



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 102 11 766 B4 2004.07.01**

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **102 11 766.7**
 (22) Anmeldetag: **14.03.2002**
 (43) Offenlegungstag: **09.10.2003**
 (45) Veröffentlichungstag
 der Patenterteilung: **01.07.2004**

(51) Int Cl.7: **A61N 1/36**
A61N 1/372

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden.

(71) Patentinhaber:
**Forschungszentrum Jülich GmbH, 52428 Jülich,
 DE**

(72) Erfinder:
Tass, Peter-Alexander, 40221 Düsseldorf, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
 gezogene Druckschriften:
US 20 020 02 390 A1
US 20 010 08 972 A1
US 58 07 270 A
**P. Tass, et al.: "Detection of n:m Phase Locking
 from Noisy Data: Application to
 Magnetoencephalo-
 graphy", In Physical Review Letters, Vol. 81,
 S. 3291, 1998;**
**Tietze, Schenk: Halbleiterschaltungstechnik,
 10. Aufl., Springer Verlag, 1993;**

(54) Bezeichnung: **Vorrichtung zur Behandlung von Patienten mittels Hirnstimulation sowie die Verwendung der Vorrichtung in der Medizin**

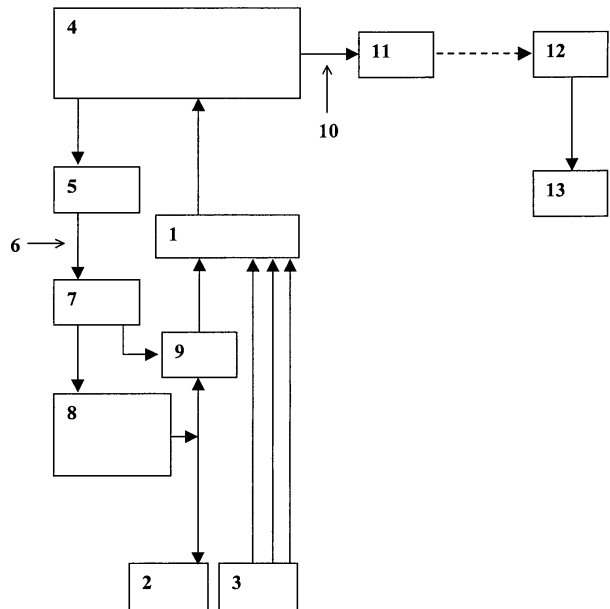
(57) Hauptanspruch: Vorrichtung zur Behandlung von Patienten, umfassend Mittel zum Stimulieren von Hirnregionen mit folgenden Komponenten:

- mindestens eine Elektrode (2) zur Stimulation einer Hirnregion,
- mindestens einen Sensor (3, 2) zur Messung eines elektrischen Signals,
- Steuerungsmittel (4), welche das Auftreten und den Wegfall eines pathologischen Merkmals des elektrischen Signals, welches von dem Sensor (3, 2) gemessen wurde, erkennen und bei Auftreten einer krankhaft gesteigerten Synchronisation von Nervenzellverbänden im Zielareal bedarfsgerecht nach den Möglichkeiten A und/oder B stimulieren:

A: Applikation eines desynchronisierenden elektrischen Einzelreizes in einer vulnerablen Phasenlage der krankhaft rhythmischen Aktivität nach Anwendung von Prädiktionsalgorithmen.

B: Applikation eines komplexen elektrischen Reizes, der aus einem die Dynamik der Neuronenpopulation kontrollierenden Stimulus und einem nachfolgenden desynchronisierenden elektrischen Einzelreiz besteht,

- Steuerungsmittel (4), welche die Stimulation nach Wegfall des pathologischen Merkmals abschalten



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Behandlung von Patienten mittels Hirnstimulation nach dem Anspruch 1 sowie die Verwendung der Vorrichtung in der Medizin.

[0002] Bei Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen wie beispielsweise Morbus Parkinson, essentiell Tremor, Dystonie oder Zwangserkrankungen sind Nervenzellenverbände in umschriebenen Bereichen des Gehirns, z.B. des Thalamus und der Basalganglien, krankhaft aktiv, zum Beispiel übersteigert synchron. In diesem Falle bildet eine große Anzahl von Neuronen synchron Aktionspotentiale aus, das heißt die beteiligten Neuronen feuern übermäßig synchron. Beim gesunden Patienten feuern die Neuronen in diesen Hirngebieten qualitativ anders, zum Beispiel auf unkorrelierte Weise. Beim Morbus Parkinson verändert die pathologisch synchrone Aktivität die neuronale Aktivität in Arealen der Grosshirnrinde, wie zum Beispiel im primären motorischen Cortex, indem sie diesen beispielsweise ihren Rhythmus aufzwingt, so daß schließlich die von diesen Arealen gesteuerten Muskeln pathologische Aktivität, z. B. ein rhythmisches Zittern, entfalten.

[0003] Bei Patienten, welche medikamentös nicht mehr behandelt werden können, wird, je nachdem, ob die Erkrankung ein- oder beidseitig auftritt, eine Tiefenelektrode implantiert. Unter der Haut führt dabei ein Kabel vom Kopf zum sogenannten Generator, welcher ein Steuergerät mit einer Batterie umfaßt, und beispielsweise im Bereich des Schlüsselbeins unter der Haut implantiert ist. Über die Tiefenelektroden wird eine Dauerreizung mit einer hochfrequenten periodischen Abfolge (mit einer Frequenz von > 100 Hz) von Einzelreizen, zum Beispiel Rechteckpulsen (pulse train) durchgeführt. Ziel dieser Methode ist es, das Feuern der Neuronen in den Zielgebieten zu unterdrücken. Diese Standard-Tiefenstimulation wirkt wie eine reversible Läsionierung – also wie eine reversible Ausschaltung des Gewebes. Die Wirkmechanismen, d. h. wie genau die Standard-Reizung funktioniert, ist noch nicht hinreichend geklärt.

[0004] Die bisher eingesetzte Methode hat jedoch einige Nachteile. So ist der bei der Dauerstimulation erreichte Energieverbrauch sehr hoch, so daß der Generator inklusive Batterie häufig schon nach ca. ein bis drei Jahren operativ ausgetauscht werden muß.

[0005] Besonders nachteilig ist jedoch, daß die hochfrequente Dauerstimulation als unphysiologischer also unnatürlicher Input im Bereich des Gehirns, zum Beispiel des Thalamus bzw. der Basalganglien im Laufe von wenigen Jahren zur Adaptation der betroffenen Nervenzellenverbände führen kann. Um denselben Stimulationserfolg zu erzielen, muß dann infolge dieser Anpassung mit höherer Reizamplitude stimuliert werden. Je größer die Reizamplitude ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß es in-

folge der Reizung von Nachbararealen zu Nebenwirkungen – wie Dysarthrie (Sprechstörungen), Dysästhesie (zum Teil sehr schmerzhaft Mißempfindungen), cerebellärer Ataxie (Unfähigkeit, ohne fremde Hilfe zu stehen) oder Schizophrenie-artigen Symptomen etc. – kommt. Diese Nebenwirkungen können vom Patienten nicht toleriert werden. Die Behandlung verliert daher in diesen Fällen nach wenigen Jahren ihre Wirksamkeit.

Stand der Technik

[0006] Die US 2002/0002390 A1 offenbart eine Vorrichtung, die bei Auftreten eines neurologischen Merkmals einen Stimulationsreiz abgibt.

[0007] Das US Patent 5,807,270 offenbart eine Vorrichtung zur Messung von Ödemen.

[0008] Die US 2001/0008972 A1 offenbart eine Vorrichtung zur Bestimmung des optimalen Zielorts für eine Stimulation im Gehirn.

Aufgabenstellung

[0009] Es ist daher die Aufgabe der Erfindung, eine Vorrichtung zu schaffen, die eine Behandlung ermöglicht, bei der Symptome der jeweiligen Erkrankung vermindert oder vollständig beseitigt werden. Dabei soll die Aktivität der betroffenen Nervenzellenverbände nicht einfach nur unterdrückt werden, sondern sie soll dem gesunden Funktionszustand näher gebracht werden. Weiterhin sollen die Nebenwirkungen, wie beispielsweise die bereits oben genannte Dysarthrie, Dysästhesie, cerebelläre Ataxie oder Schizophrenie-artige Symptome etc., die sich nach den Methoden gemäß dem Stand der Technik ergeben, beseitigt oder mindestens gemindert werden.

[0010] Ausgehend von den Merkmalen des Anspruchs 1 wird die Aufgabe erfindungsgemäß gelöst.

[0011] Mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist es nunmehr möglich, Patienten zu behandeln, ohne daß eine Adaptation an den unphysiologischen Dauerreiz stattfindet, wobei die oben genannten Nebenwirkungen vermindert oder unterbunden werden. Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung kann zusätzlich der Batterie- bzw. Stromverbrauch drastisch reduziert werden, weswegen die Batterien weniger häufig ausgetauscht bzw. aufgeladen werden müssen.

[0012] Vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben.

[0013] Die Zeichnung zeigt eine beispielhafte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung.

Ausführungsbeispiel

[0014] Es zeigt:

[0015] **Fig. 1:** Ein Blockschema der Vorrichtung

[0016] Die in **Fig. 1** dargestellte erfindungsgemäße Vorrichtung umfaßt einen Trennverstärker (1), an den mindestens eine Elektrode (2) sowie Sensoren

(3) zur Erfassung von physiologischen Messsignalen angeschlossen sind. Der Trennverstärker steht weiterhin mit einer Einheit (4) zur Signalverarbeitung und Steuerung in Verbindung, welche an einen optischen Sender für die Stimulation (5) angeschlossen ist. Der optische Sender (5) ist über Lichtwellenleiter (6) mit einem optischen Empfänger (7) verbunden, welcher mit einer Simulatoreinheit (8) zur Signalerzeugung in Verbindung steht. Die Simulatoreinheit (8) für die Signalerzeugung steht mit der Elektrode (2) in Verbindung. Am Eingangsbereich der Elektrode (2) in den Trennverstärker (1) befindet sich ein Relais (9) oder Transistor. Die Einheit (4) steht über eine Leitung (10) mit einem Telemetriesender (11) in Verbindung, welcher mit einem Telemetrieempfänger (12) in Verbindung steht, der sich außerhalb des zu implantierenden Geräts befindet und an den ein Mittel (13) zur Visualisierung, Verarbeitung und Speicherung der Daten angeschlossen ist.

[0017] Als Sensoren (3) können beispielsweise epikortikale Elektroden, Tiefenelektroden, Hirnelektroden oder periphere Elektroden eingesetzt werden.

[0018] Bei der Elektrode (2) handelt es sich um mindestens zwei Drähte, an deren Enden eine Potentialdifferenz zum Zwecke der Stimulation angelegt wird. Es kann sich dabei um Makro- oder Mikroelektroden handeln. Zusätzlich aber nicht zwingend kann über die Elektrode (2) eine Potentialdifferenz gemessen werden, um eine pathologische Aktivität festzustellen. In einer weiteren Ausführungsform kann die Elektrode (2) auch aus mehr als zwei einzelnen Drähten bestehen, die sowohl für die Ermittlung eines Messsignals im Gehirn als auch für die Stimulation herangezogen werden können. Beispielsweise können vier Drähte in einem Leiterkabel untergebracht sein, wobei zwischen verschiedenen Enden eine Potentialdifferenz angelegt oder gemessen werden kann. Hierdurch lässt sich die Größe des abgeleiteten bzw. stimulierten Zielgebietes variieren. Die Anzahl der Drähte, aus welchen sich die Elektrode aufbaut, ist nach oberen Werten hin lediglich durch die damit verbundene Dicke des in das Gehirn einzuführenden Kabels begrenzt, so dass möglichst wenig Hirnmaterial beschädigt werden soll. Handelsübliche Elektroden umfassen vier Drähte, es können jedoch auch fünf, sechs oder mehr Drähte, aber auch nur drei Drähte umfasst sein.

[0019] Für den Fall, daß die Elektrode (2) mehr als zwei Drähte umfaßt, können mindestens zwei dieser Drähte auch als Sensor (3) fungieren, so dass in diesem Spezialfall eine Ausführungsform vorliegt, bei der die Elektrode (2) und der Sensor (3) in einem einzigen Bauteil vereint sind. Die Drähte der Elektrode (2) können unterschiedliche Längen haben, so daß sie in verschiedene Hirntiefen eindringen können. Besteht die Elektrode (2) aus n Drähten, so kann eine Stimulation über mindestens ein Paar von Drähten erfolgen, wobei bei der Paarbildung jede Unterkombination von Drähten möglich ist. Neben diesem Bauteil können zusätzlich nicht mit Elektrode (2) baulich

vereinte Sensoren (3) vorhanden sein.

[0020] Die Einheit zur Signalverarbeitung und Steuerung 4 umfasst Mittel für eine univariate und bivariate Datenverarbeitung, wie sie beispielsweise in „Detection of n:m Phase Locking from Noisy Data: Application to Magnetoencephalography“ von P. Tass, et.al. in Physical Review Letters, 81,3291 (1998) beschrieben ist.

[0021] Erfindungsgemäß ist die Vorrichtung mit Mitteln ausgestattet, welche die Signale der Elektrode (2) und oder der Sensoren (3) als pathologisch erkennen und im Falle des Vorliegens eines pathologischen Musters über die Elektrode (2) Reize abgeben, die bewirken dass die pathologische neuronale Aktivität entweder kurzfristig unterdrückt oder so modifiziert wird, daß sie der natürlichen, physiologischen Aktivität näher kommt. Die pathologische Aktivität unterscheidet sich von der gesunden Aktivität durch eine charakteristische Veränderung ihres Musters und / oder ihrer Amplitude.

[0022] Die Mittel zum Erkennen des pathologischen Musters sind dabei ein Rechner, der die gemessenen Signale der Elektrode (2) und/oder des Sensors (3) verarbeitet und mit im Rechner gespeicherten Daten vergleicht. Der Rechner verfügt über einen Datenträger, welcher Daten speichert, die im Rahmen einer Eichprozedur ermittelt wurden. Beispielfhaft können diese Daten ermittelt werden, indem in einer Serie von Testreizen die Stimulationsparameter systematisch variiert werden und der Erfolg der Stimulation über die Elektrode (2) und/oder den Sensor (3) mittels der Steuereinheit (4) ermittelt wird. Die Ermittlung kann durch uni-, bi-, und multivariate Datenanalyse zur Kennzeichnung der Frequenzeigenschaften und der Interaktion (z. B. Kohärenz, Phasensynchronisation, Direktionalität und Reiz-Antwort-Beziehung) erfolgen, wie sie beispielsweise in P.A. Tass: „Phase resetting in Medicine and Biology. Stochastic Modelling and Data Analysis.“ Springer Verlag, Berlin 1999 offenbart ist.

[0023] Die erfindungsgemäße Vorrichtung umfasst daher einen Rechner, welcher einen Datenträger beinhaltet, der die Daten des Krankheitsbildes trägt, mit den Meßdaten vergleicht und im Falle des Auftretens pathologischer Aktivität ein Reizsignal an die Elektrode (2) abgibt, so daß eine Stimulation des Hirngewebes erfolgt. Die in dem Datenträger gespeicherten Daten des Krankheitsbildes können entweder personenspezifische, durch Eichung bestimmte optimale Stimulationsparameter sein oder ein Datenmuster, welches aus einem Patientenkollektiv bestimmt worden ist und typischerweise auftretende optimale Stimulationsparameter repräsentiert. Der Rechner erkennt das pathologische Muster und/oder die pathologische Amplitude.

[0024] Es können zur Stimulation beispielsweise wie unten unter 1. und 2. beschrieben längere periodische Folgen von Einzelreizen oder komplexere Reizabfolgen verwendet werden. Beispiele für diese komplexen Stimuli sind einerseits ein Doppelpuls,

der aus zwei qualitativ verschiedenen Pulsen, zum Beispiel einem starken und einem schwachen Puls besteht und andererseits eine hochfrequente (mehr als 100 Hz) oder niederfrequente (zwischen 5 und 20 Hz) Pulsfolge, gefolgt von einem Einzelpuls. In Folge der angewandten Reize wird die pathologische Aktivität im Fall der Verwendung längerer periodischer Folgen von Einzelreizen typischerweise kurzzeitig unterdrückt und im Fall der komplexeren Reizfolgen typischerweise wieder der natürlichen, nicht krankhaften Aktivität nahegebracht oder ihr vollkommen angeglichen. Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist so ausgestaltet, daß sie in dem Fall, in dem die Elektrode (2) und/oder der Sensor (3) nach der Reizung einen Wegfall der krankhaften Aktivität feststellt, die Stimulation unterbrochen wird.

[0025] Hierzu ermittelt der Rechner, ob die pathologisch gesteigerte Amplitude oder das pathologisch gesteigert ausgeprägte Muster vorhanden ist. Dies erfolgt mittels der durch die Elektronik realisierten Datenanalyse.

[0026] Sobald diese pathologischen Merkmale erneut detektiert werden, beginnt die nächste Stimulation. in der gleichen Weise. Das Ein- und Ausschalten der Stimulation erfolgt entweder durch eine Steuereinheit oder durch zwei, miteinander kommunizierende Steuereinheiten, die in **Fig. 1** als Steuereinheit (4) zusammengefasst sind.

[0027] Die Steuereinheit (4) kann beispielsweise einen Chip oder eine andere elektronische Vorrichtung mit vergleichbarer Rechenleistung umfassen.

[0028] Die Steuereinheit (4) steuert die Elektrode (2) vorzugsweise in folgender Weise an. Die Steuerdaten werden von der Steuereinheit (4) an einen optischen Sender (5) für die Stimulation weitergegeben, welcher über den Lichtleiter (6) den optischen Empfänger (7) ansteuert. Durch das optische Einkoppeln von Steuersignalen in den optischen Empfänger (7) wird eine galvanische Entkopplung der Stimulationssteuerung von der Elektrode (2) bewirkt. Dies bedeutet, dass eine Einstreuung von Störsignalen von der Einheit zur Signalverarbeitung und Steuerung (4) in die Elektrode (2) verhindert wird. Als optischer Empfänger (7) kommt beispielsweise eine Photozelle in Betracht. Der optische Empfänger (7) gibt die über den optischen Sender (5) für die Stimulation eingegebenen Signale an die Stimulatoreinheit (8) weiter. Über die Stimulatoreinheit (8) werden dann gezielte Stimuli über die Elektroden (2) an die Zielregion im Gehirn weitergegeben. Für den Fall, dass über die Elektrode (2) auch gemessen wird, wird ausgehend vom optischen Sender (5) für die Stimulation über den optischen Empfänger (7) auch ein Relais (9) angesteuert, was die Einstreuung von Störsignalen verhindert. Das Relais (9) oder der Transistor stellt sicher, dass die neuronale Aktivität unmittelbar nach jedem Stimulus wieder gemessen werden kann, ohne dass der Trennverstärker übersteuert. Die galvanische Entkopplung muß nicht zwingend durch eine optische Einkopplung der Steuersignale erfolgen,

vielmehr können auch andere alternative Steuerungen verwendet werden. Diese können beispielsweise akustische Einkopplungen zum Beispiel im Ultraschallbereich sein. Eine störungsfreie Steuerung kann auch beispielsweise unter Zuhilfenahme geeigneter analoger oder digitaler Filter realisiert werden. [0029] Weiterhin steht die erfindungsgemäße Vorrichtung vorzugsweise mit Mitteln (13) zur Visualisierung und Verarbeitung der Signale sowie zur Datensicherung über den Telemetriempfänger (12) in Verbindung. Dabei kann die Einheit (13) über die oben erwähnten Verfahren zur uni-, bi- und multivariaten Datenanalyse verfügen.

[0030] Weiterhin kann die erfindungsgemäße Vorrichtung über den Telemetriempfänger (12) mit einer zusätzlichen Referenzdatenbank in Verbindung stehen, um beispielsweise den Eichprozess zu beschleunigen.

[0031] Im folgenden soll die Erfindung beispielhaft erläutert werden.

[0032] Erfindungsgemäß wird, die pathologische neuronale Aktivität A) über eine Elektrode (2), wie eine a) Hirnelektrode, z. B. eine Tiefenelektrode, eine b) epikortikale Elektrode oder über c) eine Muskelelektrode gemessen und dient als Feedback-Signal, also Steuerungssignal, für eine bedarfsgesteuerte Stimulation B). Das Feedback-Signal aus dem Sensor (3) wird über eine Leitung an den Trennverstärker (1) übermittelt. Alternativ kann das Feedback-Signal auch – ohne Verwendung eines Trennverstärkers – telemetrisch übertragen werden: Im Falle der telemetrischen Übertragung ist Sensor (3) mit einem Verstärker über ein Kabel verbunden. Der Verstärker ist mit einem Telemetriesender über ein Kabel verbunden. In diesem Fall sind Sensor (3) und Verstärker und Telemetriesender zum Beispiel im Bereich einer betroffenen Extremität implantiert, während der Telemetrieempfänger über ein Kabel mit der Steuereinheit (4) verbunden ist. Das bedeutet, dass – anders als bei der Standard-Dauerreizung – die Aktivität gemessen und das Messsignal als Auslöser für eine bedarfsgesteuerte Stimulation eingesetzt wird.

[0033] Für die Messung A) der neuronalen Aktivität, gibt es folgende verschiedene Möglichkeiten:

I. Messung über die Hirnelektrode a) (Elektrode (2), die in diesem Fall die Funktion eines Sensors (3) mit übernehmen), über die auch stimuliert wird. Wenn die Elektrode (2) aus mehr als drei Drähten besteht, können mindestens zwei dieser Drähte als Sensor (3) fungieren, wobei in diesem Fall über diese Drähte nicht stimuliert wird.

II. Messung der neuronalen Aktivität aus tieferen Bereichen des Gehirns, wie Thalamus oder Basalganglien über die Tiefenelektrode a) (Sensor (3)), über die nicht stimuliert wird. In diesem Fall wird neben der als Elektrode (2) fungierenden Tiefenelektrode a) eine weitere Tiefenelektrode a) als Sensor (3) verwendet.

III. Messung von neuronaler Aktivität, die aus der Hirnrinde stammt, entweder über eine implantierte

Elektrode b) oder vorzugsweise eine atraumatische epikortikale Elektrode b) (Sensor (3)), d.h. eine Elektrode die auf dem Gehirn aufliegt und fixiert ist, aber nicht in das Gewebe eindringt und auf diese Weise ein lokales Elektroencephalogramm von einem betroffenen Areal der Hirnrinde, z. B. dem primären motorischen Cortex, ableitet.

IV. Bei Patienten, die primär an einem Tremor leiden, kann auch die Messung von muskulärer Aktivität durch Elektroden c) (Sensor (3), vorzugsweise telemetrisch mit Steuereinheit (4) verbunden) im Bereich der betroffenen Muskulatur erfolgen.

[0034] Die pathologische neuronale Aktivität kann prinzipiell auch in unterschiedlichen Neuronenpopulationen auftreten. Deswegen können auch mehrere, über die Elektrode (2) und/oder Sensoren (3) gemessene Signale zur Steuerung der Stimulation verwendet werden. Immer wenn in mindetens einer der Neuronenpopulationen ein pathologisches Merkmal der Aktivität detektiert wird, wird eine Reizung ausgelöst.

[0035] Die Elektrode (2) kann auch die Funktion eines Sensors (3) übernehmen. Dies ermöglicht, die Aktivität der Neuronenpopulation am Behandlungspunkt der Elektrode (2) abzuleiten.

[0036] Das Messsignal oder die Messsignale dienen als Feedback-Signale. Das bedeutet eine Stimulation erfolgt in Abhängigkeit der über das Messsignal erfaßten Aktivität. Immer, wenn ein pathologisches Merkmal der neuronalen Aktivität (das heißt, pathologisch gesteigerte Amplitude oder pathologisch gesteigert ausgeprägtes Aktivitätsmuster) beginnt und sich steigert, wird stimuliert.

[0037] Dabei kann die Stimulation B) auf verschiedene Weise erfolgen.

1. Bedarfsgerechte Stimulation mit einem Hochfrequenz-Pulszug (> 100 Hz pulse train):

Immer, wenn sich die pathologische Aktivität auszubilden beginnt, wird ein hinreichend langer Hochfrequenz-Pulszug appliziert. Die hierfür ausreichende Länge des Hochfrequenz-Pulszugs wird im Rahmen der Eichprozedur bestimmt. Während der Zeit, die die betroffenen Neuronenverbände benötigen, um wieder die pathologische Aktivität zu entwickeln, wird nicht stimuliert. Auf diese Weise verringert sich die Stimulationszeit deutlich, da auch bei schwer betroffenen Patienten zum Teil über Minuten und deutlich länger z. B. keine pathologische Aktivität auftritt.

2. Bedarfsgesteuerte Stimulation zur Desynchronisation von synchronisierter oszillatorischer Aktivität:

Diese Verfahren werden angewendet, wenn pathologisch synchronisierte Nervenzell-Tätigkeit im Zielareal (abgeleitet über Elektrode (2)) (z. B. bei der Parkinsonschen Erkrankung in Bereichen des Thalamus) oder in einem anderen für die Erkrankung relevanten Areal oder Muskel (über Senso-

ren (3) abgeleitet) vorliegt. Dies wird beispielsweise dadurch festgestellt, dass die über Elektrode (2) und/oder Sensoren (3) gemessenen Signale in dem Frequenzbereich bandpassgefiltert werden, der für die pathologische Aktivität charakteristisch ist. Sobald ein bandpassgefiltertes Meßsignal einen – im Rahmen der Eichprozedur bestimmten – Schwellenwert überschreitet, wird über die Steuereinheit (4) der nächste Steuerimpuls an den optischen Sender (5) weitergeleitet, der über den Lichtwellenleiter (6) und den optischen Empfänger (7) die über Elektrode (2) erzeugten Reize hervorruft. Ziel ist es hierbei nicht, wie bei der Standard-Dauerstimulation das Feuern der Neuronen einfach zu unterdrücken. Vielmehr soll bedarfsgerecht nur die krankhaft gesteigerte Synchronisation der Nervenzellen behoben werden. Das heißt, die Nervenzellverbände im Zielareal werden desynchronisiert, wobei sie weiterhin aktiv sind, also Aktionspotentiale ausbilden. Damit sollen die betroffenen Nervenzellen näher an ihren physiologischen – also unkorreliert feuernden – Zustand gebracht werden, anstatt daß einfach nur ihre Aktivität komplett unterdrückt wird. Hierfür können mehrere verschiedene desynchronisierende Verfahren, die auf dem auf dem Prinzip des „stochastischen Phase resetting“ basieren, verwendet werden. Hierbei wird ausgenutzt, dass eine synchronisierte Neuronenpopulation durch Applikation eines elektrischen Reizes der richtigen Intensität und Dauer desynchronisiert werden kann, vorausgesetzt, der Reiz wird in einer vulnerablen Phasenlage der krankhaften rhythmischen Aktivität verabreicht. Diese optimalen Stimulationsparameter (Intensität, Dauer und vulnerable Phase) werden im Rahmen der Eichprozedur beispielsweise durch systematische Variation dieser Parameter und Vergleich mit dem Stimulationserfolg (z. B. Dämpfung der Amplitude des bandpassgefilterten Feedback-Signals) ermittelt. Im Falle der Verwendung der Telemetrievorrichtung 11-13 kann die Eichung durch Verwendung sogenannter Phase resetting-Kurven beschleunigt werden. Die Einzelpulsstimulation ist nur effizient, wenn der Reiz bei der oder nahe genug bei der vulnerablen Phase der zu stimulierenden Aktivität appliziert wird. Alternativ können auch komplexe Stimulationsformen verwendet werden. Diese setzen sich aus einem resettenden (die Dynamik der zu stimulierenden Neuronenpopulation kontrollierenden, zum Beispiel neu startenden) Stimulus und einem desynchronisierenden Puls zusammen. Der Vorteil dieser komplexeren Verfahren ist, daß die komplexen Stimulationsformen unabhängig vom dynamischen Zustand der zu stimulierenden Neuronenpopulation eine Desynchronisation hervorrufen.

[0038] Im Falle der Verwendung von Einzelreizen muß Steuereinheit (4) bei Überschreiten des durch

die Eichung ermittelten Schwellenwerts mittels durch die Elektronik (Steuereinheit (4)) realisierten Standard-Prädiktionsalgorithmen das zeitliche Auftreten der vulnerablen Phase vorausberechnen, um diese präzise genug zu treffen. Im Falle der Verwendung von komplexen Reizen muß Steuereinheit (4) bei Überschreiten des durch die Eichung ermittelten Schwellenwerts lediglich einen neuen komplexen Reiz derselben Art hervorrufen.

[0039] Einfache Reize sind beispielsweise

a) Einzelpuls-Stimulationen.

[0040] Komplexe Reize sind beispielsweise

b) Doppelpuls-Stimulation,

c) Stimulation mit einem resettenden Hochfrequenz-Pulszug (> 100 Hz pulse train), gefolgt von einem desynchronisierenden Einzelpuls,

d) Stimulation mit einem resettenden Niederfrequenz-Pulszug – im Bereich der pathologischen Frequenz beispielsweise beim Morbus Parkinson ca. 5 Hz –, gefolgt von einem desynchronisierenden Einzelpuls.

[0041] In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Vorrichtung mit Mitteln zur kabellosen Übertragung von Daten, wie beispielsweise der Meßsignale und Stimulations-Steuersignale ausgestattet, damit eine Datenübertragung vom Patienten zu einem externen Empfänger zum Beispiel zum Zweck der Therapieüberwachung und -optimierung stattfinden kann. Auf diese Weise kann frühzeitig erkannt werden, ob die verwendeten Stimulationsparameter nicht mehr optimal sind. Zusätzlich kann durch eine kabellose Übertragung von Daten auf eine Referenz-Datenbank zurückgegriffen werden und frühzeitig auf typische Veränderungen der Reizbarkeit im Zielgewebe reagiert werden

[0042] Es wird ferner eine Vorrichtung mit einem elektronisches Bauteil zu Verfügung gestellt, welches das Auftreten und den Wegfall eines pathologischen Merkmals des elektrischen Signals, welches von dem Sensor (3, 2) gemessen wird, erkennt und bei Eintreten des pathologischen Merkmals mindestens einen Puls auf die Elektrode (2) abgibt und den Puls bei Wegfall des pathologischen Merkmals abschaltet. Es umfaßt in einer bevorzugten Ausführungsform eine univariate Datenverarbeitung und weiterhin eine multivariate und/oder bivariate Datenverarbeitung. Vorzugsweise ist das elektronische Bauteil so ausgestaltet, daß mindestens eine der univariaten, bivariaten und multivariaten Datenverarbeitung mit Methoden der statistischen Physik arbeitet wobei die Methode der statistischen Physik aus dem Bereich des stochastischen Phase resetting stammen kann.

[0043] Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann in der Medizin, vorzugsweise in der Neurologie und Psychiatrie verwendet werden.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Behandlung von Patienten, umfassend Mittel zum Stimulieren von Hirnregionen

mit folgenden Komponenten:

– mindestens eine Elektrode (2) zur Stimulation einer Hirnregion,

– mindestens einen Sensor (3, 2) zur Messung eines elektrischen Signals,

– Steuerungsmittel (4), welche das Auftreten und den Wegfall eines pathologischen Merkmals des elektrischen Signals, welches von dem Sensor (3, 2) gemessen wurde, erkennen und bei Auftreten einer krankhaft gesteigerten Synchronisation von Nervenzellverbänden im Zielareal bedarfsgerecht nach den Möglichkeiten A und/oder B stimulieren:

A: Applikation eines desynchronisierenden elektrischen Einzelreizes in einer vulnerablen Phasenlage der krankhaft rhythmischen Aktivität nach Anwendung von Prädiktionsalgorithmen.

B: Applikation eines komplexen elektrischen Reizes, der aus einem die Dynamik der Neuronenpopulation kontrollierenden Stimulus und einem nachfolgenden desynchronisierenden elektrischen Einzelreiz besteht,

– Steuerungsmittel (4), welche die Stimulation nach Wegfall des pathologischen Merkmals abschalten

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Steuerungsmittel (4) eine univariate Datenverarbeitung umfasst.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Steuerungsmittel (4) eine multivariate und/oder bivariate Datenverarbeitung umfasst.

4. Vorrichtung nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine der univariaten, bivariaten und multivariaten Datenverarbeitung mit Methoden der statistischen Physik arbeitet.

5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Elektrode (2) mindestens zwei Drähte umfasst.

6. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Elektrode (2) als Ableitelektrode fungiert.

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Sensor (3) eine epikortikale Elektrode, eine Tiefenelektrode, eine Hirnelektrode, eine Muskelelektrode oder eine Kombination von mindestens zwei dieser Sensoren (3) ist.

8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Sensor (3) mit der Steuereinheit (4) über einen Trennverstärker (1) verbunden ist.

9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Elektrode (2) mit der Steuereinheit (4) über einen Trennverstärker (1)

verbunden ist.

10. Vorrichtung nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Steuerungseinheit (4) mit Mitteln in Verbindung steht, die eine Übersteuerung des Trennverstärkers (1) verhindern.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel zum Verhindern der Übersteuerung des Trennverstärkers (1) ein Relais, ein Transistor oder ein elektronischer Filter (9) ist.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Steuereinheit (4) mit dem Sensor (3) telemetrisch in Verbindung steht.

13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Steuereinheit (4) mit Mitteln zum galvanisch entkoppelten Einkoppeln (5) der Stimuli über die Elektrode (2) in Verbindung steht.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Mittel zum galvanisch entkoppelten Einkoppeln (5) der Stimuli einen optischen Sender und einen optischen Empfänger umfassen, welche Signale auf die Elektrode (2) übertragen.

15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Steuereinheit (4) mit einem Telemetriesender (11) in Verbindung steht.

16. Vorrichtung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Telemetriesender (11) mit einem Telemetrieempfänger (12) in Verbindung steht.

17. Vorrichtung Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Telemetrieempfänger (12) an Mittel (13) zur Visualisierung, Verarbeitung und Speicherung von Daten angeschlossen ist.

18. Vorrichtung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Mittel (13) zur Verarbeitung von Daten eine univariate Datenverarbeitung umfassen.

19. Vorrichtung nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Mittel (13) zur Verarbeitung von Daten eine multivariate und/oder bivariate Datenverarbeitung umfassen.

20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 17 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass bei dem Mittel (13) zur Verarbeitung von Daten mindestens eines der univariaten, bivariaten und multivariaten Verfahren zur Datenverarbeitung mit Methoden der statistischen Physik arbeitet.

21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Elektrode (2) und der Sensor (3) wenigstens teilweise in einem Bauteil umfaßt sind.

22. Verwendung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 21 in der Medizin, insbesondere in der Neurologie und Psychiatrie.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Figur 1:

