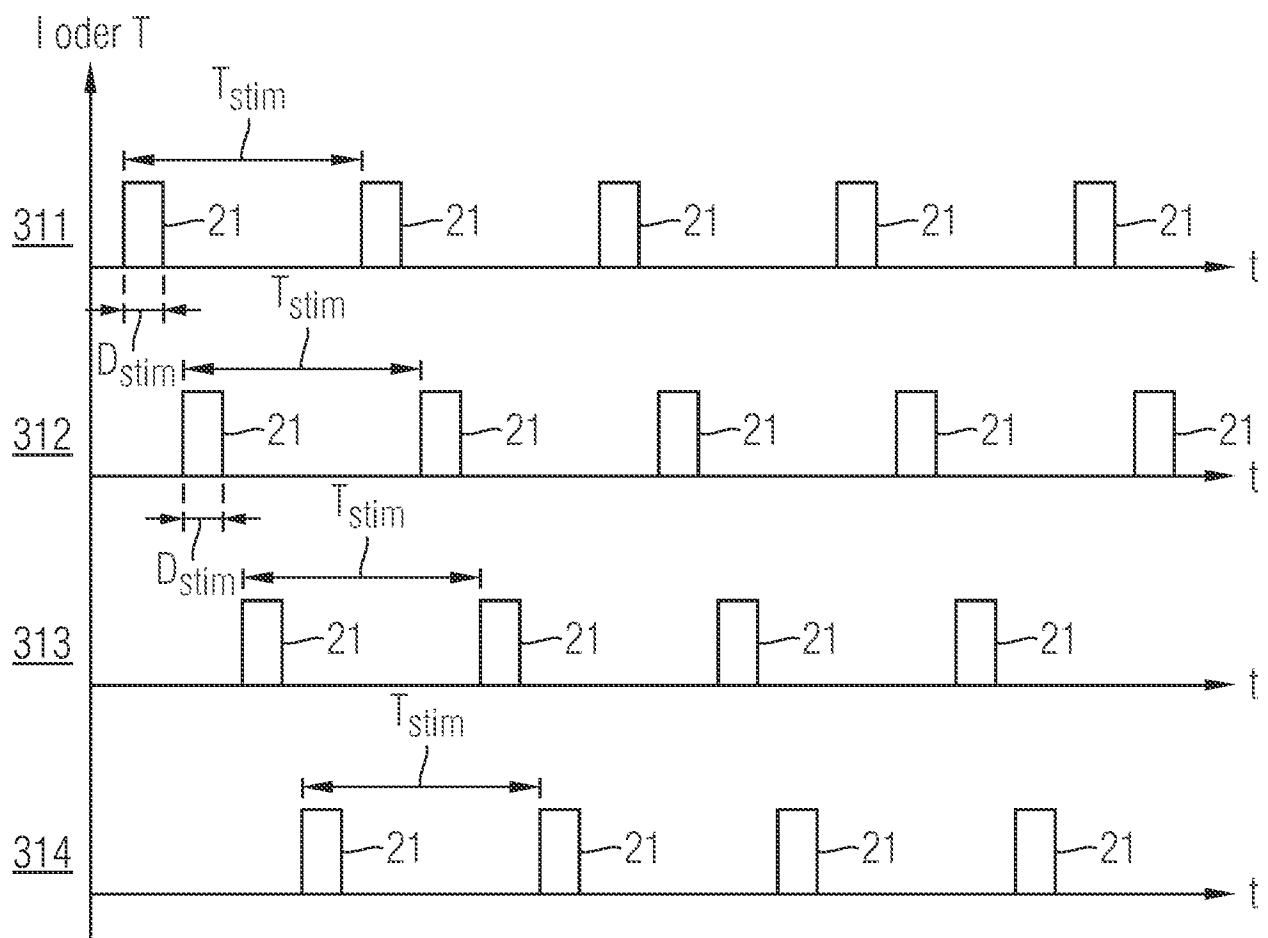


Fig. 41

28/39

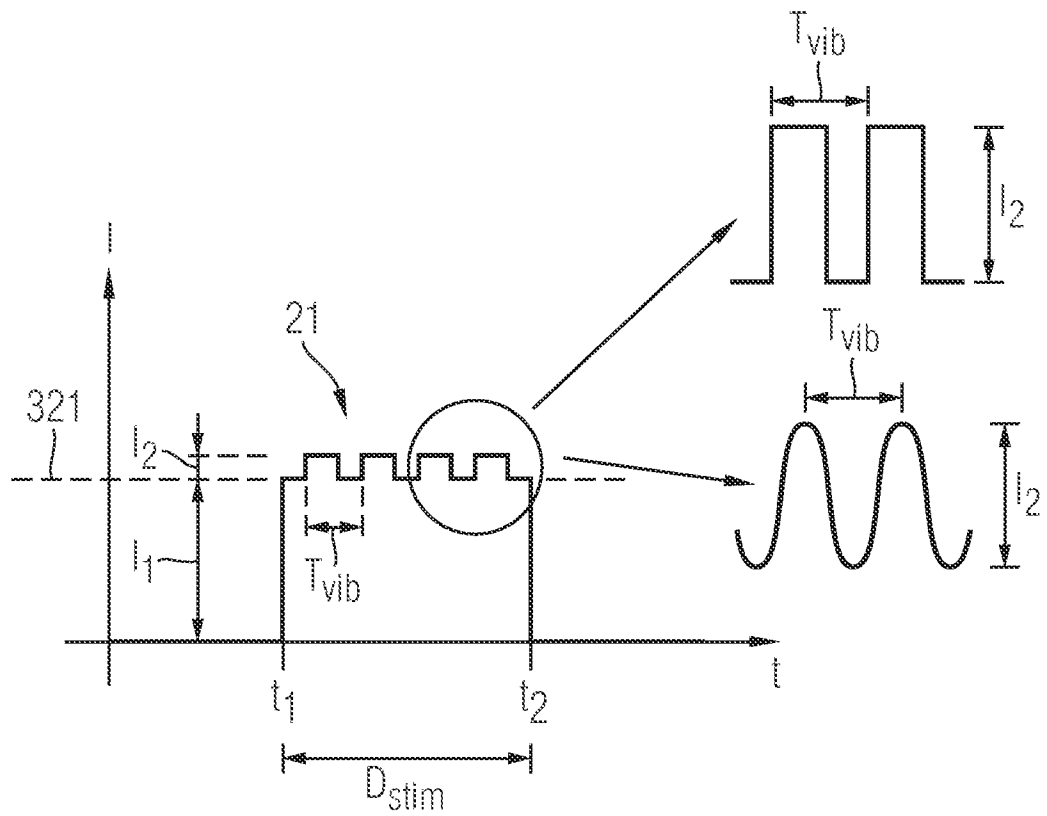


Fig. 42A

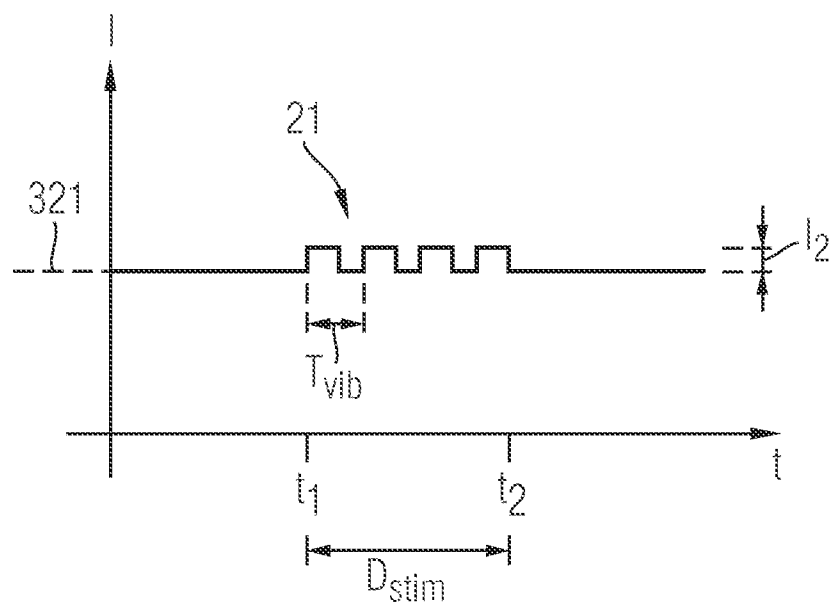


Fig. 42B

29/39

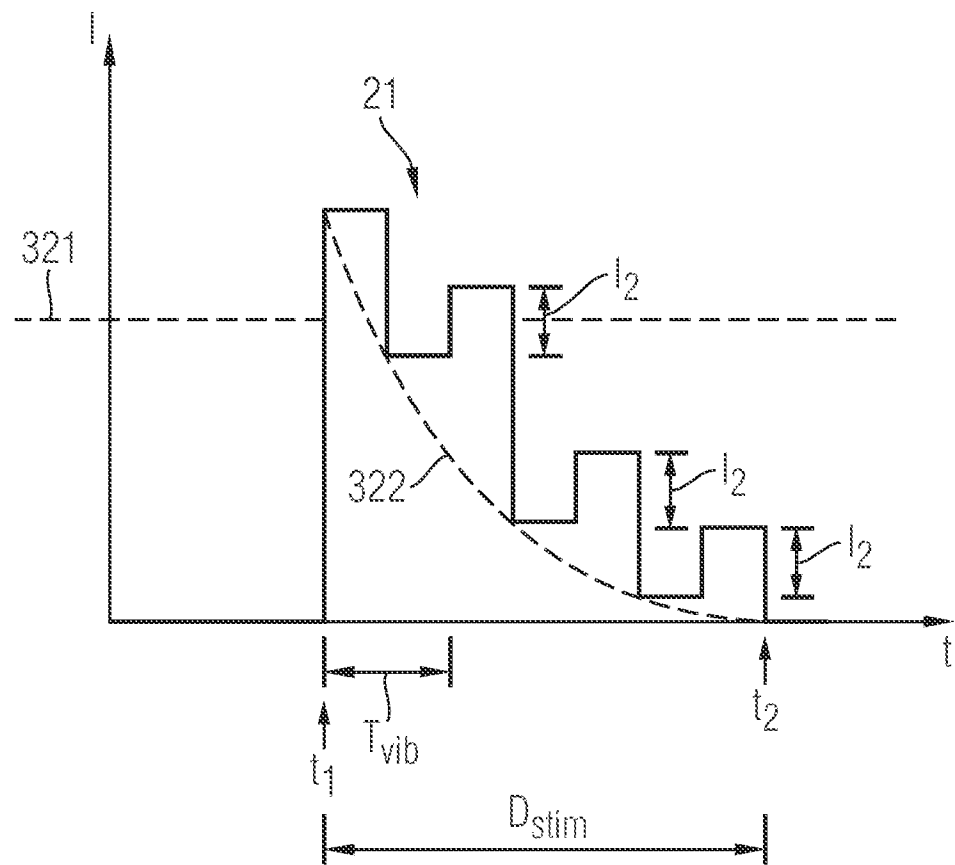


Fig. 42C

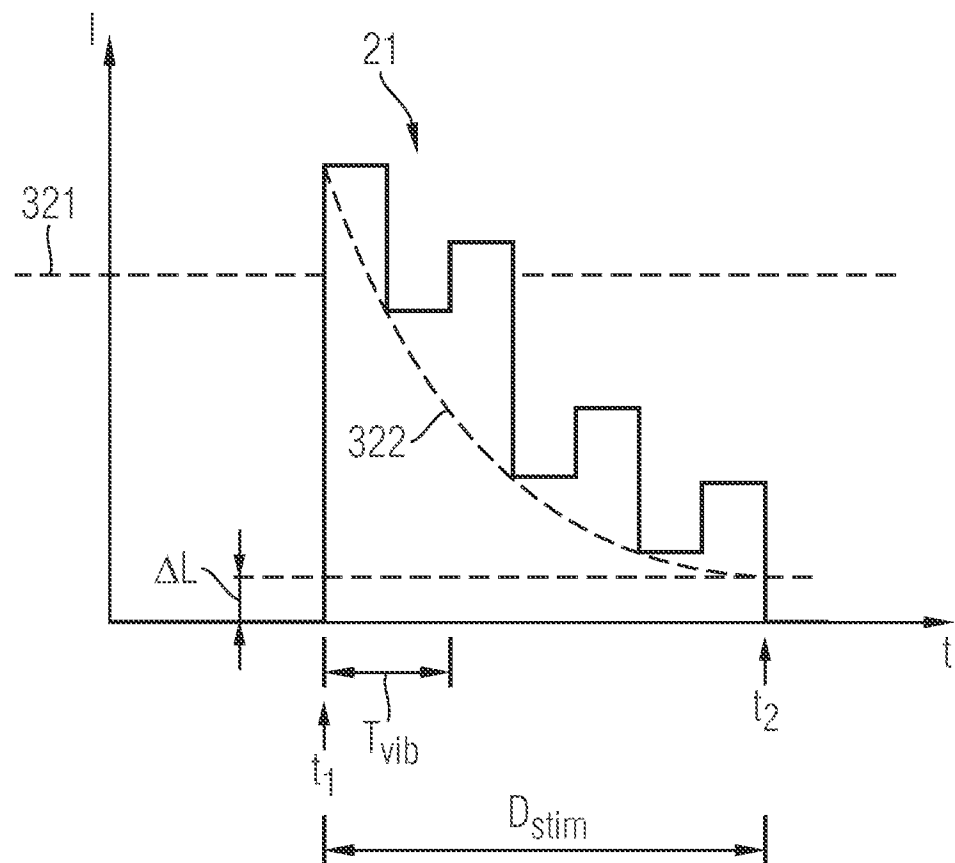


Fig. 42D

30/39

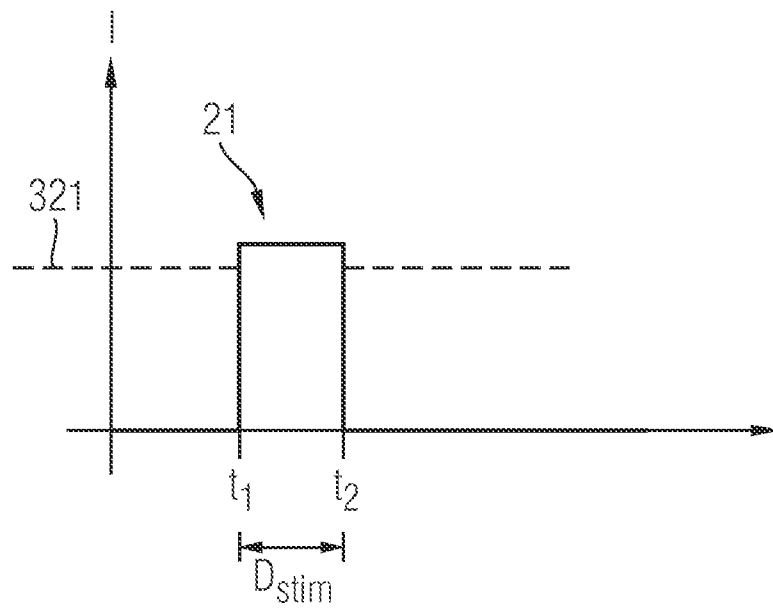


Fig. 43

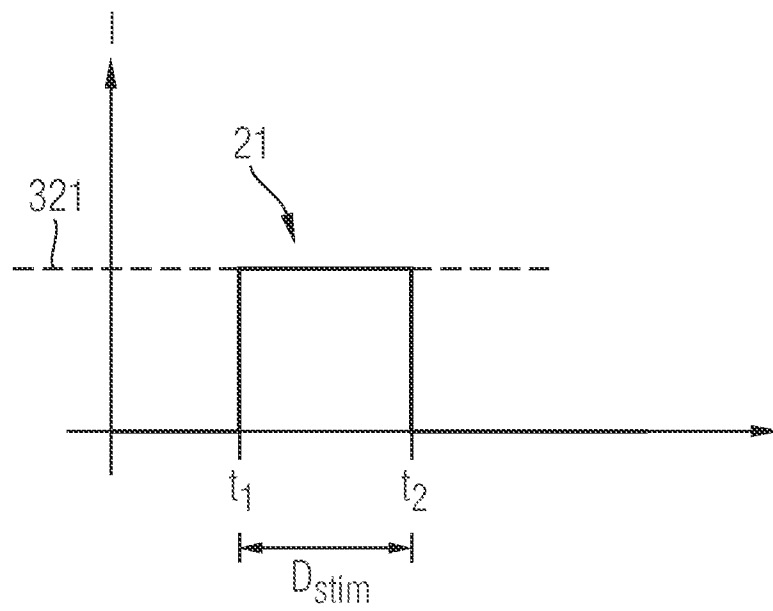


Fig. 44A

31/39

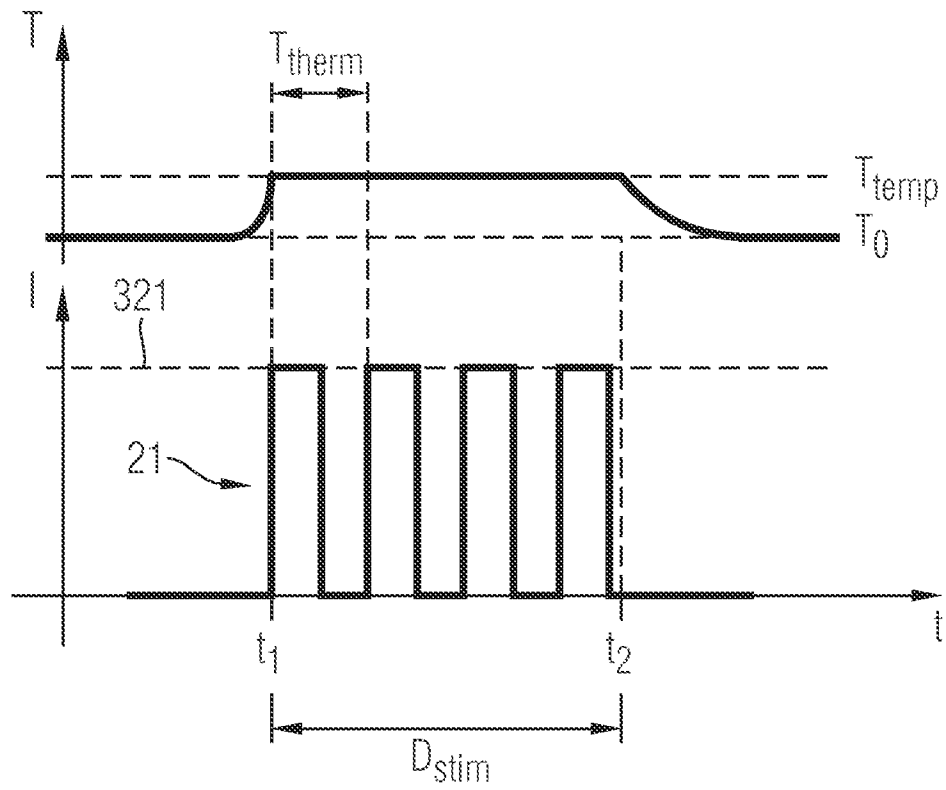


Fig. 44B

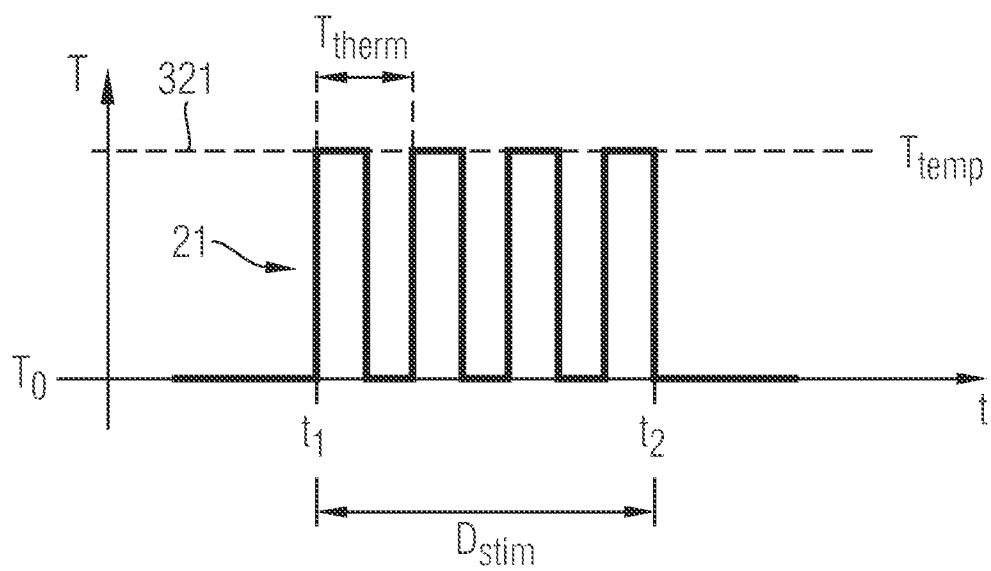


Fig. 44C

32/39

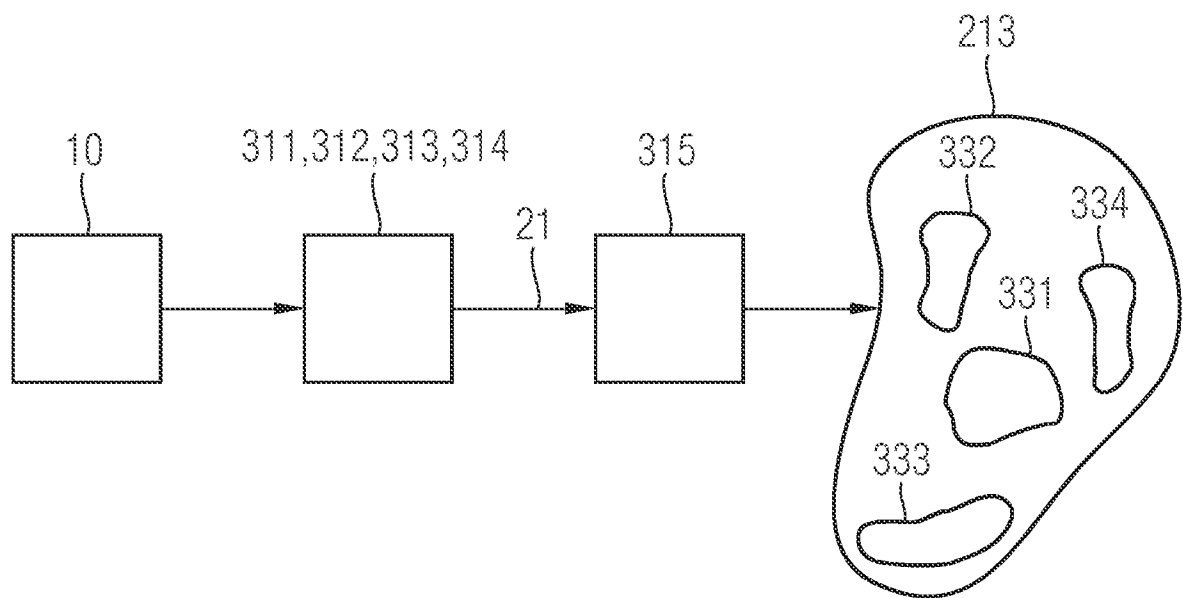


Fig. 45

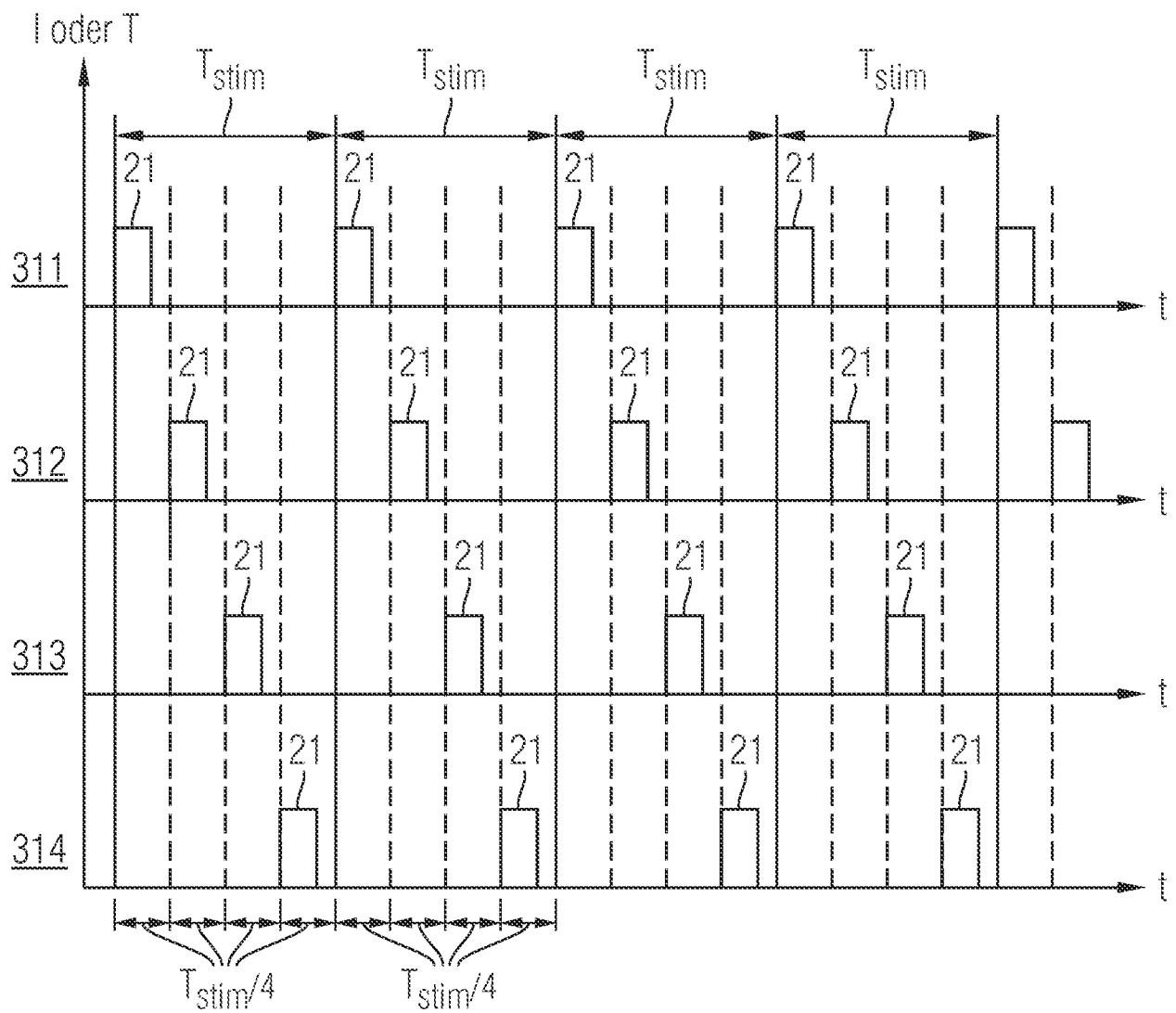


Fig. 46

33/39

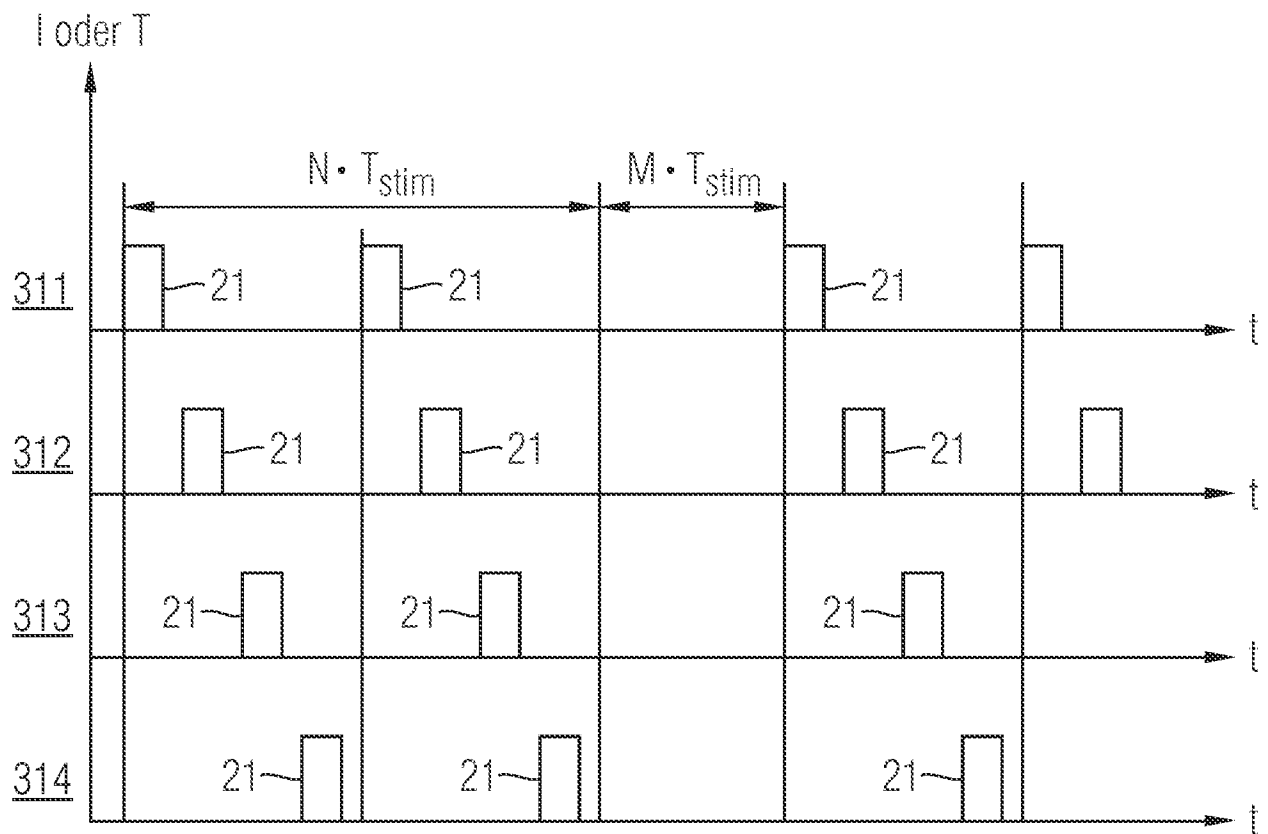


Fig. 47

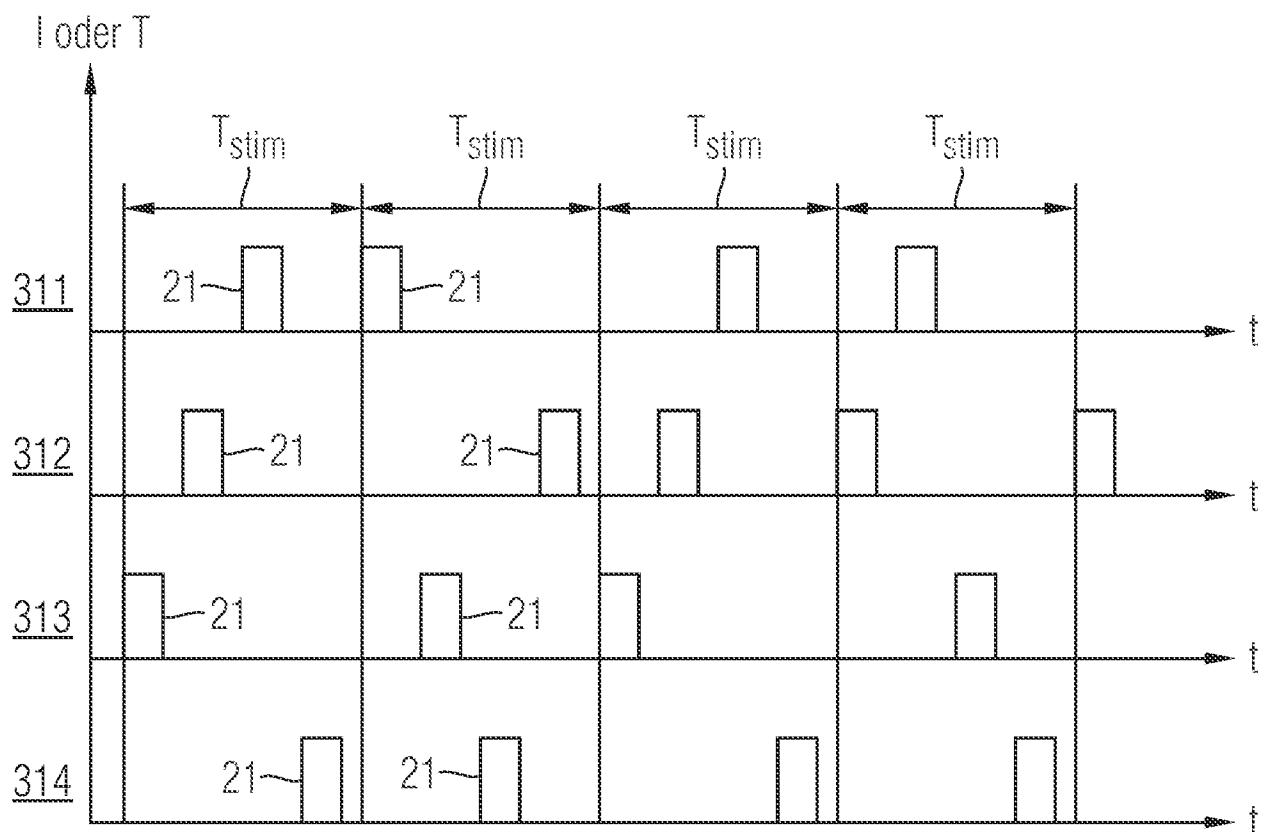


Fig. 48

34/39

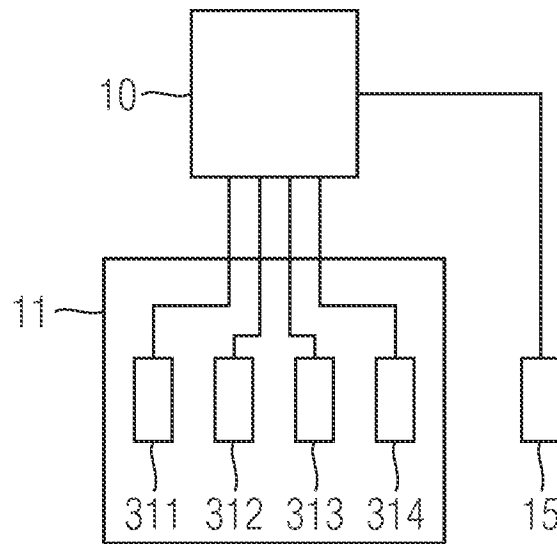


Fig. 49

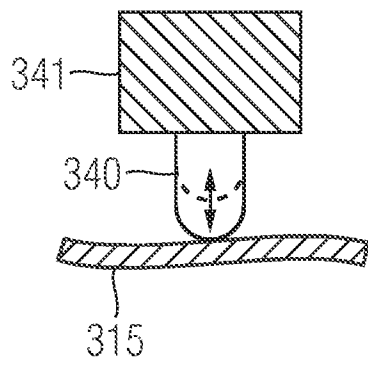


Fig. 50A

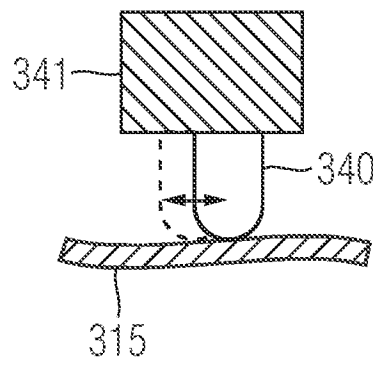


Fig. 50B

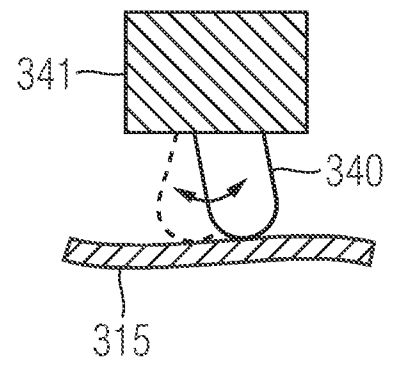


Fig. 50C

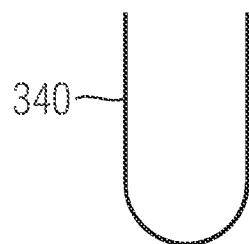


Fig. 51A

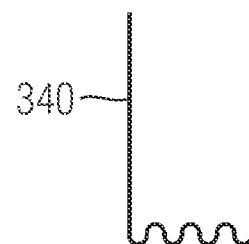


Fig. 51B

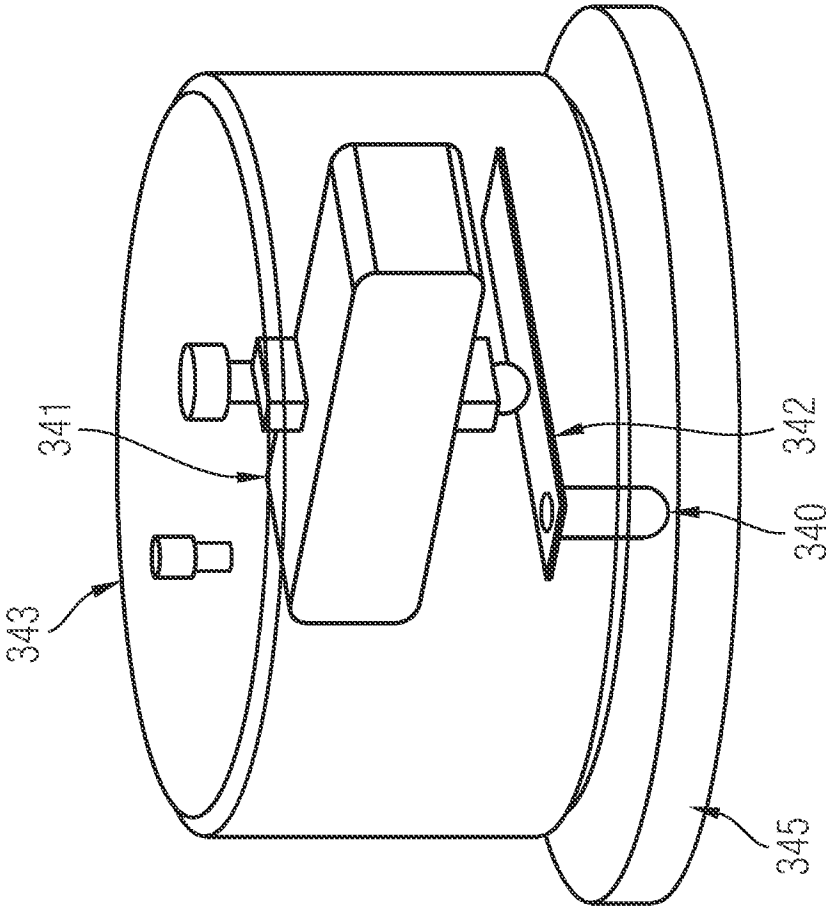


Fig. 52A

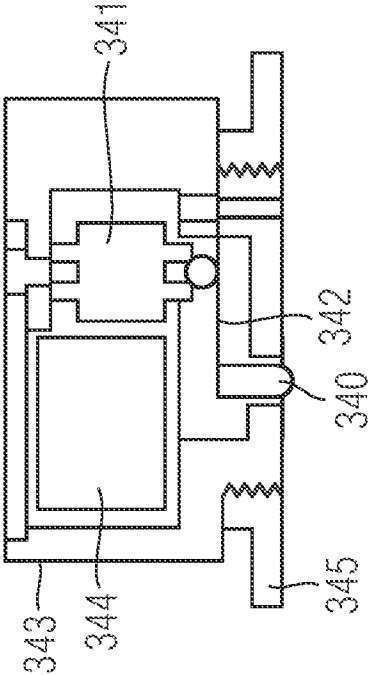


Fig. 52C

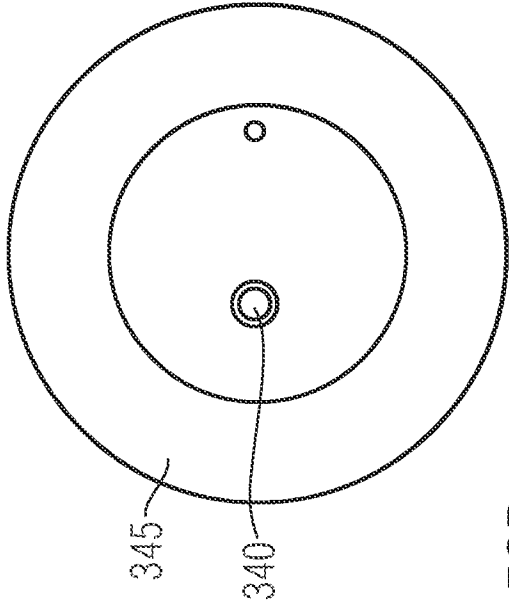


Fig. 52B

36/39

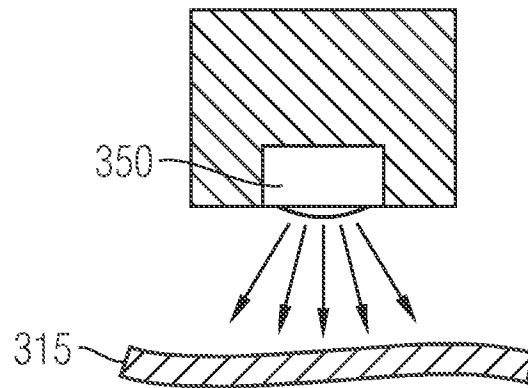


Fig. 53A

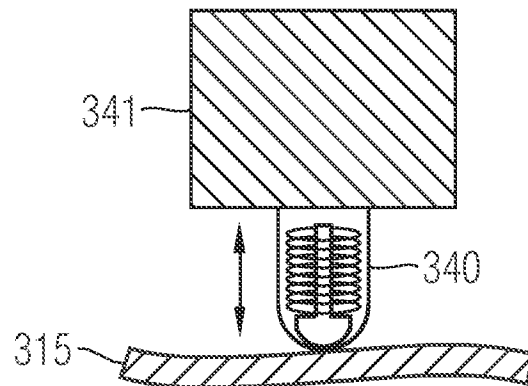


Fig. 53B

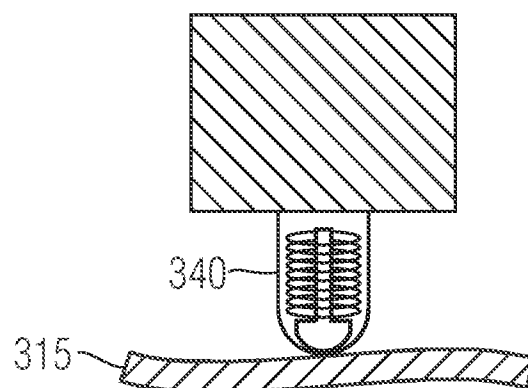


Fig. 53C

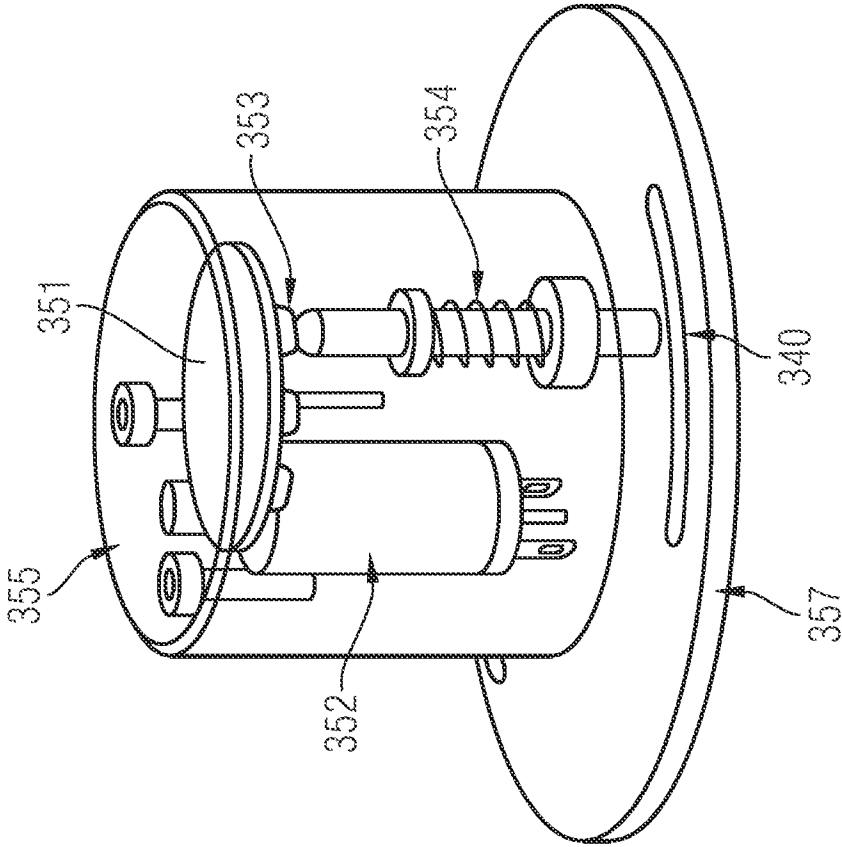


Fig. 54A

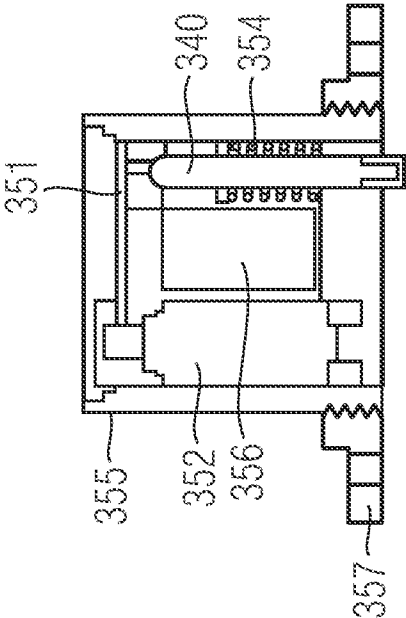


Fig. 54C

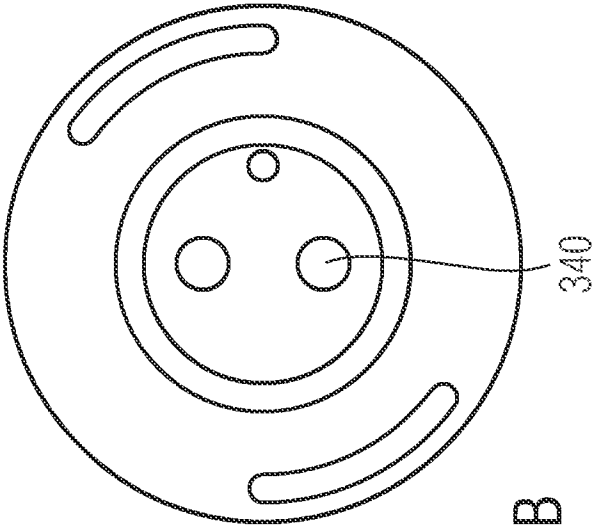


Fig. 54B

38/39

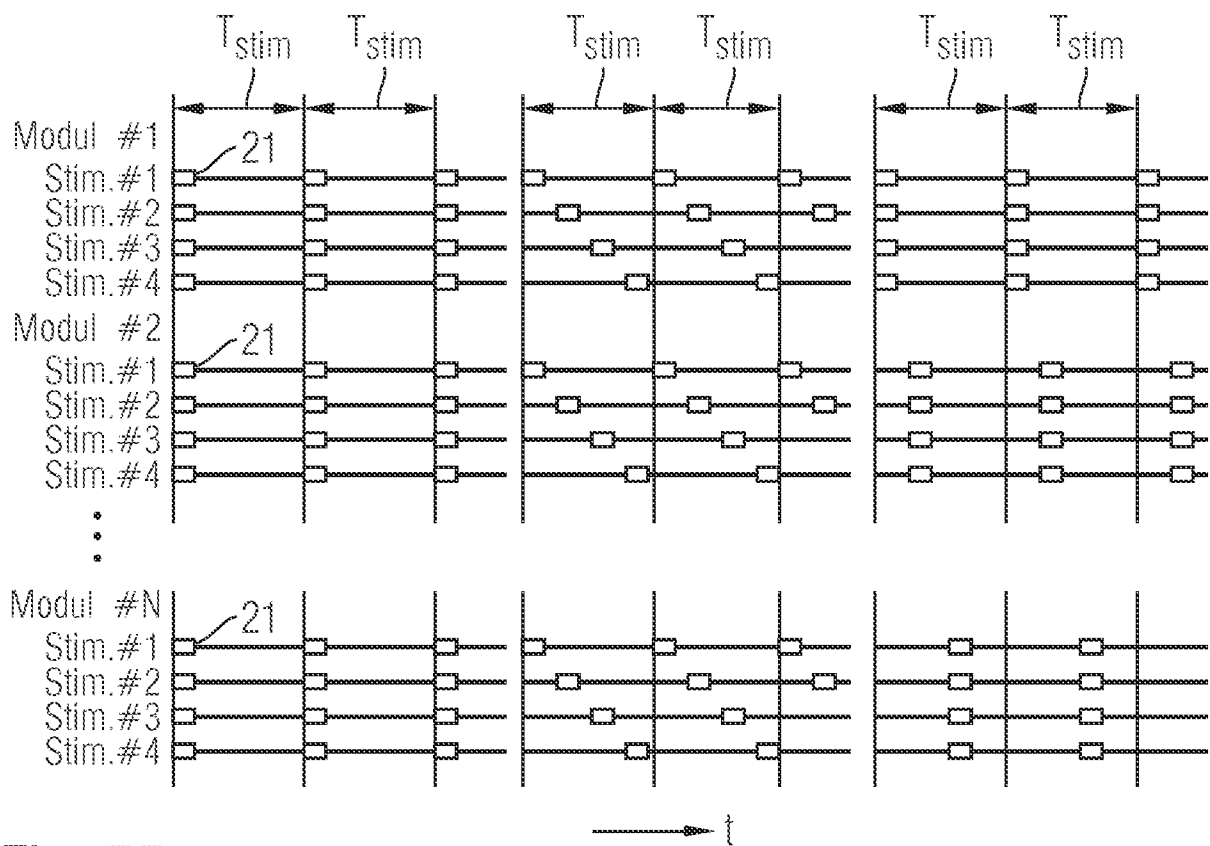


Fig. 55

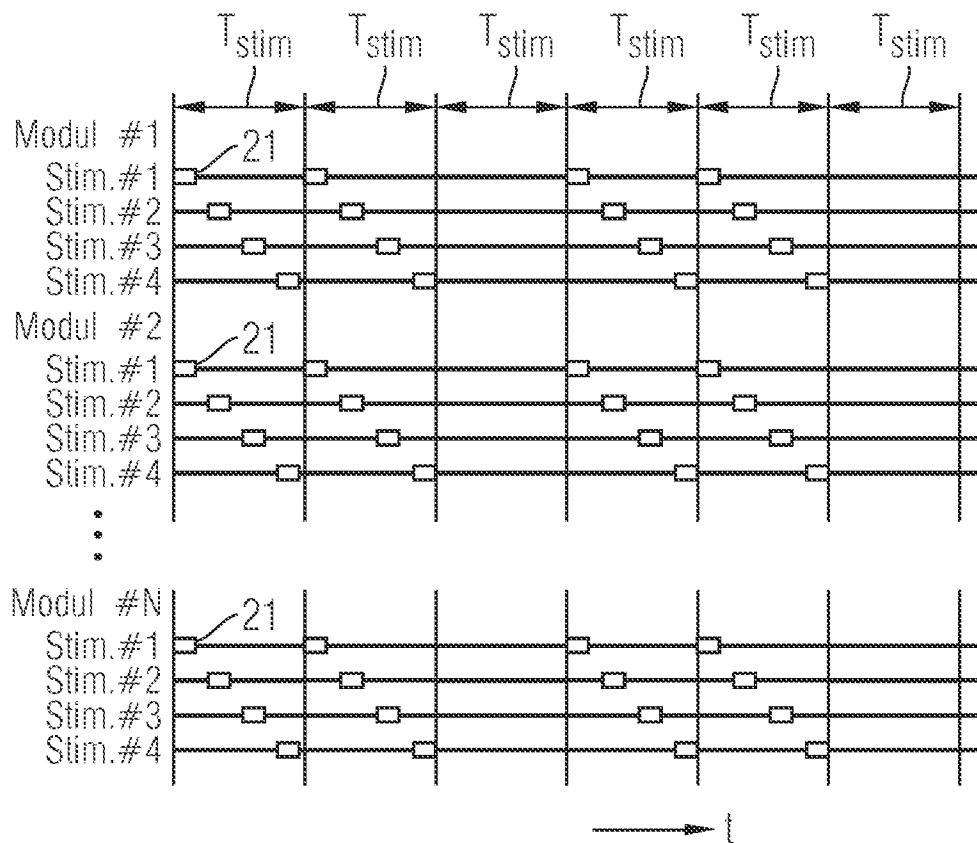


Fig. 56

39/39

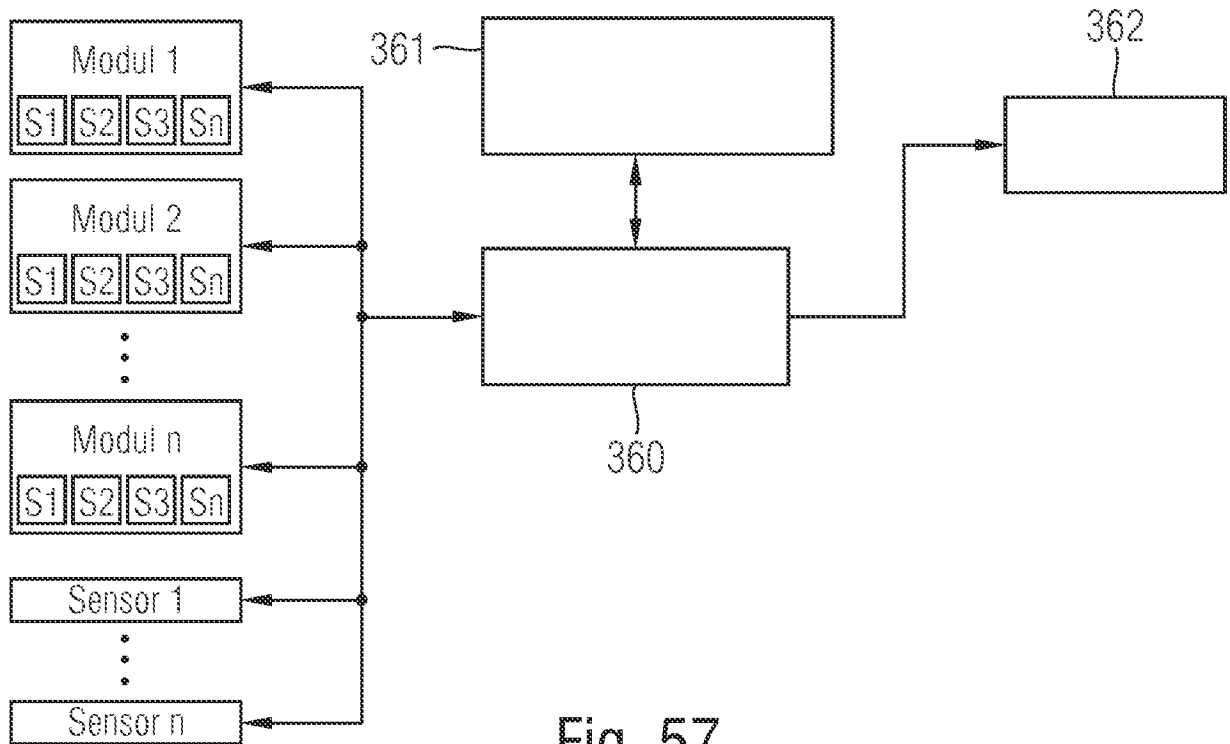


Fig. 57

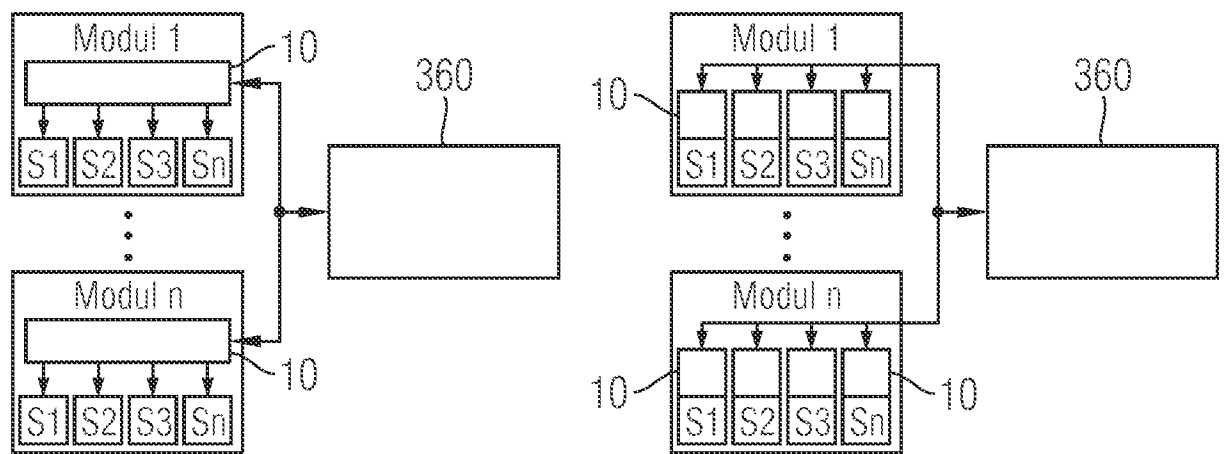


Fig. 58A

Fig. 58B

Fig. 58C

