(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
1. Dezember 2005 (01.12.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/113063 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: A61N 1/36

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2005/000747

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. April 2005 (23.04.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 025 825.2 24. Mai 2004 (24.05.2004) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **TASS, Peter** [DE/DE]; Volmerswerther Str. 393, 40221 Düsseldorf (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH**; Fachbereich Patente, 52425 Jülich (DE).

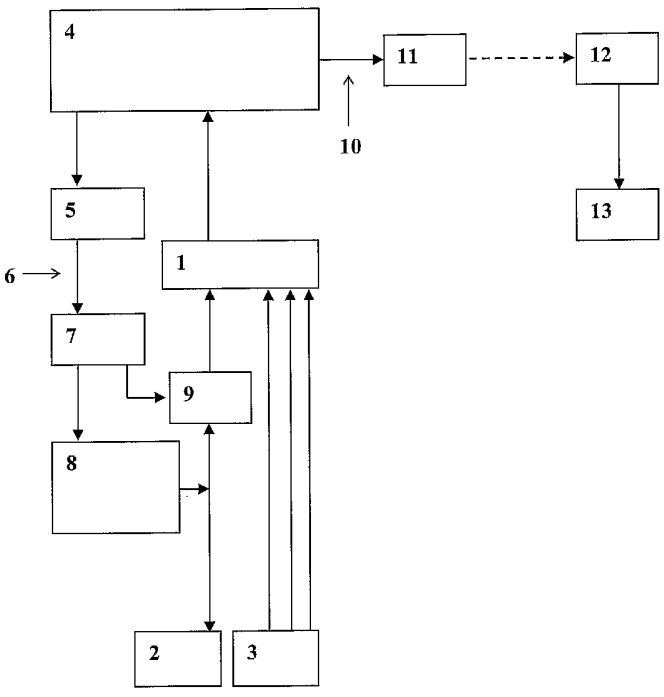
(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2005/113063 A1

(54) Title: DEVICE FOR TREATING PATIENTS BY BRAIN STIMULATION, ELECTRONIC COMPONENT AND USE OF THE DEVICE AND ELECTRONIC COMPONENT IN MEDICINE

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG ZUR BEHANDLUNG VON PATIENTEN MITTELS HIRNSTIMULATION, EIN ELEKTRONISCHES BAUTEIL SOWIE DIE VERWENDUNG DER VORRICHTUNG UND DES ELEKTRONISCHEN BAUTEILS IN DER MEDIZIN UND MEDIZINISCHES BEHANDLUNGSVERFAHREN



(57) Abstract: A device is disclosed having the following components: at least one electrode (2) for stimulating a brain region; at least one sensor (3, 2) for measuring an electric signal; a control system (4) which recognises the occurrence of a pathological feature of the electric signal measured by the sensor (3, 2) and which, when the pathological feature occurs, outputs to the electrode (2) at least one component of the group of stimulus sequences (a) to (d): (a) a short high-frequency pulse sequence; (b) a resetting, short high-frequency pulse-sequence, followed by another short, desynchronising, high-frequency pulse sequence; (c) a resetting, low-frequency sequence of a high-frequency pulse sequence, followed by a desynchronising, high-frequency pulse sequence; or (d) an individual resetting pulse followed by a short, desynchronising high-frequency pulse sequence.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Behandlung von Patienten mittels Hirnstimulation, ein elektronisches Bauteil sowie die Verwendung der Vorrichtung und des elektronischen Bauteils in der Medizin. Es wird eine Vorrichtung zur Verfügung gestellt, die folgende Komponenten umfasst: - mindestens eine Elektrode (2) zur Stimulation einer Hirnregion, - mindestens einen Sensor (3,2) zur Messung eines elektrischen Signals - eine Steuerung (4), welche das Auftreten eines pathologischen Merkmals des

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

elektrischen Signals, welches von dem Sensor (3, 2) gemessen wurde, erkennen und bei Eintreten des pathologischen Merkmals mindestens einen und bei Eintreten des pathologischen Merkmals mindestens eine Komponente aus der Gruppe der Reizfolgen a) bis d) a) einen kurzen Hochfrequenzpulszug b) einen resettenden kurzen Hochfrequenzpulszug gefolgt von einem weiteren desynchronisierenden kurzen Hochfrequenzpulszug oder c) eine resettende niederfrequente Abfolge von einem Hochfrequenzpulszug, gefolgt von einem desynchronisierenden Hochfrequenzpulszug d) einen resettenden Einzelpuls gefolgt von einem kurzen desynchronisierenden Hochfrequenzpulszug auf die Elektrode (2) abgibt.

B e s c h r e i b u n g

Vorrichtung zur Behandlung von Patienten mittels Hirnstimulation, ein elektronisches Bauteil sowie die Verwendung der Vorrichtung und des elektronischen Bauteils in der Medizin und medizinisches Behandlungsverfahren

---

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Behandlung von Patienten mittels Hirnstimulation nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1, ein elektronisches Bauteil sowie die Verwendung der Vorrichtung und des elektronischen Bauteils in der Medizin und ein medizinisches Behandlungsverfahren.

Bei Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen wie beispielsweise Morbus Parkinson, essentiellem 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.

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.

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.

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 infolge der Reizung von Nachbararealen zu Nebenwirkungen - wie Dysarthrie (Sprechstörungen), Dysästhesie (zum Teil sehr schmerzhafte Mißempfindungen), cerebellärer Ataxie (Unfähigkeit, ohne fremde Hilfe zu stehen), Depression 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.

Die deutsche Patentanmeldung 102 11 766.7 der Anmelderin offenbart eine Vorrichtung zur Behandlung von Patienten mittels Hirnstimulation, bei der zur Desynchronisation der neuronalen Aktivität bei Erkennen eines pathologischen Merkmals durch eine Steuerung entweder a) ein Hochfrequenzpulszug gefolgt von einem Einzelpuls oder b) ein Niederfrequenzpulszug gefolgt durch ein Einzelpuls oder c) ein Hochfrequenzpulszug appliziert werden.

Der Nachteil dieses in der Anmeldung 102 11 766.7 beschriebenen Verfahrens ist, dass die Einzelpulse nicht immer optimal wirksam sind. Bei nicht ausreichender Wirksamkeit muss die Amplitude der Einzelreize relativ hoch gewählt werden, so dass es - z. B. durch Ausbreitung des Stimulationsstroms auf benachbarte Gehirngebiete - zum Auftreten von Nebenwirkungen kommen kann.

Es ist daher die Aufgabe der Erfindung, eine Vorrichtung zu schaffen, die eine effizientere Behandlung als mit der Vorrichtung nach DE 102 11 766.7 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, Depression- oder Schizophrenie-artige Symptome etc., die sich nach den Methoden gemäß dem Stand der Technik ergeben, beseitigt oder mindestens gemindert werden. Im Vergleich zu der Vorrichtung und dem Verfahren nach der Anmeldung DE 102 11 766.7 soll ein Verfahren und eine Vorrichtung geschaffen werden, welche mit geringeren Reizamplituden auskommen

insbesondere um Nebenwirkungen für den Patienten zu reduzieren oder auszuschalten.

Ausgehend vom Oberbegriff des Anspruchs 1 wird die Aufgabe erfindungsgemäß mit den im kennzeichnenden Teil des Anspruchs 1 angegebenen Merkmalen gelöst.

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. Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann mit geringerer Reizamplitude arbeiten und führt zu einem verbesserten therapeutischen Effekt im Vergleich zur Vorrichtung aus der DE 102 11 766.7.

Vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die Zeichnungen zeigen eine beispielhafte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung sowie erfindungsgemäße Reizmuster.

Es zeigt:

Fig.1: Ein Blockschema der Vorrichtung

Fig.2 Beispielhafte erfindungsgemäße Pulsfolgen

Die in Figur 1 dargestellte erfindungsgemäße Vorrichtung umfasst einen Trennverstärker (1), an den mindestens eine Elektrode (2) sowie Sensoren (3) zur Erfassung von physiolo-

gischen 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 Stimulatoreinheit (8) zur Signalerzeugung in Verbindung steht. Die Stimulatoreinheit (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 zur Visualisierung, Verarbeitung und Speicherung der Daten (13) angeschlossen ist.

Figur 2 zeigt beispielhaft die erfindungsgemäßen Reizmuster. In den Figuren 2a bis 2d entspricht die Ordinate der Stromstärke und die Abszisse der Zeit, wobei beide in willkürlichen Einheiten dargestellt sind. Ein einzelner Einzelpuls ist in allen Figuren schematisch als Rechteckblock dargestellt.

In Figur 2a ist ein einzelner Hochfrequenzpulszug, der aus 6 Einzelpulsen besteht, dargestellt.

In Figur 2b ist ein resettender Hochfrequenzpulszug, der von einem desynchronisierenden Hochfrequenzpulszug gefolgt wird, dargestellt.

In Figur 2c ist eine niederfrequente resettende Abfolge von Hochfrequenzpulszügen, die von einem desynchronisierenden Hochfrequenzpulszug gefolgt wird, dargestellt.

In Figur 2d ist ein resettender Einzelpuls, der von einem desynchronisierenden Hochfrequenzpulszug gefolgt wird, dargestellt.

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

Bei der Elektrode (2) handelt es sich um mindestens zwei Drähte, an deren Enden eine Potentialdifferenz zum Zwecke der Stimulation angelegt wird. Die Elektrode (2) ist ein Mittel zur Reizapplikation. Im weiteren Sinne kann sie auch ein Mittel zur Messung von physiologischen Signalen sein. 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 nur aus einem einzelnen Draht bestehen. In diesem Falle wird zum Zwecke der Stimulation eine Potentialdifferenz zwischen dem Ende dieses Drahtes einerseits und einem metallischen Gegenstück andererseits angelegt. Bei dem metallischen Gegenstück kann es sich beispielsweise um ein Gehäuse der Vorrichtung oder eines Teils davon oder eine andere beliebige Elektrode oder einen anderen metallischen Gegenstand handeln, der analog wie der Draht der Elektrode (2) mit der Stimulatoreinheit (8) verbunden ist. In einer weiteren Ausführungsform kann 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 Potenzialdifferenz 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. Die geeigneten Elektroden sind dem Fachmann bekannt und nicht auf die beispielhaft aufgeführten Elektroden beschränkt.

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.

Die Einheit zur Signalverarbeitung und Steuerung 4 umfasst Mittel für eine univariate und/oder 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.

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, die dem Fachmann bekannt sind und die mit bekannten Methoden detektiert werden kann.

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. Beispielhaft 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- und/oder bi- und/oder 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.

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 optimal 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.

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

Die Steuereinheit (4) steuert die Elektrode (2) vorzugsweise in folgender Weise an. Die Steuerdaten werden von der Steuereinheit (4) an einen optischen Sender für die Stimulation (5) 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 für die Stimulation (5) 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 für die Stimulation (5) 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.

Weiterhin steht die erfindungsgemäße Vorrichtung vorzugsweise mit Mitteln zur Visualisierung und Verarbeitung der Signale sowie zur Datensicherung (13) über den Telemetriempfänger (12) in Verbindung. Dabei kann die Einheit (13) über die oben erwähnten Verfahren zur uni- und/oder bi- und/oder

multivariaten Datenanalyse verfügen.

Weiterhin kann die erfindungsgemäße Vorrichtung über den Telemetriempfänger (13) mit einer zusätzlichen Referenzdatenbank in Verbindung stehen, um beispielsweise den Eichprozess zu beschleunigen.

In der Neurochirurgie werden typischerweise zwei Stimulationsarten verwendet: 1. Hochfrequenz-Dauerstimulation (zur Unterdrückung neuronaler Aktivität) und 2. Niederfrequenz-Stimulation (zur Verstärkung bzw. Anregung neuronaler Aktivität). Die Frequenz der Hochfrequenz-Dauerstimulation ist typischerweise größer als 100 Hz, z.B. 130 Hz. Die Frequenz der Niederfrequenz-Dauerstimulation liegt hingegen bei Werten um 2 Hz bis 30 Hz.

Im Gegensatz hierzu werden in der erfindungsgemäßen Vorrichtung neuartige Reizformen verwendet, die besonders effizient die Phasendynamik und das Ausmaß der Synchronisation neuronaler rhythmischer Aktivität beeinflussen. Es hat sich überraschenderweise gezeigt, dass die unten beschriebenen, aus kurzen Hochfrequenz-Pulszügen zusammengesetzten komplexeren Reizabfolgen auf besonders wirksame Weise die krankhaft synchrone Aktivität der natürlichen, nicht krankhaften Aktivität nahebringen oder ihr vollkommen angleichen.

Mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung wird die pathologische neuronale Aktivität über eine Elektrode (2), wie eine a) Hirnelektrode, z. B. eine Tiefenelektrode, eine b) epikortokale Elektrode oder über c) eine Muskelelektrode gemessen und dient als Feedback-Signal, also Steuerungssignal, für eine bedarfsgesteuerte Stimulation. 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 die Aktivität gemessen und das Messsignal als Auslöser für eine bedarfsgesteuerte Stimulation eingesetzt wird.

Für die Messung 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 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.

Die pathologische neuronale Aktivität kann prinzipiell auch in unterschiedlichen Neuronenpopulationen auftreten. Deswegen können auch mehrere, über Elektrode (2) und/oder Sensoren (3) gemessene Signale zur Steuerung der Stimulation verwendet werden. Immer wenn in mindestens einer der Neuronenpolulationen ein pathologisches Merkmal der Aktivität detektiert wird, wird eine Reizung ausgelöst.
Die Elektrode (2) kann auch die Funktion eines Sensors (3) übernehmen. Dies ermöglicht, die Aktivität der Neuronenpopulation am Behandlungspunkt der Elektrode (2) abzuleiten.

Das Messsignal oder die Messsignale dient oder 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) auftritt und/oder sich steigert, wird stimuliert.

Eine Reizung erfolgt also erfindungsgemäß dann, 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 Sensoren (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 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 Nerverzellen 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 Stimulation mit einzelnem Hochfrequenzpulszug 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 resetten (die Dynamik der zu stimulierenden Neuronenpopulation

kontrollierenden, zum Beispiel neu startenden) Stimulus und einem desynchronisierenden Hochfrequenzpulszug zusammen. Ein resettender Reiz ist zum Beispiel ein kurzer Hochfrequenzpulszug. Der Vorteil dieser komplexeren Verfahren ist, daß die komplexen Stimulationsformen unabhängig vom dynamischen Zustand der zu stimulierenden Neuronenpopulation eine Desynchronisation hervorrufen.

Im Falle der Verwendung einzelnen kurzen Hochfrequenzpulszugs muß die 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. Bei der Applikation der erfindungsgemäßen komplexen Reize muß Steuereinheit (4) bei Überschreiten des durch die Eichung ermittelten Schwellenwerts lediglich einen neuen komplexen Reiz derselben Art hervorrufen.

Im Folgenden soll die Funktionsweise der erfindungsgemäßen Vorrichtung sowie das Behandlungsverfahren erläutert werden. Erfindungsgemäß kann mindestens eine Komponente aus der Gruppe der Reizmuster a) bis d) der einfachen Reize und/oder komplexen Reize verwendet werden:

a) Stimulation mit einem kurzen Hochfrequenzpulszug.

b) Stimulation mit einem resettenden, kurzen Hochfrequenzpulszug, gefolgt von einem desynchronisierenden kurzen Hochfrequenzpulszug,

c) Stimulation mit einer resettenden niederfrequenten Abfolge von kurzen Hochfrequenzpulszügen, gefolgt von einem desynchronisierenden Hochfrequenzpulszug.

d) Stimulation mit einem resettenden, Einzelpuls gefolgt von einem desynchronisierenden kurzen Hochfrequenzpulszug.

Dabei handelt es sich beim Reizmuster a) um einen einfachen Reiz und bei den Reizmustern c)-d) um komplexe Reize

Unter einem kurzen Hochfrequenzpulszug im Sinne der Erfindung wird eine kurze hochfrequente Abfolge von elektrischen Einzelreizen verstanden.

Kurz bedeutet, dass diese Abfolge aus mindestens zwei, vorzugsweise 3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,50 oder bis zu 100 Einzelreizen besteht.

Vorzugsweise haben alle Hochfrequenzpulszüge die gleiche Anzahl von Einzelreizen. Es können aber auch mindestens zwei Hochfrequenzpulszüge aus einer unterschiedlichen Anzahl von Einzelreizen bestehen.

Die Anzahl der Einzelreize, aus denen ein resettender Hochfrequenzpulszug besteht, liegt im Bereich von zwei, vorzugsweise 3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19, 20, 50 oder bis zu 100 Einzelreizen.

Vorzugsweise liegt die Anzahl der Einzelreize, aus denen ein resettender Hochfrequenzpulszug besteht, im Bereich von 4 bis 20 Einzelreizen.

Die Anzahl der Einzelreize, aus denen ein desynchronisierender Hochfrequenzpulszug besteht, liegt im Bereich von zwei, vorzugsweise 3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20, 50 oder bis zu 100 Einzelreizen. Vorzugsweise liegt die Anzahl der Einzelreize, aus denen ein desynchronisierender Hochfrequenzpulszug besteht, im Bereich von 3 bis 15 Einzelreizen.

Hochfrequent bedeutet im Sinne der Erfindung, dass die Frequenz vorzugsweise zwischen 50 bis 250 Hz, vorzugsweise zwischen 80 und 150 Hz besonders bevorzugt zwischen 100 und 140 liegt.

Vorzugsweise haben alle Hochfrequenzpulszüge die gleiche Frequenz. Es können aber auch mindestens zwei Hochfrequenzpulszüge aus Einzelreizen unterschiedlicher Frequenz bestehen.

Die zeitliche Dauer eines kurzen Hochfrequenzpulszugs findet dadurch eine natürliche Grenze, dass der kurze Hochfrequenzpulszug vorzugsweise die Periodenlänge der krankhaften neuronalen Oszillation nicht überschreiten soll, um wirksam zu sein. Insofern sind die angegebenen Werte nicht beschränkend.

Unter einem elektrischen Einzelreiz wird ein dem Fachmann bekannter, im wesentlichen ladungsneutraler elektrischer Reiz verstanden.

Ladungsneutral im Sinne der Erfindung bedeutet, dass das Zeitintegral des Ladungseintrags im wesentlichen null ist.

Der zeitliche Verlauf des Ladungseintrages kann dabei symmetrisch oder unsymmetrisch sein. Das heißt, bei diesen biphasischen Einzelpulsen können der kathodische und anodische Teil des Einzelpulses symmetrisch oder unsymmetrisch sein. Im symmetrischen Fall sind dabei der kathodische und der anodische Teil des Einzelpulses bis auf das Vorzeichen des Stromflusses identisch.

Die Amplitude der Hochfrequenzpulszüge kann in einer Größenordnung von 0 bis 16 V liegen. Vorzugsweise liegt die Amplitude der Hochfrequenzpulszüge zwischen 2 und 7 V. Der übliche Widerstand von Elektrode und Hirngewebe liegt beispielsweise im Bereich von 800 bis 1200 Ω.

Vorzugsweise ist die Amplitude für alle Hochfrequenzpulszüge gleich, sie kann jedoch auch für mindestens zwei Hochfrequenzpulszüge unterschiedlich sein.

Die resettenden Hochfrequenzpulszüge sind im Vergleich zu den desynchronisiernden Hochfrequenzpulszügen vorzugsweise stärker. Das bedeutet, dass bei den resettenden Hochfrequenzpulszügen die Amplitude und/oder die Anzahl der Einzelpulse grö-

ßer ist als bei einem desynchronisiernden Hochfrequenzpulszug.

Die Amplitude der Einzelreize, aus denen ein resettender Hochfrequenzpulszug besteht, liegt im Bereich von 0 bis 16 V, vorzugsweise zwischen 3 und 7 V.

Die Amplitude der Einzelreize, aus denen ein desynchronisierender Hochfrequenzpulszug besteht, liegt im Bereich von 0 bis 15 V, vorzugsweise zwischen 2 und 6 V.

Ein Hochfrequenzpulszug kann aus Einzelreizen bestehen, die vorzugsweise dieselbe Amplitude und/oder dieselbe Dauer haben. Es können jedoch auch mindestens zwei Einzelreize dieselbe Amplitude und/oder dieselbe Dauer haben.

Ein Hochfrequenzpulszug kann auch aus Einzelreizen bestehen, von denen mindestens zwei Einzelreize unterschiedliche Amplitude und/oder unterschiedliche Dauer haben. Die Dauer und/oder die Amplitude der Einzelreize kann durch deterministische und/oder stochastische Gesetzmäßigkeiten und/oder Kombinationen von beiden gegeben sein. Bei einer Kombination von stochastischen und deterministischen Gesetzmäßigkeiten handelt es sich um einen funktionellen Zusammenhang, bei dem deterministische und stochastische Terme funktionell, z. B. durch Addition oder Multiplikation miteinander verbunden sind. Zum Beispiel kann die Amplitude des j-ten Einzelpulses durch f(j) gegeben sein, wobei f eine deterministische Funktion und/oder ein stochastischer Prozess und/oder eine Kombination von beiden ist.
Analog wird im Folgenden unter einer Kombination deterministischen und stochastischen Gesetzmäßigkeiten ein funktionaler Zusammenhang verstanden, bei dem deterministische und stochastische Terme funktionell, z.B. durch Addition und/oder Multiplikation miteinander verbunden sind.

Eine niederfrequente Abfolge von kurzen Hochfrequenzpulszügen umfasst vorzugsweise 2-30, besonders bevorzugt 2-20 oder 2-10 Hochfrequenzpulszüge.

Die niederfrequente Abfolge von kurzen Hochfrequenzpulszügen besteht vorzugsweise aus einer periodischen Abfolge von kurzen Hochfrequenzpulszügen, deren Frequenz im wesentlichen der pathologischen Frequenz - beispielsweise beim Morbus Parkinson ca. 5 Hz - entspricht.

Eine niederfrequente Abfolge von kurzen Hochfrequenzpulszügen besteht vorzugsweise aus denselben Hochfrequenzpulszügen. Die Hochfrequenzpulszüge einer solchen niederfrequenten Abfolge können sich aber auch bezüglich ihres Musters unterscheiden.

Das Muster eines Hochfrequenzpulszugs umfasst folgende Eigenschaften:

A) die Anzahl der Einzelpulse,
B) die Dauern der einzelnen Einzelpulse,
C) die Pausen zwischen den einzelnen Einzelpulsen,
D) die Amplituden der einzelnen Einzelpulse.

Innerhalb einer niederfrequenten Abfolge von kurzen resettenden Hochfrequenzpulszügen kann das Muster von Hochfrequenzpulszug zu Hochfrequenzpulszug deterministisch und/oder stochastisch und/oder kombiniert deterministisch/stochastisch variiert werden. Insbesondere kann innerhalb einer niederfrequenten Abfolge von kurzen Hochfrequenzpulszügen die Frequenz im einzelnen Hochfrequenzpulszug variiert werden.

Vorzugsweise wird bei mehrmaliger Applikation eines einfachen Reizes und/oder eines komplexen Reizes das Muster der jeweiligen Hochfrequenzpulszüge nicht variiert.

Es kann aber auch bei mehrmaliger Applikation eines Einfachen Reizes oder eines komplexen Reizes das Muster eines Hochfrequenzpulszugs von Applikation zu Applikation variiert werden. Es kann zum Beispiel bei einem Hochfrequenzpulszug in einem einfachen und/oder komplexen Reiz die Anzahl der Einzelreize und/oder deren Amplituden und/oder deren Dauern und/oder deren Pausen von Applikation zu Applikation deterministisch und/oder stochastisch und/oder kombiniert deterministisch/stochastisch variiert werden.

Bei mehrmaliger Applikation eines kurzen desynchronisierenden Hochfrequenzpulszugs kann somit dessen Muster von Applikation zu Applikation deterministisch und/oder stochastisch und/oder kombiniert deterministisch/stochastisch variiert werden. Insbesondere kann hierbei die Frequenz des desynchronisierenden Hochfrequenzpulszugs von Applikation zu Applikation variiert werden.

Ebenso kann bei mehrmaliger Applikation eines kurzen resettenden Hochfrequenzpulszugs dessen Muster von Applikation zu Applikation deterministisch und/oder stochastisch und/oder kombiniert deterministisch/stochastisch variiert werden. Insbesondere kann hierbei die Frequenz des desynchronisierenden Hochfrequenzpulszugs von Applikation zu Applikation variiert werden.

Wird ein kurzer Hochfrequenzpulszug zur Desynchronisation verwandt - wie unter a) bis d) beschrieben - so ist dessen Intensität, z. B. im Sinne des pro Zeiteinheit erfolgenden Ladungseintrages vorzugsweise geringer oder kleiner als die Intensität eines kurzen Hochfrequenzpulszugs, der zum Reset verwendet wird.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann bei mehrmaliger, bedarfsgesteuerter Applikation gemäß stochastischen und/oder deterministischen und/oder kombiniert stochastisch-deterministischen Gesetzmäßigkeiten zwischen den unter a)-d) beschriebenen Reizformen wählen.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Vorrichtung mit Mitteln zur kabellosen Übertragung von Daten, wie beispielsweise der Meßsignale und Stimulations-Steuer-Signale 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.

Erfindungsgemäß wird ein 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 eine Pulsfolge aus der Gruppe nach dem Muster a) bis d) auf die Elektrode (2) abgibt und das Reizmuster bei Wegfall des pathologischen Merkmals abschaltet. Es umfaßt in einer bevorzugten Ausführungsform eine univariate Datenverarbeitung und/oder 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.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung und das erfindungsgemäße elektronische Bauteil können in der Medizin, vorzugsweise in der Neurologie und Psychiatrie verwendet werden.

Es können beispielsweise folgende Krankheiten behandelt werden:
Morbus Parkinson, Parkinson Syndrom, Epilepsie, Dystonie, Zwangserkrankungen Alzheimer, Depression, essentieller Tremor, Tremor bei Multipler Sklerose, Tremor in Folge eines Schlaganfalls oder einer anderen tumorösen Gewebsschädigung.

Hierzu können folgende Hirnregionen stimuliert werden:
Bei:
Morbus Parkinson: Nucleus subthalamicus, Thalamus, Globus pallidum, Nucleus ventralis intermedius thalami.

Parkinson Syndrom: Nucleus Subthalamicus, Thalamus, Globus pallidum, Nucleus ventralis intermedius thalami.
Epilepsie: Fokale Herde, Hippocampus, Nucleus subthalamicus, Kleinhirn, thalamische Kerngebiete, Nucleus caudatus.
Dystonie: Globus pallidum
Zwangserkrankungen: Nucleus accumbens, capsula interna
Essentieller Tremor: Thalamus, Nucleus ventralis intermedius thalami
Alzheimer: Hippocampus
Depression: Hippocampus, Globus pallidum.
Tremor bei Multipler Skerose: Nucleus ventralis intermedius thalami.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Behandlung von Patienten, umfassend Mittel zum Stimulieren von Hirnregionen,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie folgende Komponenten umfaßt:
- mindestens eine Elektrode (2) zur Stimulation einer Hirnregion,
- mindestens einen Sensor (3,2) zur Messung eines elektrischen Signals
- ein Steuerungsmittel (4), welche das Auftreten eines pathologischen Merkmals des elektrischen Signals, welches von dem Sensor (3, 2) gemessen wurde, erkennt und bei Eintreten des pathologischen Merkmals mindestens eine Komponente aus der Gruppe der Reiz folgen a) bis d)
  a) einen kurzen Hochfrequenzpulszug
  b) einen kurzen Hochfrequenzpulszug gefolgt von einem weiteren kurzen Hochfrequenzpulszug
  c) eine niederfrequente Abfolge von kurzen Hochfrequenzpulszügen, gefolgt von einem Hochfrequenzpulszug
  d) einen Einzelpuls gefolgt von einem kurzen Hochfrequenzpulszug

auf die Elektrode (2) abgibt.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie eine Steuerung(4) umfasst, die kurze Hochfrequenzpulszüge appliziert, welche jeweils mindestens zwei bis 100 Einzelreize umfassen.

3. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Steuerung(4) umfasst, welche Hochfrequenzpulszüge appliziert, welche eine Frequenz von 50 bis 250 Hz besitzen.

4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Steuerung(4) umfasst, welche bei jeder Hochfrequenzapplikation Hochfrequenzpulszüge der gleichen Frequenz appliziert.

5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Steuerung (4) umfasst, welche Einzelreize appliziert, die im wesentlichen ladungsneutral sind.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Steuerung (4) umfasst, welche Hochfrequenzpulszüge appliziert, welche eine Amplitude in der Größenordnung zwischen 0 bis 16 V besitzen.

7. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Steuerung (4) umfasst, welche Hochfrequenzpulszüge appliziert, welche eine Amplitude in der Größenordnung zwischen 2 bis 7 V besitzen.

8. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Steuerung (4) umfasst, welche Hochfrequenzpulszüge gleicher Amplitude appliziert.

9. Vorrichtung nach Anspruch 6,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie eine Steuerung (4) umfasst, welche Hochfrequenzpulszüge appliziert, von denen mindestens zwei Hochfrequenzpulszüge die gleiche Amplitude besitzen.

10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie eine Steuerung (4) umfasst, welche Hochfrequenzpulszüge appliziert, wobei die resettenden Hochfrequenzpulszüge stärker sind als die desynchronisierenden Hochfrequenzpulszüge.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie eine Steuerung (4) umfasst, welche Hochfrequenzpulszüge appliziert, wobei die resettenden Hochfrequenzpulszüge eine höhere Amplitude und/oder eine eine größere Anzahl von Einzelpulsen aufweisen als die desynchronisierenden Hochfrequenzpulszüge.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 oder 11,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie eine Steuerung (4) umfasst, welche resettende Hochfrequenzpulszüge appliziert, die eine Amplitude von 0 bis 16 V aufweisen.

13. Vorrichtung nach Anspruch 12,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie eine Steuerung (4) umfasst, welche resettende Hochfrequenzpulszüge appliziert, die eine Amplitude von 3 bis 7 V aufweisen.

14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 11 bis 13,
dadurch gekennzeichnet,

dass sie eine Steuerung (4) umfasst, welche desynchronisierende Hochfrequenzpulszüge appliziert, die eine Amplitude von 0 bis 15 V besitzt.

15. Vorrichtung nach Anspruch 14,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie eine Steuerung (4) umfasst, welche desynchronisierende Hochfrequenzpulszüge appliziert, die eine Amplitude von 2 bis 6 V besitzt.

16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 15,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie eine Steuerung (4) umfasst, welche Hochfrequenzpulszüge appliziert, die aus Einzelreizen bestehen, welche die selbe Amplitude und/oder die selbe Dauer besitzen.

17. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 15,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie eine Steuerung (4) umfasst, welche Hochfrequenzpulszüge appliziert, die aus Einzelreizen bestehen, von denen mindestens zwei Einzelreize die selbe Dauer und/oder dieselbe Amplitude besitzen.

18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 17,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie eine Steuerung (4) umfasst, bei welcher Hochfrequenzpulszüge appliziert werden, bei denen die deren Dauer der Einzelreize und/oder die Amplitude der Einzelreize und/oder die Pausen zwischen den Einzelreizen durch deterministische und/oder stochastische Methoden und/oder einer Kombination von beidem generiert werden.

19. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 18,
dadurch gekennzeichnet,

dass sie eine Steuerung (4) umfasst, bei welcher innerhalb einer niederfrequenten Abfolge von Hochfrequenzpulszügen identische Hochfrequenzpulszüge verwendet werden.

20. Vorrichtung nach Anspruch 19,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie eine Steuerung (4) umfasst, bei welcher innerhalb einer niederfrequenten Abfolge von Hochfrequenzpulszügen in den einzelnen Hochfrequenzpulszügen die Dauer der Einzelreize und/oder die Amplitude der Einzelreize und/oder die Pausen zwischen den Einzelreizen durch deterministische und/oder stochastische Methoden und/oder einer Kombination von beidem variiert werden.

21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 20,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie eine Steuerung (4) umfasst, bei welcher bei mehrmaliger Applikation eines aus mehreren Hochfrequenzpulszügen bestehenden Reizes die hierbei verwendeten Hochfrequenzpulszüge bezüglich der Dauer der Einzelreize und/oder der Amplitude der Einzelreize und/oder der Pausen zwischen den Einzelreizen durch deterministische und/oder stochastische Methoden und/oder einer Kombination von beidem variiert werden.

22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 21,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie eine Steuerung (4) umfasst, welche niederfrequente Abfolge von 2 bis 30 resettenden kurzen Hochfrequenzpulszügen erzeugt.

23. Vorrichtung nach Anspruch 22,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie eine Steuerung (4) umfasst, welche niederfrequente Abfolge von 2 bis 10 resettenden kurzen Hochfre-

quenzpulszügen erzeugt.

24. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Steuerung (4) umfasst, welche bei wiederholter Reizapplikation mindestens eine Komponente der Reizmuster bestehend aus der Gruppe der Muster a), b), c) und d) appliziert.

25. Vorrichtung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Steuerung (4) umfasst, die die Applikation von Reizen nach den Mustern a), b), c) und d) nach einer stochastischen und/oder deterministischen und/oder kombiniert stochastisch-deterministischen Abfolge variiert.

26. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 25 dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Steuerung (4) umfasst, welche den Wegfall eines phathologischen Merkmals erkennt und die Pulszüge nach den Mustern a) bis d) bei Wegfall des pathologischen Merkmals abschaltet.

27. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Steuerung (4) mit univariater Datenverarbeitung umfasst.

28. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Steuerung (4) mit multivariater und/oder bivariater Datenverarbeitung umfasst.

29. Vorrichtung nach Anspruch 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet,

dass mindestens eine der univariaten, bivariaten und multivariaten Datenverarbeitung mit Methoden der statistischen Physik arbeitet.

30. Vorrichtung nach Anspruch 29,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Methode der statistischen Physik aus dem Bereich des stochastischen Phase resetting stammt.

31. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 30,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Elektrode (2) mindestens zwei Drähte umfasst.

32. Vorrichtung nach Anspruch 31,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Elektrode (2) als Ableitelektrode fungiert.

33. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 32,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Sensor (3) eine epikortikale Elektrode, eine Tiefenelektrode, eine Hirnelektrode, eine Muskelelektrode, die Elektrode (2) oder mindestens eine Komponente aus dieser Gruppe ist.

34. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 33,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Sensor (3) mit der Steuereinheit (4) über einen Trennverstärker (1) verbunden ist.

35. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 34,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Elektrode (2) mit der Steuereinheit (4) über einen Trennverstärker (1) verbunden ist.

36. Vorrichtung nach der Ansprüche 1 bis 35,
dadurch gekennzeichnet,
daß sie über Mittel verfügt, die eine über eine Übersteuerung des Trennverstärkers verhindern.

37. Vorrichtung nach Anspruch 36,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Mittel zum Verhindern der Übersteuerung des Trennverstärkers (1) ein Relais, ein Transistor oder ein elektronischer Filter (9) ist.

38. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 37,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Steuereinheit (4) mit dem Sensor (3) telemetrisch in Verbindung steht.

39. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 38,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie über Mittel zum galvanisch entkoppelten Einkoppeln (5) der Stimuli über die Elektrode (2) verfügt.

40. Vorrichtung nach Anspruch 39,
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.

41. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 40,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Eine Steuerung(4) (4) mit einem Telemetriesender (11) in Verbindung steht.

42. Vorrichtung nach Anspruch 41,
dadurch gekennzeichnet,

dass der Telemetriesender (11) mit einem Telemetrieempfänger (12) in Verbindung steht.

43. Vorrichtung Anspruch 42,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Telemetrieempfänger (12) an Mittel zur Visualisierung, Verarbeitung und Speicherung von Daten (13) angeschlossen ist.

44. Vorrichtung nach Anspruch 43,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Mittel zur Verarbeitung von Daten eine univariate Datenverarbeitung umfasst.

45. Vorrichtung nach Anspruch 43 oder 44,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Mittel zur Verarbeitung von Daten eine multivariate und/oder bivariate Datenverarbeitung umfassen.

46. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 43 bis 45,
dadurch gekennzeichnet,
dass bei dem Mittel zur Verarbeitung von Daten mindestens eines der univariaten, bivariaten und multivariaten Verfahren zur Datenverarbeitung mit Methoden der statistischen Physik arbeitet.

47. Vorrichtung nach Anspruch 46,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Methode der statistischen Physik aus dem Bereich des stochastischen Phase resetting stammt.

48. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 47,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Elektrode (2) und der Sensor (3) wenigstens

teilweise in einem Bauteil umfaßt sind.

49. Elektronisches Bauteil,
dadurch gekennzeichnet,
dass es das Auftreten eines pathologischen Merkmals des elektrischen Signals, welches von dem Sensor (3, 2) gemessen wurde, erkennt und bei Eintreten des pathologischen Merkmals mindestens eine Komponente aus der Gruppe Steuersignale für a) bis d)
a) einen kurzen Hochfrequenzpulszug
b) einen kurzen Hochfrequenzpulszug gefolgt von einem weiteren kurzen Hochfrequenzpulszug
c) eine niederfrequente Abfolge von kurzen Hochfrequenzpulszügen, gefolgt von einem Hochfrequenz pulszug
d) einen Einzelpuls gefolgt von einem kurzen Hochfrequenzpulszug
abgibt.

50. Elektronisches Bauteil nach Anspruch 48,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die Schritte gemäß den Ansprüche 2 bis 48 durchführt.

51. Elektronisches Bauteil nach Anspruch 49 oder 50
dadurch gekennzeichnet,
dass es eine univariate Datenverarbeitung umfasst.

52. Elektronisches Bauteil nach Anspruch 49 oder 51
dadurch gekennzeichnet,
eine multivariate und/oder bivariate Datenverarbeitung umfasst.

53. Elektronisches Bauteil nach Anspruch 51 oder 52, dadurch gekennzeichnet, dass bei dem elektronischen Bauteil mindestens eines der univariaten, bivariaten und multivariaten Verfahren zur Datenverarbeitung mit Methoden der statistischen Physik arbeitet.

54. Elektronisches Bauteil nach Anspruch 53, dadurch gekennzeichnet, dass die Methode der statistischen Physik aus dem Bereich des stochastischen Phase resetting stammt.

55. Elektronisches Bauteil nach Anspruch 53, dadurch gekennzeichnet, dass es den Puls bei Wegfall des pathologischen Merkmals abschaltet.

56. Verwendung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 48 in der Medizin.

57. Verwendung des Elektronischen Bauteils nach einem der Ansprüche 49 bis 55 in der Medizin.

58. Verfahren zur Behandlung von neurologischen und/oder psychiatrischen Erkrankungen, bei denen krankhaft synchron neuronale Aktivität vorhanden ist, dadurch gekennzeichnet, dass bei Auftreten eines pathologischen Merkmals mindestens eine Komponente aus der Gruppe der Reizmuster a) bis d)

   a) ein kurzer Hochfrequenzpulszug
   b) ein resettender kurzen Hochfrequenzpulszug gefolgt von einem weiteren desynchronisierenden kurzen Hochfrequenzpulszug oder
   c) eine resettende niederfrequente Abfolge von kur-

zen Hochfrequenzpulszügen, gefolgt von einem desynchronisierenden Hochfrequenzpulszug

d) einen resettenden Einzelpuls gefolgt von einem kurzen desynchronisierenden Hochfrequenzpulszug

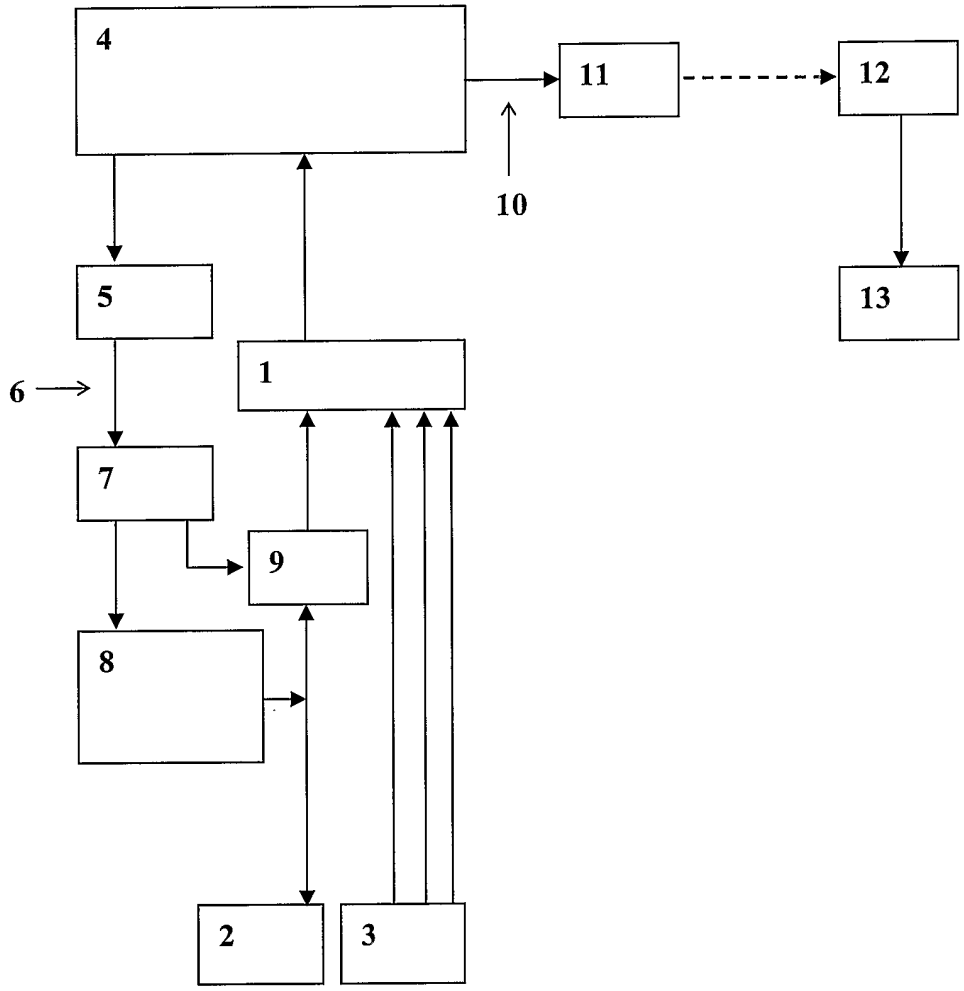
appliziert wird.

59. Verfahren nach Anspruch 58,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Reizfolgen gemäß der Reizmuster a) bis d) bei Wegfall des pathologischen Merkmals abgeschaltet werden.

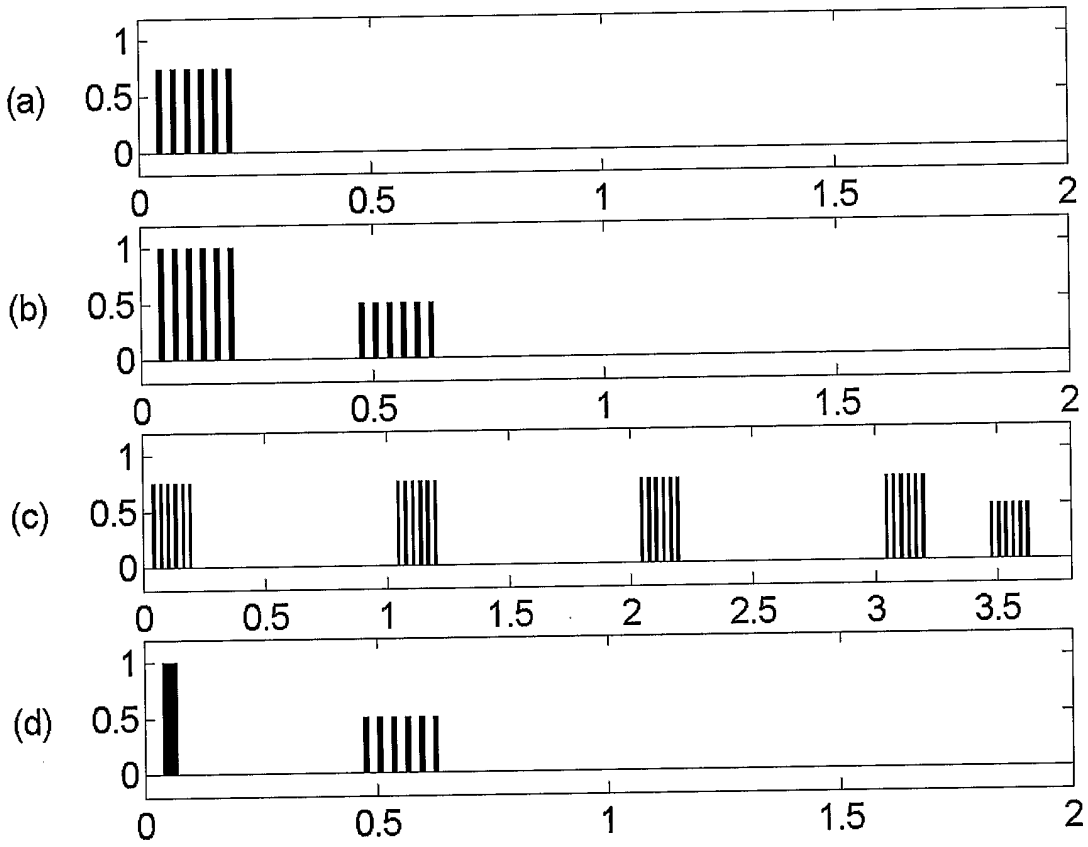
60. Verfahren nach einem der Ansprüche 58 oder 59,
dadurch gekennzeichnet,
dass Verfahrensschritte gemäß der Arbeitsweise der Vorrichtung nach den Ansprüchen 2 bis 48 angewendet werden.

61. Verfahren nach einem der Ansprüche 58 bis 60,
dadurch gekennzeichnet,
dass mindestens eine Komponente aus der Gruppe der Hirnregionen der thalamischen Gebiete, Nucleus subtalamicus, Nucleus caudatus, Nucleus ventralis intermedius thalami, Nucleus accumbens, Thalamus, Hippocampus, fokale Herde, Globus pallidum, Kleinhirn, Capsula interna mit den Reizen angesteuert wird.

62. Verfahren nach einem der Ansprüche 58 bis 61,
dadurch gekennzeichnet,
dass Krankheiten aus der Gruppe Morbus Parkinson, Parkinsonsyndrom, Epilepsie, Dystonie, Zwangserkrankungen, Alzheimer, Depression, essentieller Tremor, Tremor bei multipler Sklerose, Tremor in Folge eines Schlaganfalls, einer anderen Gewebsschädigung oder tumorösen Gewebsschädigung behandelt werden.



Figur 1



Figur 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE2005/000747

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61N1/36

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61N

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 102 11 766 A1 (FORSCHUNGSZENTRUM JUELICH GMBH) 9 October 2003 (2003-10-09) cited in the application the whole document	1,2,18, 21,27-55
A	TASS P A: "Desynchronizing double-pulse phase resetting and application to deep brain stimulation" BIOLOGICAL CYBERNETICS, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, vol. 85, no. 5, November 2001 (2001-11), pages 343-354, XP002245895 ISSN: 0340-1200 the whole document	1-55

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
6 September 2005	27/09/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Ferrigno, A

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	P. A. TASS: "Development of Demand-Controlled Deep Brain Stimulation Techniques Based on Stochastic Phase Resetting" AIP CONFERENCE PROCEEDINGS, vol. 665, no. 1, 28 May 2003 (2003-05-28), pages 242-249, XP002343164 the whole document	1-55
A	EP 1 145 736 A (NEUROPACE, INC) 17 October 2001 (2001-10-17) the whole document	1
A	US 5 299 569 A (WERNICKE ET AL) 5 April 1994 (1994-04-05) the whole document	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/DE2005/000747

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10211766 A1	09-10-2003	AU 2003214006 A1	29-09-2003
		BR 0308002 A	04-01-2005
		CA 2479046 A1	25-09-2003
		WO 03077985 A1	25-09-2003
		DE 10390950 D2	27-01-2005
		EP 1483016 A1	08-12-2004
		US 2005125043 A1	09-06-2005
EP 1145736 A	17-10-2001	US 6466822 B1	15-10-2002
		EP 1145736 A2	17-10-2001
		US 2002072770 A1	13-06-2002
		US 2002077670 A1	20-06-2002
		US 6480743 B1	12-11-2002
US 5299569 A	05-04-1994	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2005/000747

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61N1/36

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, INSPEC

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 102 11 766 A1 (FORSCHUNGSZENTRUM JUELICH GMBH) 9. Oktober 2003 (2003-10-09) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1,2,18, 21,27-55
A	TASS P A: "Desynchronizing double-pulse phase resetting and application to deep brain stimulation" BIOLOGICAL CYBERNETICS, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, Bd. 85, Nr. 5, November 2001 (2001-11), Seiten 343-354, XP002245895 ISSN: 0340-1200 das ganze Dokument	1-55

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
6. September 2005	27/09/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Ferrigno, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	P. A. TASS: "Development of Demand-Controlled Deep Brain Stimulation Techniques Based on Stochastic Phase Resetting" AIP CONFERENCE PROCEEDINGS, Bd. 665, Nr. 1, 28. Mai 2003 (2003-05-28), Seiten 242-249, XP002343164 das ganze Dokument	1-55
A	EP 1 145 736 A (NEUROPACE, INC) 17. Oktober 2001 (2001-10-17) das ganze Dokument	1
A	US 5 299 569 A (WERNICKE ET AL) 5. April 1994 (1994-04-05) das ganze Dokument	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2005/000747

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10211766 A1	09-10-2003	AU 2003214006 A1	29-09-2003
		BR 0308002 A	04-01-2005
		CA 2479046 A1	25-09-2003
		WO 03077985 A1	25-09-2003
		DE 10390950 D2	27-01-2005
		EP 1483016 A1	08-12-2004
		US 2005125043 A1	09-06-2005
EP 1145736 A	17-10-2001	US 6466822 B1	15-10-2002
		EP 1145736 A2	17-10-2001
		US 2002072770 A1	13-06-2002
		US 2002077670 A1	20-06-2002
		US 6480743 B1	12-11-2002
US 5299569 A	05-04-1994	KEINE	