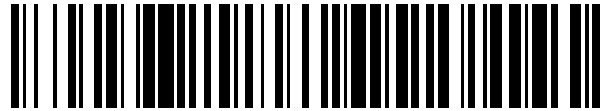


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 320**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2004 E 08005369 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 1944059**

54 Título: **Dispositivo para la desincronización de la actividad cerebral neuronal**

30 Prioridad:

17.04.2003 DE 10318071

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.01.2014

73 Titular/es:

**FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH (100.0%)
WILHELM-JOHNEN-STRASSE
52425 JÜLICH, DE**

72 Inventor/es:

TASS, PETER

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 437 320 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo para la desincronización de la actividad cerebral neuronal.

La invención concierne a un dispositivo para la desincronización de la actividad cerebral neuronal según el preámbulo de la reivindicación 1.

5 En pacientes con trastornos neurológicos o psiquiátricos, por ejemplo enfermedad de Parkinson, tremor esencial, distonía o trastornos obsesivo-compulsivos, algunas agrupaciones de células nerviosas son patológicamente activas, por ejemplo sincronas en grado hiperelevado, en áreas localizadas del cerebro, por ejemplo del tálamo y de los ganglios basales. En este caso, un gran número de neuronas forman en sincronismo potenciales de acción; las neuronas implicadas se disparan con excesivo sincronismo. Por el contrario, en una persona sana las neuronas en estas regiones del cerebro se disparan de manera cualitativamente diferente, por ejemplo de manera incontrolada.

10 En la enfermedad de Parkinson la actividad patológicamente sincrónica, por ejemplo del tálamo y de los ganglios basales, varía la actividad neuronal en otras regiones del cerebro, por ejemplo en áreas de la corteza cerebral como el córtex primariamente motor. La actividad patológicamente sincrónica en el área del tálamo o de los ganglios basales imprime entonces su ritmo, por ejemplo, a los areales del cerebro, de modo que finalmente los músculos controlados por estos areales despliegan actividad patológica, por ejemplo un temblor rítmico (tremor).

15 En pacientes que ya no pueden ser tratados por vía medicamentosa se implanta, según el cuadro clínico de la enfermedad y según que el trastorno se produzca en uno o en ambos lados, un electrodo de profundidad en un lado o en ambos lados. Un cable conduce entonces debajo de la piel desde la cabeza hasta el llamado generador, el cual comprende un instrumento de control con una batería y está implantado debajo de la piel, por ejemplo en la zona de la clavícula. A través de los electrodos de profundidad se realiza una estimulación permanente con una secuencia periódica de alta frecuencia (tren de impulsos con una frecuencia de > 100 Hz) de impulsos individuales, por ejemplo impulsos rectangulares. El objetivo de este método es reprimir el disparo de las neuronas en las regiones diana. El mecanismo de actuación que sirve de base a la estimulación en profundidad estándar no está aún suficientemente aclarado. Los resultados de varios estudios hablan en favor de que la estimulación en profundidad estándar actúa como una lesión reversible, es decir, como una desconexión reversible del tejido: La estimulación en profundidad estándar reprime el disparo de las neuronas en las regiones objetivo y/o en areales cerebrales unidos con ellas.

20 En esta forma de estimulación es desventajoso el hecho de que el consumo de energía del generador es muy alto, de modo que el generador, incluyendo la batería, tiene que cambiarse frecuentemente ya, por medio de una operación, al cabo de aproximadamente uno a tres años. Aún más desventajoso es el hecho de que la estimulación permanente con alta frecuencia, como entrada antifisiológica (antinatural) en el área del cerebro, por ejemplo del tálamo o de los ganglios basales, puede conducir en el transcurso de unos pocos años a la adaptación de las agrupaciones de células nerviosas afectadas. Para lograr el mismo resultado satisfactorio de estimulación se tiene que estimular entonces con una mayor amplitud de estimulación a consecuencia de esta adaptación. Cuanto mayor sea la amplitud de estimulación tanto mayor será la probabilidad de que, a consecuencia de la estimulación de areales contiguos, se produzcan efectos secundarios - como disartria (trastornos del habla), disestesia (sensaciones anómalas en parte muy dolorosas), ataxia cerebelar (incapacidad de mantenerse de pie con seguridad sin ayuda externa) o síntomas del tipo de esquizofrenia, etc -. Estos efectos secundarios no pueden ser tolerados por el paciente. Por tanto, el tratamiento pierde en estos casos su eficacia al cabo de unos pocos años.

30 Por este motivo, se ha propuesto otro método como el que se ha descrito en el documento DE 102 11 766.7, referente a "Dispositivo de tratamiento de pacientes por medio de estimulación cerebral, un componente electrónico y el uso del dispositivo y del componente electrónico en medicina", en el que se aplican en la respectiva región diana, en forma controlada según las necesidades, unos estímulos que desincronizan la actividad neuronal patológicamente sincronizada. El objetivo de este procedimiento/este dispositivo no es simplemente reprimir el disparo patológicamente sincrónico como en la estimulación en profundidad estándar, sino aproximarse en mayor medida al modelo de disparo fisiológico no correlacionado. Se pretende así, por un lado, reducir el consumo de corriente y, por otro, prevenir procesos de adaptación del tejido nervioso que conduzcan a efectos secundarios a través de un incremento de la amplitud de estimulación. Sin embargo, este procedimiento de desincronización controlado según las necesidades tiene también inconvenientes relevantes.

40 Los inconvenientes de los procedimientos de estimulación de desincronización controlados según las necesidades conforme al documento DE 102 11 766.7 resultan del hecho siguiente: Para desincronizar una agrupación de células nerviosas sincronizadas con un estímulo eléctrico se tiene que administrar con precisión un estímulo eléctrico de duración determinada a una fase determinada de la actividad rítmica patológica en el areal diana. Dado que tal precisión no puede lograrse todavía fiablemente por vía experimental en la actualidad, se emplean estímulos compuestos. El primer estímulo de tal estímulo compuesto controla la dinámica de la población a desincronizar por medio de una reposición, es decir, un nuevo arranque, mientras que el segundo estímulo del estímulo compuesto alcanza a la agrupación de células nerviosas en un estado vulnerable y la desincroniza. Sin embargo, es imprescindible para ello que sea suficiente la calidad del control, es decir, la calidad de la reposición, lo que puede

dar lugar, en ciertas circunstancias, a que tenga que emplearse un fuerte estímulo para la reposición. Sin embargo, esto deberá evitarse en el sentido de una aminoración de efectos secundarios. No obstante, es aún más decisivo el hecho de que la acción desincronizante deseada se presenta solamente cuando se elijan óptimamente los parámetros de estimulación, es decir, la duración de los estímulos individuales y especialmente la pausa entre los estímulos primero y segundo. Esto tiene serias consecuencias:

1. Es necesario un proceso de calibración que lleva mucho tiempo y que típicamente dura más de 30 minutos.
2. A consecuencia del proceso de calibración que lleva mucho tiempo, el efecto de la estimulación desincronizante según el documento DE 102 11 766.7 no puede ser aprovechado para la selección intraoperativa del punto diana más adecuado para el electrodo de profundidad. A este fin, se tendría que ensayar por separado para diferentes puntos diana el efecto de la estimulación desincronizante según el documento DE 102 11 766.7, lo que requeriría una calibración separada para cada punto diana; esto alargaría la duración de la implantación del electrodo de una manera que no se le puede exigir al paciente.
3. En caso de fluctuaciones relativamente grandes de las propiedades de la red, es decir, fluctuaciones de los parámetros que describen la actividad de la población de células nerviosas, como, por ejemplo, intensidades y cadencias de disparo sinápticas, tiene que realizarse un nuevo calibrado, lo que significa que no se puede lograr ningún efecto terapéutico durante la calibración.
4. Dado que la estimulación desincronizante según el documento DE 102 11 766.7 actúa solamente cuando la frecuencia de la población de neuronas que se debe desincronizar no está sometida a mayores fluctuaciones, esta estimulación no se puede aplicar a trastornos con episodios de corta duración de actividad síncrona patológicamente hiperelevada con frecuencia fuertemente variable, es decir, por ejemplo, en el caso de epilepsias.

Se conoce por el documento "Reposición de fase desincronizante de doble impulso y aplicación a estimulación profunda del cerebro" de P. Tass, Biol. Cybern. 85, 2001, páginas 343 a 354, un procedimiento para la reposición de fase de una población de neuronas. Los documentos EP 1 145 736 A2, US 5 299 569 A, US 5 540 734 A, US 2001/051819 A1, US 6 529 774 B1 y WO 97/42990 A1 revelan otras aplicaciones de neuroestimuladores.

Por tanto, el problema de la invención consiste en crear un dispositivo para la desincronización de la actividad cerebral neuronal con el que, en el tratamiento de pacientes con una estimulación por electrodo, se reprima una adaptación a un estímulo permanente antifisiológico. Se deberán impedir engorrosos procesos de calibración y se deberá poder realizar también la estimulación cuando la componente de frecuencia principal de la actividad patológicamente rítmica esté sometida a fuertes fluctuaciones. El dispositivo de estimulación según la invención deberá funcionar con ahorro de corriente, de modo que sea más raro que las baterías implantadas en el paciente tengan que ser cambiadas por medio de una operación.

Partiendo del preámbulo de la reivindicación 1, el problema se resuelve según la invención por medio de las características indicadas en la parte caracterizadora de la reivindicación 1. Sorprendentemente, el problema se resuelve por el hecho de que se reponen en su respectiva actividad, es decir, se reponen respecto de su fase, al menos dos zonas parciales de un areal cerebral o al menos dos areales cerebrales funcionalmente correspondientes con N electrodos, después de lo cual se ajusta sorprendentemente en una persona enferma una desincronización en la población de neuronas afectada y se reprime la sintomática. Según la invención, los estímulos de reposición de fase consecutivos y administrados por electrodos diferente de entre los N electrodos están desfasados en tiempo en una medida igual a T/N, siendo T el período de la actividad rítmica que se debe desincronizar.

Con el dispositivo según la invención es ahora posible tratar pacientes por medio de una estimulación multielectrodo (i) sin que tenga lugar entonces una adaptación a un estímulo permanente antifisiológico, (ii) sin que sean necesarios engorrosos procesos de calibración, (iii) aun cuando la componente de frecuencia principal de la actividad patológicamente rítmica esté sometida a fuertes fluctuaciones. Se pueden aminorar o suprimir así los efectos secundarios antes citados. El dispositivo según la invención hace posible aprovechar intraoperativamente el efecto de la estimulación desincronizante lograda para seleccionar el punto diana más adecuado para el electrodo de profundidad. A este fin, durante la implantación del electrodo de profundidad en la zona del punto diana anatómicamente precalculado se realiza de antemano en pasos milimétricos una estimulación de prueba con el dispositivo según la invención. El punto diana en el que se puede lograr el mejor efecto terapéutico se elige como punto diana para la implantación permanente. Además, aparte de los trastornos antes citados, que presentan a menudo una actividad persistente patológicamente síncrona con una frecuencia relativamente constante, se pueden tratar también trastornos en los que se produce sólo en forma intermitente (presentándose con corta duración) una actividad patológicamente síncrona. Una indicación principal es aquí el tratamiento de epilépticos que (ya) no pueden tratarse por vía medicamentosa. El dispositivo según la invención puede producir una desincronización, por ejemplo, en las enfermedades consistentes en enfermedad de Parkinson, tremor esencial, distonía, epilepsia y trastornos obsesivo-compulsivos.

El dispositivo según la invención trabaja ahorrando corriente, de modo que es más raro que tengan que cambiarse las baterías implantadas en el paciente.

En las reivindicaciones subordinadas se indican perfeccionamientos ventajosos de la invención.

Las figuras muestran formas de realización a título de ejemplo de la invención.

5 Muestran:

La figura 1, un dispositivo según la invención,

La figura 2a, la evolución temporal de la amplitud del potencial de campo local medido por un sensor 3 durante la temporización controlada según las necesidades,

10 La figura 2b, la evolución temporal del modelo de descarga de las células nerviosas medido por el sensor 3 durante la temporización controlada según las necesidades,

La figura 3a, la evolución temporal de la amplitud del potencial de campo local medido por el sensor 3 durante una aplicación recurrente con intensidad de estímulo controlada según las necesidades,

La figura 3b, la evolución temporal del modelo de descarga de las células nerviosas medido por el sensor 3 durante una aplicación recurrente con intensidad de estímulo controlada según las necesidades,

15 Las figuras 4a-d, un ejemplo de una aplicación de estímulos con cuatro electrodos y

Las figuras 5a-d, un ejemplo de una aplicación temporalmente desfasada de trenes de impulsos idénticos de alta frecuencia por medio de cuatro electrodos.

20 El dispositivo según la figura 1 comprende un amplificador de separación 1 al que están conectados al menos dos electrodos 2 y sensores 3 para captar señales de medida fisiológicas. El amplificador de separación está unido también con una unidad 4 de procesamiento de señales y control, la cual está conectada a un emisor óptico 5 de estimulación. El emisor óptico 5 está unido a través de fibras ópticas 6 con un receptor óptico 7 que está unido con una unidad estimuladora 8 para la generación de señales. La unidad estimuladora 8 para la generación de señales está unida con al menos dos electrodos 2. En la zona de entrada de los electrodos 2 en el amplificador de separación 1 se encuentra un relé 9 o un transistor. La unidad 4 está unida, a través de una línea 10, con un emisor de telemetría 11 que está unido con un receptor de telemetría 12 que se encuentra por fuera del instrumento a implantar y al que está conectado un medio 13 de visualización, procesamiento y almacenamiento de los datos. Como sensores 3 pueden utilizarse, por ejemplo, electrodos epicorticales, electrodos de profundidad, electrodos cerebrales o electrodos periféricos.

30 Los electrodos 2 consisten cada uno de ellos en al menos dos alambres a cuyos extremos se aplica una diferencia de potencial con fines de estimulación. Puede tratarse aquí de macroelectrodos o microelectrodos. Como alternativa, los electrodos 2 pueden consistir también en sendos alambres individuales. En este caso se aplica con fines de estimulación una respectiva diferencia de potencial entre un alambre individual y la parte metálica de la carcasa del generador. Además, pero sin ser forzoso, se puede medir una diferencia de potencial a través de los electrodos 2 para detectar una actividad patológica. En otra forma de realización los electrodos 2 pueden consistir también en más de dos alambres individuales que pueden aprovecharse tanto para la obtención de una señal de medida en el cerebro como para la estimulación. Por ejemplo, cuatro alambres pueden estar alojados en un cable conductor, pudiendo aplicarse o medirse una diferencia de potencial entre extremos diferentes. Se puede variar así el tamaño de la región diana derivada o estimulada. El número de alambres con el que está hecho el electrodo está limitado hacia valores superiores únicamente por el espesor inherente del cable que ha de introducirse en el cerebro, de modo que se deberá dañar la menor cantidad posible de material cerebral. Los electrodos usuales en el mercado comprenden cuatro alambres, pero pueden estar comprendidos también cinco, seis o más alambres o bien sólo tres alambres.

45 En caso de que los electrodos 2 comprendan más de dos alambres, al menos dos de estos electrodos pueden funcionar también como sensor 3, de modo que en este caso especial se presenta una forma de realización en la que los electrodos 2 y el sensor 3 están reunidos en un único componente. Los alambres de los electrodos 2 pueden tener longitudes diferentes, de modo que éstos puedan penetrar a profundidades diferentes en el cerebro. Cuando los electrodos 2 constan de n alambres, se puede efectuar entonces una estimulación a través de al menos un par de alambres, siendo posible cualquier subcombinación de alambres para la formación de pares. Aparte de este componente, pueden estar presentes, además, unos sensores 3 no reunidos constructivamente con los electrodos 2.

50 Según la invención, el dispositivo está equipado con medios que reconocen como patológicas las señales de los electrodos 2 y/o de los sensores 3 y, en el caso de la presencia de un patrón patológico, emiten a través de los electrodos 2 unos estímulos que hacen que experimente una reposición la actividad neuronal patológica en las subpoblaciones estimuladas por los distintos electrodos 2, con lo que se desincroniza la actividad neuronal de la

población total y, por tanto, se aproxima aquélla a la actividad fisiológica natural. La actividad patológica se diferencia de la actividad sana por una variación característica de su patrón y/o de su amplitud y/o de su contenido en frecuencia.

5 Los medios para reconocer el patrón patológico son aquí un ordenador que procesa las señales medidas de los electrodos 2 y/o del sensor 3 y las compara con datos almacenados en el ordenador. El ordenador dispone de un soporte de datos que almacena datos. Éstos pueden obtenerse en el marco del calibrado y/o del control según la sección 5. Por tanto, el dispositivo según la invención comprende en una forma de realización posible, como unidad 4 de procesamiento de señales y/o control/regulación, un ordenador que incluye un soporte de datos que lleva los datos del cuadro clínico de la enfermedad y los compara con los datos de medida. Por los datos del cuadro de la enfermedad se entienden parámetros y magnitudes de medida relevantes para la estimulación, por ejemplo la frecuencia momentánea de la señal de realimentación medida por el sensor 3, el valor umbral necesario para el modo de procedimiento de la temporización controlada según las necesidades y los parámetros de estimulación que fijan la intensidad del estímulo, por ejemplo la amplitud y el número de impulsos individuales de un tren de impulsos de alta frecuencia. En conjunto, se deberán almacenar todos los parámetros relevantes para el respectivo modo de procedimiento del dispositivo según la invención y correspondientes a la naturaleza y la intensidad de los estímulos, como también sus distancias temporales, así como la información sobre la aplicación específica de los electrodos y también los valores de medida relevantes para los modos de funcionamiento controlados según sus necesidades, obtenidos a través del sensor 3, o bien los parámetros derivados de estos valores de medida. En función de la aparición y la expresión de características patológicas en la señal de realimentación se envía una señal de estimulación a los electrodos 2 en la forma de realización de la temporización descrita en la sección 4.3. y controladas según las necesidades, con lo que se produce una estimulación del tejido cerebral. El dispositivo según la invención cuenta con medios para reconocer la aparición y/o la expresión de las características patológicas en la señal de realimentación medida por medio del sensor 3. La unidad de control 4 está programada de modo que en la forma de realización de la temporización descrita en la sección 4.3. se genere, por un lado, una señal de estimulación por parte de la unidad de control 4 y se entregue esta señal a los electrodos 2. La unidad de control 4 está programada de modo que en la forma de realización de la estimulación periódica descrita en la sección 4.4. con una intensidad de estimulación controlada según las necesidades se genere en instantes determinados por la unidad de control 4, preferiblemente en instantes periódicamente consecutivos, una señal de estimulación con una intensidad calculada por la unidad de control 4 y se entregue esta señal a los electrodos 2. En una forma de realización menos preferida el sistema de control trabaja sin control según las necesidades, es decir, sin control de realimentación, y genera, como se describe en la sección 4.2., unas señales de estimulación que se entregan a los electrodos 2.

La unidad de control 4 puede comprender, por ejemplo, un chip u otro dispositivo electrónico con potencia de cálculo comparable.

35 La unidad de control 4 activa los electrodos 2 preferiblemente de la manera siguiente. Los datos de control son retransmitidos por la unidad de control 4 a un emisor óptico 5 de estimulación, el cual activa el receptor óptico 7 a través del conductor óptico 6. Mediante el acoplamiento óptico de señales de control con el receptor óptico 7 se produce un desacoplamiento galvánico entre el sistema de control de estimulación y los electrodos 2. Esto significa que se impide una dispersión de señales parásitas desde la unidad 4 de procesamiento de señal y control hasta los electrodos 2. Como receptor óptico entra en consideración, por ejemplo, una fotocélula. El receptor óptico 7 retransmite a la unidad estimuladora 8 las señales ingresadas a través del emisor óptico 5 de estimulación. A través de la unidad estimuladora 8 se retransmiten después estímulos deliberados a la región diana del cerebro a través de los electrodos 2. En caso de que se mida también a través de los electrodos 2, se controla igualmente un relé 9 a través del receptor óptico 7 a partir del emisor óptico 5 de estimulación, con lo que se impide la dispersión de señales parásitas. El relé 9 o el transistor asegura que se pueda medir de nuevo la actividad neuronal inmediatamente después de cada estímulo sin que se sobreexcite el amplificador de separación. El desacoplamiento galvánico no tiene que producirse forzosamente por medio de un acoplamiento óptico de las señales de control, sino que más bien pueden emplearse igualmente otros sistemas de control alternativos. Éstos pueden ser, por ejemplo, acoplamientos acústicos, por ejemplo en el dominio de los ultrasonidos. Se puede materializar también un control exento de perturbaciones, por ejemplo con ayuda de filtros analógicos o digitales adecuados.

Asimismo, el dispositivo según la invención está unido preferiblemente, a través del receptor de telemetría 12, con medios 13 de visualización y procesamiento de las señales, así como de securización de datos. En este caso, la unidad 13 puede disponer de los procedimientos de análisis de datos que se mencionan más abajo.

55 Asimismo, el dispositivo según la invención puede estar unido, a través del receptor de telemetría 13, con un banco de datos de referencia adicional para vigilar, por ejemplo, el correcto funcionamiento del instrumento y eventualmente configurar de manera más eficiente los mecanismos de control descritos en la sección 5.1.2. por modificación de los parámetros. Por ejemplo, como se describe en la sección 5.1.2.2.1., se puede aumentar o reducir el número mínimo de impulsos individuales de un tren de impulsos de alta frecuencia para aumentar o disminuir la intensidad de la acción desincronizante de la estimulación.

5 En las figuras 2a, b las abscisas designan los ejes de tiempo en segundos, mientras que en las ordenadas se han registrado las amplitudes del potencial de campo local (figura 2a) y del patrón de descarga neuronal (figura 2b), en cada caso en unidades arbitrarias. La amplitud del potencial de campo local (figura 2a) medido a través del sensor 3 sirve como señal de realimentación para la temporización controlada según las necesidades. Siempre y cuando se alcance un umbral de la señal de realimentación, se efectúa la estimulación siguiente con el mismo estímulo. Las rayas verticales simbolizan el comienzo y el final del estímulo aplicado a través de cuatro electrodos 2. Este último está representado en las figuras 4a-d y consta de dos pares temporalmente desfasados de trenes de impulsos de alta frecuencia. Cada par consta de dos trenes de impulsos de alta frecuencia de diferente polaridad. Las dos barras colocadas entre las rayas verticales en las figuras 2a, b simbolizan los dos pares de trenes de impulsos de alta frecuencia: La barra superior corresponde al par representado en las figuras 4a, b y la barra inferior pertenece al par mostrado en las figuras 4c, d.

10 En las figuras 3a, b las abscisas designan los ejes de tiempo en segundos, mientras que en las ordenadas se han registrado en unidades arbitrarias la amplitud del potencial de campo local (figura 3a) y el patrón de descarga neuronal (figura 3b). La amplitud del potencial de campo local (3a) medido por medio del sensor 3 sirve como señal de realimentación para la aplicación periódica con intensidad de estimulación controlada según las necesidades. Los trenes de impulsos de alta frecuencia representados en las figuras 4a-d se aplican periódicamente, siendo idéntica la longitud de los cuatro trenes de impulsos de alta frecuencia dentro de un impulso total administrado a través de los cuatro electrodos 2 y adaptándose esta longitud al potencial de campo medido antes de la aplicación de la estimulación. Las rayas verticales simbolizan el comienzo y el final del estímulo aplicado a través de cuatro electrodos 2. Este último está representado en las figuras 4a-d y consta de dos pares temporalmente desfasados de trenes de impulsos de alta frecuencia. Cada par consta de dos trenes de impulsos de alta frecuencia de diferente polaridad. Las dos barras colocadas entre las rayas verticales en las figuras 3a, b simbolizan los dos pares de trenes de impulsos de alta frecuencia: La barra superior corresponde al par representado en las figuras 4a, b y la barra inferior pertenece al par mostrado en las figuras 4c, d. La longitud de los trenes de impulsos de alta frecuencia elegida en forma controlada según las necesidades se simboliza por medio de la longitud de las barras superior e inferior en las figuras 3a, b.

15 En las figuras 4a-d la abscisa es el eje de tiempo en segundos, mientras que en la ordenada se representa en unidades arbitrarias la intensidad de los impulsos individuales, por ejemplo en el sentido de la corriente aplicada. Para una mejor visualización, se han rellenado de negro los impulsos individuales. A través de los dos primeros electrodos 2 se aplica el mismo tren de impulsos de alta frecuencia, pero con diferente polaridad (figuras 4a, b). El mismo par de trenes de impulsos de alta frecuencia se aplica con retardo temporal a través de los electrodos tercero y cuarto 2 (figuras 4c, d).

20 En las figuras 5a-d la abscisa es el eje de tiempo en segundos, mientras que en la ordenada se representa en unidades arbitrarias la intensidad de los impulsos individuales, por ejemplo en el sentido de la corriente aplicada. Para una mejor visualización, se han rellenado de negro los impulsos individuales. A través de los dos primeros electrodos 2 se aplica el mismo tren de impulsos de alta frecuencia con la misma polaridad (figuras 5a, b). El mismo par de trenes de impulsos de alta frecuencia se aplica con retardo temporal a través de los electrodos tercero y cuarto 2 (figuras 5c, d).

25 En lo que sigue se explicarán a título de ejemplo el dispositivo según la invención y su funcionamiento.

30 El dispositivo según la invención y el sistema de control están equipados con medios que pueden realizar todos los pasos del procedimiento de tratamiento según la invención. Por tanto, con los pasos de procedimiento revelados deberán quedar implícitamente revelados también los medios para la puesta en práctica del paso del procedimiento. En consecuencia, los pasos del procedimiento representan también simultáneamente las características funcionalizadas del dispositivo.

35 Según la invención, se incorporan los electrodos en la región del cerebro que es responsable de la formación del cuadro clínico. Directamente en la región o en una o varias poblaciones de células nerviosas o haces de fibras nerviosas unidos con esta región se introducen según la invención al menos dos electrodos, preferiblemente cuatro electrodos, pero también tres o más electrodos. El número de electrodos está limitado únicamente por el hecho de que en una región cerebral no deberá estar presente ninguna densidad arbitrariamente elevada de electrodos para que el tejido no resulte innecesariamente dañado y, sobre todo, se aminore el riesgo de hemorragia al introducir los electrodos. En cualquier caso, el número de electrodos introducidos en la región deberá ser N , siendo $N \geq 2$. Cada electrodo emite aquí en su ambiente una señal que, propagada directamente en su entorno o a través de un haz de fibras nerviosas, provoca en otro areal una reposición de la actividad neuronal. Las señales de electrodo capacitadas para una reposición son conocidas del experto, pudiendo citarse, a título de ejemplo, impulsos individuales o trenes de impulsos de alta frecuencia con una cadencia de pulsación de más de 100 Hz. Por tanto, el dispositivo según la invención dispone de un sistema de control que activa al menos dos electrodos 2 de modo que éstos produzcan una reposición en su entorno más cercano y/o, por retransmisión de la estimulación a través de un haz de fibras, en otro areal del cerebro.

Según la invención, se activan preferiblemente N electrodos, siendo $N \geq 2$, de modo que se presente un desfase temporal de T/N entre las distintas señales de electrodo, siempre que los electrodos estimulantes 2 se encuentren en el areal que se debe desincronizar. T es aquí, como se describe más abajo, el período de la actividad rítmica que se debe desincronizar. En caso de que al menos uno de los electrodos estimulantes 2 no se encuentre en el areal que se debe desincronizar, hay que tener en cuenta para la activación de tal electrodo 2 el tiempo de propagación entre el lugar de estimulación y el lugar de ubicación de la población de neuronas influenciada por ello. Esto se describe en la sección 5.2. Por consiguiente, el dispositivo según la invención cuenta con un sistema de control que, con N electrodos, genera preferiblemente una señal de reposición temporalmente desplazada en sustancialmente una N -ésima parte del período de la actividad que se debe desincronizar. El desfase temporal es aquí de preferencia sustancialmente equidistante. Por desfase se entiende aquí la diferencia entre las fases de la actividad rítmica a desincronizar influenciada por los diferentes electrodos 2. Sorprendentemente, con esta reposición equidistantemente desfasada de la respectiva población de neuronas influenciada por los N electrodos 2 se produce en conjunto una desincronización de toda la población de neuronas que se debe desincronizar, lo que va acompañado de una supresión de los síntomas patológicos. Cuando al menos un electrodo 2 se encuentra por fuera del areal que se debe desincronizar, se han de tener en cuenta entonces efectos de la estimulación indirecta como los que se describen en la sección 3.2. Esto se explica con detalle en la secciones 3.3., 3.4. y 5.

Con el nuevo procedimiento/el nuevo dispositivo se logra cualitativamente de manera diferente la desincronización en comparación con el estado de la técnica anteriormente citado. En lugar de atacar deliberadamente a la agrupación de células nerviosas patológicamente sincrónica en una fase vulnerable de su ritmo, se estimula simplemente la agrupación de células nerviosas afectada en varios lugares, con coordinación temporal, de una manera tal que se presente una desincronización. En este caso, se pueden emplear en los distintos lugares de estimulación unos impulsos individuales eléctricos, secuencias de estimulación de baja frecuencia o secuencias de estimulación de alta frecuencia. Se tiene que estimular en al menos dos lugares de estimulación, preferiblemente en más de dos lugares de estimulación. Si se estimula en N lugares de estimulación, se distribuye toda la población de células nerviosas a desincronizar en N (en el ciclo de fase) subpoblaciones sustancialmente equidistantes. Esto quiere decir que las fases de la actividad neuronal de las subpoblaciones se siguen una a otra en pasos sustancialmente equidistantes de $2\pi/N$. 2π es aquí la longitud de un período que se designa más arriba también como ciclo de fase. Se aprovecha a este respecto el hecho de que, debido a la interacción patológicamente incrementada entre las neuronas, se produce entonces una desincronización. Se aprovecha aquí un proceso de autoorganización sorprendentemente existente que es responsable de la sincronización patológica. Este proceso hace que siga una desincronización a una división equidistante en subpoblaciones, es decir, a una subdivisión de una población total en subpoblaciones cuyas fases están distribuidas de manera equidistante. En contraste con esto, sin interacciones patológicamente incrementadas no se produciría ninguna desincronización. Expresado gráficamente, se aprovecha la energía del sistema a influenciar para lograr un efecto terapéutico con una intervención mínima. Una división equivalente en subpoblaciones se puede lograr de manera mucho más sencilla que una desincronización completa con los métodos descritos en el estado de la técnica. Se logran los mejores resultados cuando se aplica un desfase equivalente o un desfase sustancialmente equivalente de los estímulos de reposición de fase. Ahora bien, se siguen logrando resultados de tratamiento satisfactorios cuando los estímulos entregados a través de los electrodos 2 hacen que las fases de la subpoblación estimulada sean desplazadas al menos parcialmente una respecto de otra. Sin embargo, los resultados de tratamiento resultan tanto mejores cuanto más se aproxime el desfase logrado a un desfase equivalente.

1. Mecanismo de estimulación:

El objetivo de la estimulación es contrarrestar por desincronización una sincronización existente originada por una enfermedad en una población de células nerviosas. A este fin, se influye sobre la población de células nerviosas a desincronizar en al menos dos sitios por medio de la estimulación desfasada según la invención en lugares diferentes del cerebro de modo que se formen pasajeramente al menos dos subpoblaciones de toda la población de células nerviosas. Debido a la interacción patológica entre las células nerviosas, el estado generado por la estimulación con al menos dos subpoblaciones es inestable y la población total de células nerviosas se aproxima muy rápidamente a un estado de desincronización completa. Por tanto, el estado deseado, es decir, la desincronización completa, no está presente inmediatamente después de la aplicación de un estímulo, sino que, condicionado por la enfermedad, se ajusta a menudo típicamente durante unos pocos períodos, frecuentemente en menos de un período. Con los métodos de desincronización descritos según el estado de la técnica la población de células nerviosas a desincronizar es llevada directamente a un estado desincronizado. Sin embargo, esto se logra solamente con una elección adecuada de los parámetros de estimulación, teniendo que estar éstos calibrados con precisión y presentando tan sólo una pequeña tolerancia de error. Por el contrario, el dispositivo según la invención estimula la población de células nerviosas a desincronizar de una manera cualitativamente diferente: Mediante la estimulación temporal coordinada de subpoblaciones se escinde la población de células nerviosas a desincronizar en al menos dos subpoblaciones. Este proceso funciona para un intervalo grande de los parámetros de estimulación modificables, no necesita ninguna compleja calibración y dispone de una gran tolerancia de error. El motivo de ello reside en que, a diferencia del estado de la técnica descrito en la parte de introducción de la memoria, no tiene que atacarse a una fase vulnerable que corresponde aproximadamente a un 5% de un período del ritmo que se debe

desincronizar. Por el contrario, la estimulación actúa con independencia del estado inicial dinámico.

2. Naturaleza de los estímulos individuales:

5 Como estímulo individual se designa en lo que sigue un estímulo que se aplica a través de un electrodo individual 2. En contraste con esto, en lo que sigue se entiende por un impulso individual un estímulo monofásico o bifásico individual en forma de impulso. Un impulso individual puede ser administrado como estímulo individual o puede ser parte de un tren de impulsos de alta frecuencia o de baja frecuencia. Para la estimulación temporalmente coordinada a través de al menos dos electrodos se emplean, por ejemplo, los
10 siguientes estímulos individuales conocidos del experto:

- a) un impulso individual monofásico o bifásico eléctrico,
- b) trenes de impulsos eléctricos de alta frecuencia con una cadencia de pulsación de preferiblemente más de 100 Hz, pudiendo ser los estímulos individuales del tren de impulsos unos impulsos
15 individuales monofásicos o bifásicos,
- c) trenes de impulsos eléctricos de baja frecuencia, en cuyo caso, con una cadencia de pulsación f del orden de magnitud de la frecuencia g del ritmo a desincronizar, se aplican impulsos individuales monofásicos o bifásicos o un corto tren de impulsos de alta frecuencia constituido por unos pocos - preferiblemente 1 a 20 - impulsos individuales monofásicos o bifásicos. En este caso, la frecuencia de la cadencia de pulsación del tren de impulsos de baja frecuencia viene dada de preferencia sustancialmente por la relación $f/g = n/m$, en donde n y m son pequeños números enteros, preferiblemente 1, 2 ó 3,
20
- d) aparte de la secuencia sustancialmente periódica de los impulsos individuales en un tren de impulsos de alta frecuencia o en un tren de impulsos de baja frecuencia que se ha descrito en los apartados b) y c), se pueden variar también estocásticamente y/o determinísticamente los momentos de aplicación de los impulsos individuales en un tren de impulsos.
25

30 Por estimulación temporalmente coordinada se entiende aquí que los estímulos individuales se aplican a través del respectivo electrodo 2 en respectivos momentos adecuados, posiblemente diferentes - como se describe en la sección 4.1. -, para generar diferencias de fase favorables para la acción terapéutica entre las subpoblaciones estimuladas de la población de neuronas que se debe desincronizar. A este fin, el dispositivo según la invención cuenta con medios que aplican los impulsos individuales monofásicos y/o bifásicos eléctricos descritos y/o los trenes
35 de impulsos eléctricos de alta frecuencia y/o los trenes de impulsos eléctricos de baja frecuencia de la naturaleza descrita. Los medios son unos electrodos 2 y una unidad de control 4 que entrega señales de control a los electrodos 2 para la emisión de estos estímulos.

40 Como estímulo total se designan los estímulos individuales aplicados a través de los electrodos 2 y que, según el mecanismo de acción del dispositivo conforme a la invención, provocan una desincronización en la población de neuronas que se debe desincronizar. En las figuras 4a-d y 5a-d se muestran ejemplos de estímulos totales. En el marco de un estímulo total se emite preferiblemente un estímulo individual a través de cada electrodo.

45 En aplicaciones repetitivas de estímulos totales se pueden variar los electrodos 2 activados en el marco de un estímulo total. En particular, por medio de un algoritmo estocástico y/o determinístico se puede seleccionar la cantidad parcial de electrodos 2 que se activan con el respectivo estímulo total.

3. Número y disposición espacial de los electrodos:

3.1. Número de electrodos:

50 El número de electrodos es el resultado de un compromiso entre dos aspiraciones contrapuestas:

Por un lado, la población de neuronas a desincronizar deberá dividirse por efecto de la estimulación en el mayor número posible de subpoblaciones funcionales. Esto se desarrolla tanto mejor cuantos más electrodos se empleen para la estimulación. Por otro lado, el número de electrodos a implantar deberá mantenerse lo más pequeño posible para prevenir daños innecesarios en el tejido y sobre todo una hemorragia cerebral durante la implantación. Se
55 pueden utilizar, por ejemplo, al menos dos electrodos. Se pueden emplear también tres electrodos. Se prefiere especialmente el empleo de cuatro electrodos, ya que la desincronización actúa de manera más marcada y durante más tiempo en el caso de cuatro electrodos. Con el aumento del número de electrodos a , por ejemplo, cinco, seis, siete, ocho, nueve hasta cien y más se mejora el efecto de desincronización respecto de la expresión y la duración. El empleo de un número mayor de electrodos, como, por ejemplo, cien electrodos, puede materializarse únicamente
60 cuando se empleen microelectrodos o modernas tecnologías de neurochips.

3.2. Definición de los términos:

En lo que sigue se entiende por la población diana la población de células nerviosas directamente estimuladas por un electrodo implantado.

5

Una población diana es estimulada directamente por un electrodo implantado en ella o cerca de ella.

La población de células nerviosas que tiene una actividad patológicamente síncrona se designa como areal a desincronizar o como población de células nerviosas a desincronizar o como población de neuronas a desincronizar. Esta última no está ligada a límites anatómicos. Por el contrario, se puede entender por ello también al menos una componente consistente en el grupo de

10

- al menos una parte de al menos un areal anatómico,
- al menos un areal anatómico completo.

El areal a desincronizar puede ser estimulado directa o indirectamente.

15

Estimulación directa a través de un electrodo de estimulación 2: En este caso, el electrodo de estimulación 2 se encuentra en el areal que debe desincronizarse. Este electrodo 2 influye entonces sobre la población diana que se encuentra en el areal que debe desincronizarse.

Estimulación indirecta a través de un electrodo de estimulación 2: En este caso, el areal que se debe desincronizar no es estimulado directamente por medio de un electrodo 2. Por el contrario, se estimula a través del electrodo de estimulación 2 una población diana o un haz de fibras que están estrechamente unidos en el aspecto funcional con el areal que se debe desincronizar. En este caso, el efecto de estimulación se propaga al areal que se debe desincronizar, preferiblemente a través de uniones anatómicas. Para la estimulación indirecta se introducirá el término areal diana como concepto genérico para población diana y haz de fibras. Por el término areal diana deberán entenderse en lo que sigue la población de neuronas estrechamente unida en el aspecto funcional con el areal a desincronizar y el haz de fibras de unión.

20

25

En el mecanismo de estimulación según la invención se realiza la estimulación a través de los distintos electrodos 2, en momentos determinados típicamente diferentes, dentro de un período de la actividad oscilatoria en la población de neuronas que se debe desincronizar. Los espacios de tiempo entre estos estímulos individuales se indican como fracciones del período de la actividad oscilatoria a desincronizar y ascienden de preferencia sustancialmente a una N -ésima parte del período, siendo N un número entero pequeño, por ejemplo 4. N es aquí un número entero, preferiblemente por debajo de 1000, de manera especialmente preferida inferior a 100 y especialmente inferior a 10. El período de la actividad oscilatoria a desincronizar, el cual sirve como referencia temporal para la aplicación de los estímulos individuales, se designa en lo que sigue como período de estimulación T . El término de período de estimulación T es central para el funcionamiento según la invención, ya que con el procedimiento descrito en la sección 5.1.2.2.2. no tiene que ajustarse el período de estimulación T por calibración ni tampoco tiene que adaptarse este período por medición durante la operación de estimulación, sino que por el contrario, se impone forzosamente dicho período a la población de neuronas que se debe de sincronizar.

30

35

Por un ritmo se entiende la actividad neuronal rítmica, es decir, casi periódica, la cual resulta como consecuencia de una actividad síncrona de células nerviosas hiperincrementada por motivos patológicos. Un ritmo puede presentarse por breve tiempo o ser de larga duración.

40

Por una reposición de una población de neuronas se entiende la reposición, es decir, la reposición de fase, de la actividad oscilatoria de esta población de neuronas.

3.3. Forma de realización para el caso de que todos los electrodos estén posicionados en la población de células nerviosas que se debe desincronizar:

45

Los N electrodos deberán estar dispuestos preferiblemente de modo que con cada electrodo individual se pueda estimular aproximadamente una N -ésima parte de la población de células nerviosas a desincronizar. Esto puede materializarse con un número diferente de electrodos y con una disposición geométrica diferente entre los electrodos. Se puede elegir, por ejemplo, una disposición asimétrica cualquiera. Sin embargo, se prefieren disposiciones sustancialmente simétricas, ya que en éstas se hace posible la división funcional condicionada por la estimulación en subpoblaciones con la mínima aportación de corriente. A título de ejemplo, los puntos extremos de los electrodos, proyectados a lo largo de estos electrodos, pueden dar como resultado sustancialmente un cuadrado. Se pueden emplear también, por ejemplo, seis electrodos. En este caso, cuatro electrodos están dispuestos de preferencia en forma sustancialmente cuadrada en un plano, mientras que los otros dos electrodos están situados perpendicularmente a este plano en posiciones sustancialmente equidistantes, formando su línea de unión sustancialmente el eje de rotación de los cuatro electrodos dispuestos en forma de cuadrado. Para materializar diferentes disposiciones geométricas, los electrodos pueden presentar al menos en parte longitudes diferentes.

50

55

3.4. Forma de realización para el caso de que al menos un electrodo 2 no esté posicionado en la población de células nerviosas que se debe desincronizar:

5 En esta forma de estimulación se estimula en al menos un areal diana diferente del areal a desincronizar. En este caso, como se ha descrito en la sección 3.2., se puede realizar la estimulación indirecta por estimulación de una población de neuronas diferente de la población de células nerviosas a desincronizar y/o por estimulación de un haz de fibras unido con la población de células nerviosas a desincronizar. Se puede emplear aquí en un areal diana, o en el areal a desincronizar, el al menos un electrodo 2 o una disposición multielectrodo descrita en la sección 3.3.

4. Aplicación controlada según las necesidades:

4.1. Patrón y polaridad de los estímulos:

10 En el marco de la aplicación de un estímulo se aplica un estímulo individual a través de cada electrodo individual 2. El estímulo individual puede adoptar las formas descritas en la sección 2.

15 Los estímulos individuales aplicados a través de los diferentes electrodos 2 pueden ser diferentes respecto de su naturaleza y/o aportación de energía, pero no tienen que serlo. A este fin, el dispositivo según la invención cuenta con una unidad de control que está programada de modo que ésta pueda variar la naturaleza y/ la aportación de energía de los estímulos individuales.

Los estímulos individuales aplicados con aplicación repetida de un estímulo a través de un electrodo individual 2 pueden variar respecto de la naturaleza y/o la aportación de energía, pero no tienen que hacerlo.

20 Por ejemplo, con una estimulación directa a través de N electrodos 2 se puede aplicar cada vez el mismo estímulo individual con un retardo de tiempo de T/N en cada caso, siendo T el período de estimulación. Por ejemplo, para $N = 4$ se puede administrar sucesivamente el mismo estímulo individual a intervalos temporales de $T/4$ cada uno a través de los electrodos primero, segundo, tercero y cuarto 2, tal como se representa en las figuras 5a-d. A este fin, el dispositivo según la invención cuenta con una unidad de control que está programada para que ésta active N electrodos 2 con un retardo de tiempo de sustancialmente T/N para realizar la aplicación de estímulos individuales.

25 Como alternativa a esto, se tiene que, por ejemplo, especialmente con la temporización controlada según las necesidades que se ha descrito en la sección 4.1., la sucesión de los estímulos individuales dentro de un estímulo total se puede variar sistemáticamente o bajo control aleatorio, es decir, según una regla determinística o estocástica. A este fin, el dispositivo según la invención cuenta con una unidad de control que está programada de modo que ésta active de forma determinística y/o estocástica la sucesión de los estímulos individuales dentro de un estímulo total.

30 Variando la sucesión de los estímulos individuales dentro del estímulo total se pueden prevenir procesos de adaptación en las poblaciones de neuronas que provoquen un aumento de la intensidad de estimulación para alcanzar el mismo efecto terapéutico.

35 Como otra posibilidad adicional, se pueden sustituir retardos de tiempo en la aplicación de estímulos por un cambio de la polaridad de los estímulos individuales. A este fin, el dispositivo según la invención cuenta con una unidad de control que está programada para que ésta pueda controlar al menos uno de los electrodos 2 con respectiva polaridad cambiante. Por ejemplo, para $N = 4$ se pueden aplicar a través de los electrodos primero y segundo 2 y, después de un retardo de tiempo de $T/4$, a través de los electrodos tercero y cuarto 2 sendos pares de impulsos individuales monofásicos o bifásicos de polaridad contraria, tal como se muestra en las figuras 4a-d para los impulsos individuales monofásicos.

40 4.2. Aplicación de estímulos no controlados según las necesidades:

45 Los estímulos totales descritos en el apartado 4.1. pueden aplicarse de manera no controlada según las necesidades en una forma de realización sumamente sencilla. En este caso, estos estímulos totales pueden administrarse de forma estrictamente periódica en el tiempo o de forma no periódica en el tiempo. En esta forma de realización el dispositivo según la invención cuenta con una unidad de control que está programada para que ésta haga posible una aplicación de los impulsos totales que no esté controlada según las necesidades. La unidad de control está programada entonces de modo que esté en condiciones de activar impulsos totales de manera periódica y/o no periódica. Se puede generar una secuencia de impulsos totales no periódica en el tiempo por medio de un proceso estocástico o determinístico.

4.3. Temporización controlada según las necesidades:

50 Por temporización se designa aquí el patrón temporal de aplicación de estímulos.

A través del sensor 3 se mide la señal de realimentación que representa la actividad de la población de neuronas a desincronizar. Esta señal de realimentación es retransmitida a la unidad 4 de procesamiento de señal y/o regulación,

la cual funciona como un medio para reconocer una característica patológica. Tan pronto como la unidad 4 de procesamiento de señal y/o regulación reconoce una característica patológica en la señal de realimentación, se aplica un estímulo. Por una característica patológica han de entenderse, por ejemplo, las propiedades siguientes de la señal de realimentación:

- 5 a) La amplitud de la señal de realimentación sobrepasa un valor umbral. Por tanto, en una forma de realización preferida el dispositivo según la invención está equipado con medios para reconocer un valor umbral de la señal de realimentación. En este caso se compara preferiblemente la propia señal de realimentación o su valor absoluto o su amplitud con el valor umbral. El medio para reconocer el valor umbral puede estar programado en esta forma de realización de modo que compare, por ejemplo, la propia señal de realimentación y/o su valor absoluto y/o su amplitud con el valor umbral. La determinación de la amplitud se efectúa en una versión sencilla por medio de la determinación del valor absoluto de la señal o bien con filtrado de paso de banda y subsecuente transformación de Hilbert o análisis de ondas. La unidad 4 de procesamiento de señal y/o regulación está programada en este caso de modo que pueda realizar una determinación del valor absoluto de la señal y/o una filtración de paso de banda con transformación de Hilbert y/o un análisis de ondas. Se emplea de manera especialmente preferida la señal de realimentación o su valor absoluto, ya que el cálculo de la amplitud significa un coste de cálculo netamente superior y la exactitud de este cálculo depende de la selección correcta de parámetros algorítmicos. Además, la determinación de la amplitud no puede realizarse sobre un valor de medida individual de la señal de realimentación, sino que tiene que realizarse en un intervalo de tiempo suficientemente grande conocido del experto. Debido a esta forma de análisis de la señal de realimentación en una ventana de tiempo flotante se retarda algo el reconocimiento de la característica patológica.

Se ha de aplicar la modalidad de análisis de la forma de la señal de realimentación que se ha descrito en el apartado a) cuando la actividad patológica a desincronizar sea medida exclusiva o predominantemente a través del sensor 3.

- b) En caso de que, aparte de esta actividad, se mida adicionalmente a través del sensor 3 una actividad no específica de la enfermedad, por ejemplo proveniente de otras poblaciones de neuronas, se tiene que intercalar otro paso algorítmico en el análisis de la señal de realimentación. Dado que la actividad específica de la enfermedad se presenta típicamente en un dominio de frecuencia que es diferente del dominio de frecuencia de la actividad no específica de la enfermedad, es suficiente para esto realizar preferiblemente una estimación de la actividad en el dominio de frecuencia específico de la enfermedad. La frecuencia de la actividad específica de la enfermedad se obtiene, por ejemplo, por medio de una determinación de la diferencia temporal de puntos de disparo consecutivos. Los puntos de disparo son puntos característicos, tales como máximos, mínimos, puntos de inflexión y pasos por cero. Preferiblemente, este análisis se realiza en una ventana de tiempo flotante, formándose el valor medio de varias diferencias temporales, con lo que se incrementa la estabilidad de la estimación de frecuencia. Como alternativa, la estimación de frecuencia puede determinarse también con los métodos de estimación espectral conocidos del experto y otros estimadores de frecuencia. A este fin, el dispositivo según la invención cuenta en una forma de realización especial con medios para estimar la actividad en el dominio de frecuencia específico de la enfermedad, tales como métodos de estimación espectral, análisis de ondas, etc. Esto se materializa, por ejemplo, por medio de un análisis de frecuencia efectuado con medios concebidos para realizar un análisis de frecuencia. Se puede determinar, por ejemplo, la energía espectral en el dominio de frecuencia específico de la enfermedad dentro de una ventana flotante. Como alternativa, después de una filtración de paso de banda se puede obtener la amplitud en el dominio de frecuencia específico de la enfermedad por determinación del máximo de la señal filtrada en paso de banda o por determinación del valor medio del valor absoluto de la señal filtrada en paso de banda o con una transformación de Hilbert subsecuente o por medio de análisis de ondas. A este fin, el dispositivo según la invención comprende, por ejemplo, medios para la filtración de paso de banda de la amplitud y medios para la determinación del máximo de la señal filtrada en paso de banda y/o medios para determinar el valor medio del valor absoluto de la señal filtrada en paso de banda y/o medios para realizar una transformación de Hilbert y/o un análisis de ondas.

En la temporización controlada según las necesidades se emplea, por ejemplo, siempre el mismo estímulo. Preferiblemente, el período de estimulación T se adapta, como se describe en la sección 5.1.2.1., a la frecuencia momentánea de la población de neuronas que se debe desincronizar. Se aplica entonces, al presentarse la característica patológica, un impulso con un período de estimulación T adaptado a la frecuencia momentánea. La intensidad de este estímulo permanece entonces preferiblemente constante. Preferiblemente, como se describe en la sección 5.1.2.2.1., se modifica la intensidad según el efecto de estimulación.

4.4. Estimulación recurrente con intensidad de estímulo controlada según las necesidades:

Se mide por medio del sensor 3 la señal de realimentación, la cual representa la actividad de la población de neuronas que se debe desincronizar. Se retransmite esta señal de realimentación a la unidad 4 de procesamiento de señal y/o regulación. La unidad 4 de procesamiento de señal y/o regulación realiza una estimulación recurrente,

preferiblemente periódica, en la que la intensidad de los estímulos aplicados en el respectivo momento depende de la expresión de la característica patológica en la señal de realimentación. A este fin, se puede adaptar la intensidad o la duración o - en caso de que se empleen trenes de impulsos - el número de impulsos individuales del tren de impulsos a la expresión de la característica patológica. En una ventana de tiempo de longitud libremente seleccionable, preferiblemente constante, que termina a una distancia de tiempo constante del respectivo estímulo, se obtiene de la manera siguiente la expresión de la característica patológica:

a) En el caso en que se mida por medio del sensor 3, exclusiva o predominantemente, la actividad patológica que se debe desincronizar, la amplitud de la expresión corresponde a la sincronización en la población de neuronas que se debe desincronizar. Por tanto, la amplitud representa la característica patológica. La amplitud puede estimarse entonces mediante la determinación del máximo de la señal o mediante el valor medio del valor absoluto de la señal o con un filtrado de paso de banda con transformación de Hilbert subsiguiente o un análisis de onditas. Las dos primeras variantes (determinación del máximo de la señal o determinación de la media del valor absoluto de la señal) se emplean de manera especialmente preferida, ya que el cálculo de la amplitud por medio de la transformación de Hilbert o el análisis de onditas significa una inversión de cálculo netamente mayor y su precisión depende de la selección correcta de parámetros algorítmicos.

b) En caso de que, aparte de medir la actividad específica de la enfermedad, se mida por medio del sensor 3 adicionalmente también una actividad no específica de la enfermedad, por ejemplo proveniente de otras poblaciones de neuronas, no se puede aplicar directamente la señal de realimentación para la estimación de la expresión de la característica patológica. Dado que la actividad específica de la enfermedad se presenta típicamente en un dominio de frecuencia que es diferente del dominio de frecuencia de la actividad no específica de la enfermedad, se realiza en este caso preferiblemente una estimación de la actividad en el dominio de frecuencia específico de la enfermedad. Esto se materializa, por ejemplo, por medio de un análisis de frecuencia. Se puede determinar, por ejemplo, la energía espectral en el dominio de frecuencia específico de la enfermedad. Como alternativa a esto, después de un filtrado de paso de banda se puede determinar la amplitud mediante la determinación del máximo de la señal filtrada en paso de banda o mediante la determinación de la media del valor absoluto de la señal o con una transformación de Hilbert subsiguiente o con un análisis de onditas.

4.5. Verificación de la necesidad:

Por al menos dos motivos no existe una relación unívoca entre la expresión de la característica patológica y la expresión de los síntomas específicos de la enfermedad. Por un lado, la distancia del sensor 3 al areal en el que se genera la señal de realimentación condiciona la amplitud en el dominio de frecuencia específico de la enfermedad. Por otro lado, una expresión determinada de la característica específica de la enfermedad, es decir, la expresión de la actividad rítmica en el dominio de frecuencia específico de la enfermedad, no está unívocamente ligado a los síntomas específicos de la enfermedad. Dado que el ritmo específico de la enfermedad tiene repercusiones sobre redes nerviosas complejas en el cerebro que, además, típicamente, no obedecen a simples leyes dinámicas lineales, no se logran relaciones unívocas entre ritmo específico de la enfermedad y expresión de los síntomas. Cuando, por ejemplo, el ritmo específico de la enfermedad no coincide en grado suficiente con la frecuencia propia biomecánicamente prefijada de una extremidad, el temblor condicionado por el ritmo específico de la enfermedad es netamente más pequeño que cuando el ritmo específico de la enfermedad coincide en resonancia con la frecuencia propia biomecánicamente prefijada de la extremidad.

La actividad medida se encuentra en una capa del sensor 3 que capta la señal de realimentación dentro de un intervalo empírico conocido del experto. El valor de la expresión de la característica específica de la enfermedad en la señal de realimentación medida por el sensor 2 se designa como umbral, al traspasarse el cual se produce típicamente la aparición de síntomas, por ejemplo del temblor. El umbral es un parámetro que tiene que elegirse para la forma de realización de la temporización condicionada según las necesidades que se describe en la sección 4.3. Por tanto, el dispositivo según la invención comprende medios para reconocer un valor umbral. Con el procedimiento de temporización controlada según las necesidades conforme a la invención se consigue la ventaja de que la eficacia del dispositivo según la invención no dependa críticamente de la elección del umbral, sino que se proporciona respecto de la elección del umbral una gran tolerancia de error que está situada, por ejemplo, en un rango de hasta un 50% de la expresión máxima de la característica específica de la enfermedad. La elección del umbral se realiza por vía intraoperativa o preferiblemente en los primeros días después de la operación mediante una medición de la señal de realimentación por medio del sensor 3, con determinación de la expresión de la característica específica de la enfermedad y comparación con la expresión de los síntomas, por ejemplo de la intensidad del temblor.

En una forma de realización menos preferida de la temporización controlada según las necesidades se toma como umbral un valor representativo, por ejemplo el valor medio, de un colectivo de valores umbral medidos en pacientes.

En la forma de realización - descrita en la sección 4.4. - de la estimulación recurrente con intensidad de estímulo

controlada según las necesidades no es necesaria ninguna detección de umbral.

5. Calibración y regulación:

5.1. Todos los electrodos 2 están situados en la población de neuronas a desincronizar:

5.1.1. Parámetros de estimulación al comienzo de la estimulación:

5 5.1.1.1. Frecuencia:

Elección de la frecuencia sin funcionamiento previo del dispositivo:

10 El dominio de frecuencia de la actividad neuronal patológica es conocido del experto para los respectivos cuadros clínicos (Elble R. J. y Koller W. C. (1990): Tremor John Hopkins University Press, Baltimore). Se puede tomar preferiblemente el valor medio de este dominio de frecuencia. En vez de esto, se puede emplear alternativamente el valor de la frecuencia - tomado de un banco de datos - que cabe esperar específicamente según la edad y el sexo.

15 Para el funcionamiento satisfactorio del dispositivo según la invención es necesario que la frecuencia inicialmente prefijada coincida con la frecuencia realmente existente de la población de neuronas que se debe desincronizar. La regulación del período de estimulación T descrita en 5.1.2.1. funciona aun cuando se emplee un valor inicial fuertemente diferente del valor de frecuencia correcto. Fuertemente diferente significa aquí que el valor puede ser también demasiado grande o demasiado pequeño en al menos un factor 10. Por tanto, como alternativa, se puede empezar también preferiblemente con un valor de frecuencia que esté dentro del dominio de frecuencia conocido del experto y típico para la enfermedad.

Elección de la frecuencia con funcionamiento previo del dispositivo:

20 Como valor de arranque para la frecuencia se elige el valor medio de la frecuencia durante el funcionamiento precedente del dispositivo.

En ambos casos, es decir, con y sin funcionamiento previo del dispositivo, se calcula el período de estimulación T como el valor inverso del valor de arranque de la frecuencia.

5.1.1.2. Intensidad:

5.1.1.2.1. Temporización controlada según las necesidades:

25 Los valores de partida de los parámetros de estimulación que determinan la intensidad de los estímulos individuales (por ejemplo, longitud del tren de impulsos de alta frecuencia, amplitud y duración de los impulsos individuales y pausa entre los impulsos individuales) se fijan según los valores empíricos conocidos del experto (por ejemplo, un tren de impulsos de alta frecuencia con diez impulsos individuales, duración de los impulsos individuales 60-200 μ s, cadencia de los impulsos individuales 120 Hz, amplitud 4 V).

30 Por tanto, se pueden prefijar los valores iniciales para frecuencia e intensidad y, especialmente, no se tienen que determinar estos valores dentro del marco de una calibración costosa en tiempo.

5.1.1.2.2. Aplicación recurrente con intensidad de estímulo controlada según las necesidades:

35 Los valores de partida de los parámetros de estimulación que determinan la intensidad del estímulo máximo (por ejemplo, longitud del tren de impulsos de alta frecuencia, amplitud y duración de los impulsos individuales y pausa entre los impulsos individuales) se fijan según los valores empíricos conocidos del experto (por ejemplo, un tren de impulsos de alta frecuencia con diez impulsos individuales, duración de los impulsos individuales 60-200 μ s, cadencia de los impulsos individuales 120 Hz, amplitud 4 V).

40 Los valores de partida de los parámetros de estimulación que determinan la intensidad del estímulo mínimo (por ejemplo, longitud del tren de impulsos de alta frecuencia, amplitud y duración de los impulsos individuales y pausa entre los impulsos individuales) se fijan según los valores empíricos conocidos del experto (por ejemplo, un tren de impulsos de alta frecuencia con tres impulsos individuales, duración de los impulsos individuales 60-200 μ s, cadencia de los impulsos individuales 120 Hz, amplitud 4 V).

5.1.2. Mecanismos de regulación del dispositivo según la invención o control del mismo durante la estimulación:

5.1.2.1. Adaptación del período de estimulación T :

45 En el areal diana o en un areal estrechamente unido con éste se mide la señal de realimentación. Por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson se puede realizar, en lugar de una medición a través de los electrodos de estimulación, una medición de la actividad en un areal pospuesto, por ejemplo el córtex promotor, a través de electrodos epicorticales. En una ventana de tiempo con una longitud indicada más abajo se determina la frecuencia media

dominante. A este fin, se pueden emplear algoritmos diferentes. Por ejemplo, se puede determinar la frecuencia como el valor inverso del período momentáneo, viniendo dado el período momentáneo por la diferencia temporal de dos máximos subsiguientes de la señal de realimentación. En caso de que no solamente se mida a través del sensor 3 una actividad específica de la enfermedad, se tiene que extraer primero para esta clase de estimación de frecuencia la actividad específica de la enfermedad por medio de un filtrado de paso de banda del dominio de frecuencia específico para la enfermedad. Como alternativa, se puede determinar, por ejemplo, la frecuencia por medio de los estimadores de frecuencia citados en la sección 4.3. El período de estimación T se fija como el valor inverso de la frecuencia media. La ventana de tiempo empleada para esta estimación de frecuencia tiene una longitud que puede estar abierta hacia valores superiores y que corresponde, por ejemplo, a 10000 períodos, preferiblemente 1000 períodos y de manera especialmente preferida 100 períodos de la actividad patológica, pero que corresponde también a otros valores cualesquiera.

5.1.2.2. Control según las necesidades:

5.1.2.2.1. Temporización controlada según las necesidades:

Quando se sobrepasa un valor umbral de la señal de realimentación, se efectúa la respectiva estimulación siguiente con, preferiblemente, el mismo estímulo. A este fin, el dispositivo según la invención dispone de un control que, tras reconocer el valor umbral, entrega al menos una señal estimulante a los electrodos 2. Si no se logra ningún efecto deseado, es decir que la población diana no es desincronizada en medida suficiente y, por tanto, la señal de realimentación no es desplazada hasta quedar debajo del valor umbral, se aumenta lentamente la intensidad del estímulo hasta un valor máximo rígidamente prefijado por motivos de seguridad, por ejemplo 5 V (por ejemplo, en pasos de 0,5 V por cada 50 períodos). A este fin, el dispositivo según la invención dispone de un control que reconoce una variación de la señal de realimentación y que, al desaparecer la variación de la señal de realimentación, adapta las señales estimulantes hacia valores superiores. Después de aproximadamente 20 impulsos satisfactorios, el dispositivo puede comenzar a regular lentamente el valor umbral hacia arriba (por ejemplo, en pasos de 0,5 V por cada 200 períodos) en tanto esté presente todavía el éxito de la estimulación. El éxito de la estimulación se determina aquí de la manera que se ha descrito en la sección 4.5. El sistema de control está aquí programado de modo que reconozca la variación de la señal de realimentación y, por tanto, el éxito de la estimulación.

5.1.2.2.2. Aplicación recurrente con intensidad de estímulo controlada según las necesidades:

5.1.2.2.2.1. Regulación rápida:

Los espacios de tiempo entre los impulsos individuales son sustancialmente múltiplos enteros del período de estimulación T , es decir que el espacio de tiempo entre el comienzo o preferiblemente el final de la aplicación de estímulos temporalmente consecutivos viene dado por:

$$t_{j+1} - t_j = N_j T$$

Fórmula 1

Se tiene en esta fórmula que t_j es el instante del comienzo o preferiblemente del final del j -ésimo estímulo. T es el período de estimulación y N_j es un número entero. El espacio de tiempo dado por $t_{j+1} - t_j$ no tiene que corresponder estrictamente a un múltiplo entero de T como se define en la fórmula 1, sino que puede venir dado también según

$$t_{j+1} - t_j = N_j T + x_j$$

Fórmula 2

en donde x_j es lo más pequeño posible en comparación con el período de estimulación T . Por tanto, el dispositivo según la invención comprende en una forma de realización un sistema de control que entrega estímulos a los electrodos 2 preferiblemente en espacios de tiempo que son sustancialmente múltiplos enteros del período de estimulación T .

En principio, son posibles aquí todas las variaciones imaginables de intervalos temporales, pero se prefiere una aplicación en esencia estrictamente periódica de los estímulos. Esto quiere decir que la secuencia numérica dada por N_1, N_2, N_3 , etc. es preferiblemente una secuencia numérica constante, es decir que $N_j = N$ para todos los valores de $j = 1, 2, 3$, etc. Sin embargo, la secuencia numérica dada por N_1, N_2, N_3 , etc. puede desviarse también de una secuencia numérica constante. Por ejemplo, la secuencia numérica dada por N_1, N_2, N_3 , etc. puede ser periódica, cuasiperiódica, caótica o estocástica.

La intensidad del estímulo individual se adapta con el sistema de control según la invención a la expresión de la característica patológica de la señal de realimentación, por ejemplo de la manera siguiente:

En una ventana de tiempo antes de la aplicación del estímulo se estima la expresión de la característica patológica

de la señal de realimentación como se indica en la sección 4.4. A este fin, se determina, por ejemplo, la amplitud de la actividad oscilatoria en el dominio de frecuencia específico de la enfermedad por medio de un promediado del valor absoluto de la señal de realimentación correspondientemente filtrada en paso bajo dentro de una ventana de tiempo antes de la aplicación del estímulo. La intensidad del estímulo empleado se determina por medio de la expresión de la característica patológica descrita en la sección 4.4. Cuanto más fuertemente esté marcada la característica patológica tanto más fuerte será el estímulo aplicado. Por tanto, el sistema de control según la invención está programado en esta forma de realización de modo que dicho sistema, al ascender la señal de realimentación, aumenta la intensidad de la señal de estímulo aplicada a los electrodos 2, es decir, la aportación de energía. La relación entre la expresión de la característica y la intensidad del estímulo puede ser lineal en el caso más sencillo, pero también puede ofrecer una configuración más compleja, pudiendo ser, por ejemplo, no lineal.

La intensidad del estímulo puede modificarse por variación de parámetros de estimulación diferentes, como el número de impulsos individuales en el tren de impulsos de alta frecuencia o de baja frecuencia o la amplitud de los impulsos individuales o la duración de los impulsos individuales. Preferiblemente, se modifica el número de impulsos individuales en el tren de impulsos de alta frecuencia.

El número de impulsos individuales en el tren de impulsos de alta frecuencia que se aplica a través del k -ésimo electrodo 2 en el marco del j -ésimo estímulo total se denomina $M_j^{(k)}$.

La adaptación del número $M_j^{(k)}$ puede realizarse por separado para los distintos electrodos 2. Sin embargo, se prefiere la adaptación de la misma manera para todos los electrodos 2. Es decir, se cumple que $M_j^{(k)} = M_j^l$ para $k, l = 1, 2, 3, \dots, N$, en donde N es el número de electrodos 2. En este caso, el número de impulsos individuales del tren de impulsos de alta frecuencia se designa con $M_j = M_j^{(k)}$ para $k = 1, 2, 3, \dots, N$. Por tanto, el dispositivo según la invención está programado de modo que pueda variar la intensidad del estímulo de la manera indicada.

Como se describe en la sección 4.4., la expresión de la característica patológica se determina, por ejemplo, a través de la amplitud de la actividad oscilatoria en la banda de frecuencia específica de la enfermedad. A este fin, se promedia, por ejemplo, en una ventana de tiempo antes de la aplicación del j -ésimo estímulo el valor absoluto de la señal filtrada en paso de banda dentro del dominio de frecuencia específico de la enfermedad. La magnitud determinada de esta manera se denomina A_j . La relación entre el número de impulsos individuales en el tren de impulsos de alta frecuencia M_j y la amplitud A_j puede venir dada, por ejemplo, por

$$M_j = A_j \frac{M^{\max}}{A^{\max}} + M^{\min}$$

Fórmula 3

en donde M^{\min} es el número mínimo de impulsos individuales en el tren de impulsos de alta frecuencia. El cociente M^{\max}/A^{\max} es, junto a M^{\min} , el segundo parámetro que se debe ajustar. M^{\max} y también A^{\max} son los valores empíricos conocidos del experto, de los cuales resulta el cociente $M^{\max}/A^{\max} = C$. Mediante la fórmula 3 se determina la rápida regulación en la que se adapta para cada estímulo la intensidad del estímulo, en este caso el número de impulsos individuales del tren de impulsos de alta frecuencia M_j , al valor actual de la amplitud A_j .

5.1.2.2.2. Regulación lenta:

Los parámetros M^{\min} y C anteriormente indicados pueden ajustarse manualmente o bien pueden ser ajustados por el dispositivo según la invención en el marco de la regulación lenta.

La regulación lenta puede tener lugar en una escala de tiempo que está preferiblemente entre 10 y 100 períodos de la señal de realimentación. En este caso, C y también M^{\min} se pueden variar hacia arriba y hacia abajo en forma combinada y por separado. El objetivo de esta regulación es suprimir en grado suficiente la expresión de la característica patológica en la ventana de tiempo de la regulación lenta. Por una supresión suficiente de la característica patológica ha de entenderse una supresión por debajo del umbral descrito en la sección 4.5. De preferencia, se regula exclusivamente el parámetro M^{\min} .

5.2. Al menos un electrodo 2 no está situado en la población de neuronas a desincronizar:

Como se describe en la sección 3.3., al menos un electrodo 2 no se encuentra en la población de neuronas que se debe desincronizar. En caso de un electrodo 2 no situado en la población de neuronas que se debe desincronizar, se influye sobre la población de neuronas a desincronizar por medio de una estimulación indirecta, tal como se ha descrito en la sección 3.3. Dado que en el caso de una estimulación indirecta pueden ser respectivamente diferentes

los tiempos de conducción entre, por un lado, las poblaciones de neuronas estimuladas y, por otro, la población de neuronas a desincronizar, se miden primero los respectivos tiempos de conducción antes de la realización de la estimulación desincronizante. A este fin, se aplica un estímulo a través de un respectivo electrodo de estimulación 2 y se mide la respuesta al estímulo a través del electrodo (sensor 3) colocado en la población de neuronas a desincronizar. Esto se realiza por separado n veces en todos los electrodos de estimulación 2 a través de los cuales se hace una estimulación indirecta, siendo n típicamente un número entero pequeño de hasta, por ejemplo, 200. A partir de esto se estima el tiempo de conducción medio, preferiblemente de la manera siguiente:

La duración entre el comienzo de la aplicación del estímulo a través del j -ésimo electrodo 2 y el primer máximo de la respuesta al estímulo o del valor absoluto de la respuesta al estímulo, $\tau_j^{(k)}$, se determina para cada aplicación de estímulo individual. En $\tau_j^{(k)}$ el índice j representa el j -ésimo electrodo 2, mientras que el índice k representa el k -ésimo estímulo aplicado. A partir de esto, se determina después por separado para cada electrodo de estimulación 2 - a través del cual se estimula indirectamente - la duración media entre el comienzo del estímulo y la respuesta al estímulo según la fórmula 4 siguiente:

$$\bar{\tau}_j = \frac{1}{L_j} \sum_{k=1}^{L_j} \tau_j^{(k)}$$

Fórmula 4

En esta fórmula se tiene que L_j es el número de estímulos aplicados a través del j -ésimo electrodo de estimulación 2. L_j puede ser igual para todos los electrodos de estimulación 2 a través de los cuales se estimula indirectamente, pero no tiene que serlo.

Para la estimulación desincronizante se tiene en cuenta de la manera siguiente el tiempo de conducción $\bar{\tau}_j$ así determinado:

Si, en caso de una estimulación directa de la población de neuronas a desincronizar, se aplicara en el instante t un estímulo a través del j -ésimo electrodo de estimulación 2, se administraría entonces, en caso de una estimulación indirecta, el impulso en el tiempo $t - \bar{\tau}_j$ a través del j -ésimo electrodo de estimulación 2.

La determinación de los parámetros de estimulación al comienzo de la estimulación y los mecanismos de regulación durante la estimulación se realizan, tomando en consideración de la forma anteriormente descrita los tiempos de conducción $\bar{\tau}_j$, de manera completamente análoga a como se ha descrito en las secciones 5.1.1. y 5.1.2.

5.3. Determinación del umbral:

El parámetro del umbral descrito en la sección 4.5. tiene que ser elegido para la forma de realización de la temporización controlada según las necesidades que se ha descrito en la sección 4.3. En una forma de realización preferida de la temporización controlada según las necesidades se determina el umbral por vía intraoperativa o preferiblemente en los primeros días después de la operación mediante una medición de la señal de realimentación por medio del sensor 3, con determinación de la expresión de la característica específica de la enfermedad y comparación con la expresión de los síntomas, por ejemplo la intensidad del temblor. En una forma de realización preferida se comprueba la elección del umbral a distancias sustancialmente regulares, por ejemplo en el marco de controles semestrales.

En una realización menos preferida de la temporización controlada según las necesidades se toma como umbral un valor representativo, por ejemplo el valor medio, de un colectivo de valores umbral medidos en pacientes.

5.4. Ventajas:

El calibrado realizado según la invención es más rápido, menos propenso a perturbaciones y menos complicado que el calibrado descrito en la solicitud de patente alemana 102 11 766.7. Dicho calibrado es netamente más rápido debido a que, en caso de una estimulación directa sin estimulación de prueba, se puede empezar con la operación de estimulación, optimizándose los parámetros como en la sección 5.1.2. en el transcurso de la operación de estimulación. En caso de una estimulación recurrente con intensidad de estímulo controlada según las necesidades y estimulación directa de la población de neuronas a desincronizar no es necesario ningún calibrado. En contraste con esto, en el procedimiento descrito en la solicitud DE 102 11 766.7 se tiene que realizar una serie de estímulos de prueba en la que se varían sistemáticamente parámetros de la estimulación. Frente a esto, para la determinación del tiempo de conducción para la estimulación indirecta anteriormente descrita se necesitan típicamente menos de dos minutos. Por tanto, según la invención, se ahorra al menos media hora de tiempo en la calibración descrita. Debido a la calibración rápidamente realizable se puede aplicar ya intraoperativamente el método según la invención, con lo que se optimiza la colocación del electrodo de profundidad 2. Es posible de esta manera emplear la

repercusión de la estimulación desincronizante sobre la expresión de los síntomas, por ejemplo el tembor, directamente como parámetro para obtener la calidad deseada de la colocación.

El calibrado según la invención es menos propenso a perturbaciones en comparación con el calibrado descrito en la solicitud de patente alemana 102 11 766.7, ya que los estimadores de frecuencia y de tiempo de conducción empleados en el marco de la calibración según la invención no dependen críticamente de parámetros como, por ejemplo, los límites y la característica de un filtro de paso de banda. En contraste con esto, la calibración del procedimiento descrito en la solicitud de patente alemana 102 11 766.7 depende de los parámetros del filtro de paso de banda empleado.

Además, los estimadores de frecuencia y de tiempo de conducción empleados para el calibrado según la invención se pueden materializar con algoritmos netamente más sencillos. Por consiguiente, su realización en software o en hardware es netamente menos complicada.

Especialmente ventajosa es la forma de realización de la aplicación recurrente con intensidad de estímulo controlada según las necesidades, ya que en este procedimiento no se tiene que detectar ningún umbral. En contraste con esto, en la forma de realización de la temporización controlada según las necesidades y también en el procedimiento de la solicitud de patente alemana DE 102 11 766 es necesaria una detección de umbral.

Ejemplo:

Si se estimula, por ejemplo, en cuatro lugares, se pueden entregar entonces, a título de ejemplo, los estímulos siguientes a través de los cuatro electrodos:

1. A través de cada uno de los electrodos se aplica el mismo tren de impulsos de alta frecuencia, estando los trenes de impulsos desfasados temporalmente en cada caso en $T/4$, como se muestra en las figuras 5a-d, y siendo T el período medio del ritmo que se debe desincronizar.
 2. Como se representa en las figuras 4a-d, a través de los electrodos 1 y 2 se aplican trenes de impulsos de alta frecuencia de la misma longitud, pero de diferente polaridad. Asimismo, se aplican los mismos trenes de impulsos de alta frecuencia a través de los electrodos 3 y 4, es decir que para los electrodos 1 y 3 o 2 y 4 se emplean los respectivos trenes de impulsos idénticos de alta frecuencia. Los trenes de impulsos de alta frecuencia de los electrodos 3 y 4 se aplican con un desfase temporal de $T/4$, es decir que se aplican más tarde que los trenes de impulsos de alta frecuencia de los electrodos 1 y 2.
- En lugar de los trenes de impulsos de alta frecuencia se pueden emplear también respectivos impulsos individuales o respectivos trenes de impulsos de baja frecuencia (con una frecuencia en el dominio de la frecuencia de la población de neuronas que se debe desincronizar).

Existen, a título de ejemplo, dos mecanismos de control diferentes con los cuales se hace posible una estimulación controlada según las necesidades y, por tanto, ahorradora de energía y suave (que evita efectos secundarios):

1. Temporización controlada según las necesidades (es decir, selección de los instantes controlada según las necesidades) de la aplicación de los estímulos totales (figura 2): Siempre y cuando la sincronización de la población de células nerviosas sobrepase un valor umbral, se entrega el siguiente estímulo total a través de todos los electrodos. Esta variante puede aprovecharse preferiblemente cuando la frecuencia del ritmo a suprimir no fluctúe demasiado fuertemente.
2. Estimulación recurrente con longitud de los trenes de impulsos de alta frecuencia controlada según las necesidades (figura 3): Se efectúa una estimulación periódica con estímulos coordinados a través de todos los electrodos. En este caso, la intensidad de los estímulos, es decir, preferiblemente la longitud de los trenes de impulsos de alta frecuencia, se adapta a la intensidad de la sincronización de la población de neuronas: Cuanto más fuerte sea la sincronización, tanto mayor será el estímulo coordinado.

En esta variante se puede elegir preferiblemente $\tau/4$, en lugar de $T/4$, como retardo de tiempo entre los impulsos individuales (véase más arriba), siendo T el período del ritmo sin estimulación y τ el período impuesto al ritmo por estimulación. En otras palabras: τ es la frecuencia con la que se aplican los estímulos individuales. De este modo, se impone al sistema el único parámetro de estimulación crítico: En lugar de determinar adecuadamente este parámetro en el marco de una compleja calibración, dicho parámetro viene dictado por la estimulación. Además, en esta forma de la estimulación controlada según las necesidades se aprovecha la circunstancia de que las neuronas en las regiones afectadas tienen una tendencia (patológica) a dispararse o a estallar periódicamente (producción rítmica de grupos de potenciales de acción). A causa de esto, se puede lograr fácilmente un arrastre, es decir que es sencillo que se establezca el ritmo periódico en subpoblaciones. Por este motivo, esta forma de estimulación necesita aproximadamente 1,5 veces menos corriente en

comparación con la temporización controlada según las necesidades.

5 En ambos métodos de control (temporización controlada según las necesidades e intensidad controlada según las necesidades) se puede adaptar preferiblemente el único parámetro de estimulación importante, el retardo de tiempo entre los estímulos individuales, mediante una medición de la frecuencia de la población de células nerviosas en la región diana o de otra población de células nerviosas estrechamente unida con ella. En este caso, el método 2 (intensidad controlada según las necesidades) tiene también la ventaja de que su acción desincronizante es más estable frente a errores menores en la estimación de frecuencia o fluctuaciones bruscas de la frecuencia.

10 La falta de un calibrado costoso en tiempo y la estabilidad del efecto incluso bajo fuertes fluctuaciones de frecuencia - especialmente en el método 2 (intensidad controlada según las necesidades) - tiene importantes consecuencias:

15 1. En la fase intraoperativa se puede comprobar ya inmediatamente, al introducir el electrodo de profundidad, el éxito de la estimulación. De este modo, se puede mejorar claramente la localización del punto diana deseado. Para los procedimientos actuales controlados según las necesidades se necesita un calibrado que dura más de 30 minutos por cada electrodo. Esto no se puede realizar en la fase intraoperativa y no se le puede exigir al paciente (no anestesiado).

20 2. Los nuevos métodos de estimulación se pueden aplicar también a trastornos neurológicos o psiquiátricos en los que los ritmos patológicos presentan frecuencias fuertemente fluctuantes. En particular, con los nuevos métodos se pueden desincronizar también ritmos intermitentes (es decir que se presentan por breve tiempo). Resulta de esto que los nuevos métodos de estimulación se pueden aplicar a bastantes más trastornos, sobre todo también a las epilepsias.

Con el dispositivo según la invención se pueden tratar mediante el nuevo procedimiento de estimulación las enfermedades o síntomas siguientes por desincronización de áreas cerebrales deseados.

25 En todos los trastornos neurológicos y psiquiátricos en los que la sincronización neuronal patológica desempeña un papel relevante para la expresión de los síntomas específicos de la enfermedad, por ejemplo: enfermedad de Parkinson, tremor esencial, distonía, trastornos obsesivo-compulsivos, tremor en esclerosis múltiple, tremor a consecuencia de un ataque de apoplejía u otro daño de tejido, por ejemplo tumoral, por ejemplo en la zona del tálamo y/o de los ganglios basales, coreoatetosis y epilepsia, no debiendo ser limitativa esta enumeración.

30 En el método estándar actualmente empleado, la estimulación permanente de alta frecuencia, se emplean a título de ejemplo los siguientes áreas diana:

En la enfermedad de Parkinson el núcleo subtalámico o en la enfermedad de Parkinson con tremor dominante el tálamo, por ejemplo el núcleo ventral del tálamo intermedio.

En el tremor esencial el tálamo, por ejemplo el núcleo ventral intermedio del tálamo.

35 En distonía y coreoatetosis el globo pálido interno, en epilepsia el núcleo subtalámico, el cerebelo, regiones nucleares talámicas, por ejemplo el núcleo ventral intermedio del tálamo, o el núcleo caudado.

En trastornos obsesivo-compulsivos la cápsula interna o el núcleo accumbens.

40 En el dispositivo según la invención se pueden elegir, por ejemplo, los áreas diana anteriormente expuestos para los respectivos trastornos. Dado que en el dispositivo según la invención no es necesario un calibrado o bien el calibrado puede realizarse con mucha rapidez, resulta la posibilidad de que en el marco de la implantación de electrodos se prueben áreas diana alternativos en los que se pueda desplegar aún mejor la acción desincronizante del dispositivo según la invención.

45 La invención comprende también un sistema de control que controla el funcionamiento indicado del dispositivo conforme a la invención, así como el uso del dispositivo y del sistema de control para el tratamiento de las enfermedades consistentes en enfermedad de Parkinson, tremor esencial, distonía, trastornos obsesivo-compulsivos, coreoatetosis, tremor en esclerosis múltiple, tremor como consecuencia de un ataque de apoplejía u otro daño de tejido, por ejemplo tumoral, por ejemplo en la zona del tálamo y/o de los ganglios basales, y epilepsia.

El dispositivo según la invención puede emplearse tanto como implante para la terapia permanente de los trastornos neurológicos y psiquiátricos antes citados como para el diagnóstico intraoperativo de puntos diana, es decir, la localización intraoperativa del punto diana óptimo para la implantación de electrodos.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para la desincronización de la actividad rítmica de areales cerebrales, que comprende medios para estimular regiones cerebrales, **caracterizado** por que comprende los componentes siguientes:
- 5 - N electrodos (2), siendo $N \geq 2$, y
- medios de control que están concebidos de tal manera que activan los N electrodos (2) con señales de control para que se produzca una reposición de fase de la actividad neuronal en las subpoblaciones de una población de neuronas a desincronizar estimuladas por los N electrodos (2), estando desfasados en tiempo, en una medida igual a T/N , los estímulos de reposición de fase consecutivos y administrados por electrodos diferentes de entre los N electrodos (2) y siendo T el período de la actividad rítmica que se debe desincronizar.
- 10
2. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** por que el sistema de control (4) activa cada vez al menos una parte de los al menos dos electrodos (2) de modo que se estimule directamente la población de neuronas que se debe desincronizar, y/o
- 15 se estimule una población de neuronas unida a través de un haz de fibras nerviosas con la población de neuronas que se debe desincronizar, y/o
- se estimule un haz de fibras nerviosas unido con la población de neuronas que se debe desincronizar.
3. Dispositivo según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** por que comprende un sistema de control (4) que activa los al menos dos electrodos (2) con señales para estímulos individuales.
4. Dispositivo según la reivindicación 3, **caracterizado** por que el sistema de control (4) genera estímulos individuales que son al menos un componente del grupo de un impulso individual, un tren de impulsos de alta frecuencia y un tren de impulsos de baja frecuencia.
- 20
5. Dispositivo según la reivindicación 4, **caracterizado** por que el sistema de control (4) genera trenes de impulsos de alta y de baja frecuencia que se componen de impulsos individuales.
6. Dispositivo según una de las reivindicaciones 4 ó 5, **caracterizado** por que el sistema de control (4) genera impulsos individuales que son al menos un componente del grupo de un impulso individual monofásico positivo, un impulso individual monofásico negativo y un impulso individual bifásico.
- 25
7. Dispositivo según la reivindicación 6, **caracterizado** por que el sistema de control genera impulsos individuales bifásicos que se componen de impulsos individuales monofásicos positivos y negativos, cuya aportación neta de energía es sustancialmente nula.
8. Dispositivo según una de las reivindicaciones 4 a 7, **caracterizado** por que el sistema de control (4) genera trenes de impulsos de alta frecuencia y/o trenes de impulsos de baja frecuencia, siendo los impulsos individuales - empleados dentro de un tren de impulsos - de diferente amplitud y/o naturaleza y/o duración y/o estando separados estos impulsos por distancias temporales diferentes.
- 30
9. Dispositivo según una de las reivindicaciones 4 a 8, **caracterizado** por que el sistema de control (4) genera trenes de impulsos de alta frecuencia y/o trenes de impulsos de baja frecuencia, siendo idénticos los impulsos individuales empleados dentro de un tren de impulsos.
- 35
10. Dispositivo según una de las reivindicaciones 3 a 8, **caracterizado** por que el sistema de control (4) genera trenes de impulsos de alta frecuencia y/o trenes de impulsos de baja frecuencia, pudiendo variarse por vía estocástica y/o determinística en los impulsos individuales empleados dentro de un tren de impulsos la amplitud y/o la naturaleza y/o la duración y/o las distancias temporales.
- 40
11. Dispositivo según una de las reivindicaciones 4 a 10, **caracterizado** por que el sistema de control (4) está programado de modo que dentro de un tren de impulsos de alta frecuencia o de un tren de impulsos de baja frecuencia se apliquen los impulsos individuales en forma sustancialmente periódica o en instantes que varíen en forma estocástica y/o determinística.
- 45
12. Dispositivo según una de las reivindicaciones 3 a 11, **caracterizado** por que el sistema de control (4) puede variar la naturaleza y/o la aportación de energía y/o la polaridad de los estímulos individuales.
13. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado** por que el sistema de control (4) entrega señales a los al menos dos electrodos (2) en instantes al menos parcialmente diferentes.
14. Dispositivo según la reivindicación 13, **caracterizado** por que el sistema de control (4) activa todos los

electrodos (2) en instantes diferentes.

15. Dispositivo según una de las reivindicaciones 13 ó 14, **caracterizado** por que el sistema de control (4) entrega señales a los al menos dos electrodos (2) en instantes que al menos en parte son sustancialmente equidistantes.

5 16. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizado** por que el sistema de control (4) comprende un detector que está programado de modo que detecte diferencias en el tiempo de conducción entre el lugar de estimulación de un electrodo individual de los al menos dos electrodos (2) y el lugar de ubicación de la población de neuronas estimulada por él.

10 17. Dispositivo según la reivindicación 16, **caracterizado** por que el sistema de control (4) está programado de modo que éste, al calcular los instantes de los estímulos individuales de los electrodos individuales (2), calcule también los tiempos de conducción correspondientes.

18. Dispositivo según una de las reivindicaciones 3 a 17, **caracterizado** por que el sistema de control (4) entrega a los al menos dos electrodos (2) unas señales para estímulos totales que se componen de señales para estímulos individuales.

15 19. Dispositivo según la reivindicación 18, **caracterizado** por que, en el marco de un estímulo total, el sistema de control (4) entrega a al menos dos electrodos (2) de N electrodos (2) un respectivo estímulo individual.

20. Dispositivo según una de las reivindicaciones 18 ó 19, **caracterizado** por que, en el marco de un estímulo total, el sistema de control (4) entrega a todos los electrodos (2) un respectivo estímulo individual.

21. Dispositivo según una de las reivindicaciones 18 a 20, **caracterizado** por que el sistema de control (4) genera estímulos totales cuya aportación neta de energía es sustancialmente nula.

20 22. Dispositivo según una de las reivindicaciones 18 a 21, **caracterizado** por que, en el marco de la aplicación de un estímulo total, el sistema de control (4) entrega señales a todos los electrodos (2) en instantes sustancialmente equidistantes.

23. Dispositivo según una de las reivindicaciones 18 a 22, **caracterizado** por que el sistema de control (4) obtiene la secuencia de los impulsos totales con un algoritmo determinístico y/o estocástico.

25 24. Dispositivo según una de las reivindicaciones 18 a 23, **caracterizado** por que el sistema de control (4) obtiene y varía la secuencia y/o la naturaleza y/o la intensidad y/o la aportación de energía de los estímulos individuales en un estímulo total con un algoritmo determinístico y/o estocástico.

25. Dispositivo según una de las reivindicaciones 18 a 24, **caracterizado** por que el sistema de control (4) está programado de modo que se pueden variar los electrodos (2) activados en el marco de un estímulo total.

30 26. Dispositivo según la reivindicación 25, **caracterizado** por que el sistema de control (4) está programado de modo que los electrodos (2) activados en el marco de un estímulo total pueden ser variados por algoritmos estocásticos y/o determinísticos.

27. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 26, **caracterizado** por que los al menos dos electrodos (2) son al menos en parte de longitud diferente.

35 28. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 27, **caracterizado** por que el sistema de control (4) está programado de modo que no es controlado según las necesidades.

29. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 27, **caracterizado** por que el sistema de control (4) está programado de modo que es controlado según las necesidades.

40 30. Dispositivo según la reivindicación 29, **caracterizado** por que el sistema de control (4) está programado de modo que emplea para la operación de control la señal de realimentación medida por medio de un sensor (3).

31. Dispositivo según la reivindicación 30, **caracterizado** por que el sistema de control (4) está programado de modo que emplea la amplitud de la señal de realimentación medida por medio del sensor (3).

45 32. Dispositivo según la reivindicación 31, **caracterizado** por que el sistema de control (4) estima la amplitud de la señal de realimentación medida por el sensor (3), para lo cual dicho sistema emplea la propia señal de realimentación y/o el valor absoluto de la señal de realimentación y/o la señal de realimentación filtrada en paso de banda en el dominio de frecuencia específico de la enfermedad y/o el valor absoluto de la señal de realimentación filtrada en paso de banda en el dominio de frecuencia específico de la enfermedad y/o la amplitud instantánea determinada con filtrado de paso de banda y transformación de Hilbert subsiguiente o con análisis de ondas.

33. Dispositivo según una de las reivindicaciones 29 a 32, **caracterizado** por que el sistema de control (4) adapta el

período de estimulación T a la frecuencia momentánea de la población de neuronas que se debe desincronizar.

34. Dispositivo según la reivindicación 33, **caracterizado** por que el sistema de control (4) determina la frecuencia momentánea de la población de neuronas que se debe desincronizar mediante una estimación de la diferencia temporal de puntos de disparo o por medio de estimadores de frecuencia.
- 5 35. Dispositivo según una de las reivindicaciones 29 a 34, **caracterizado** por que el sistema de control (4) trabaja con arreglo a una temporización controlada según las necesidades.
36. Dispositivo según la reivindicación 35, **caracterizado** por que el sistema de control (4) aplica un estímulo total al detectarse una característica patológica en la señal de realimentación medida por el sensor (3).
- 10 37. Dispositivo según la reivindicación 36, **caracterizado** por que el sistema de control (4) detecta una característica patológica detectando la superación de un valor umbral de la amplitud de la señal de realimentación medida por el sensor (3).
38. Dispositivo según una de las reivindicaciones 35 a 37, **caracterizado** por que el sistema de control (4) detecta una característica patológica detectando la superación de un valor umbral de la amplitud de la señal de realimentación medida por el sensor (3) y filtrada en paso de banda en el dominio de frecuencia específico de la enfermedad.
- 15 39. Dispositivo según una de las reivindicaciones 37 ó 38, **caracterizado** por que el sistema de control (4) compara la amplitud de la señal de realimentación medida por el sensor (3) con el valor umbral.
40. Dispositivo según una de las reivindicaciones 36 a 39, **caracterizado** por que, para la detección de una característica patológica, el sistema de control (4) compara la amplitud de la señal de realimentación medida por el sensor (3) con el valor umbral dentro de una ventana de tiempo flotante.
- 20 41. Dispositivo según una de las reivindicaciones 35 a 40, **caracterizado** por que el sistema de control (4) regula la intensidad del estímulo en una escala de tiempo entre 10 y 1000 períodos de la señal de realimentación de modo que se desincronice suficientemente la población de neuronas que se debe desincronizar.
42. Dispositivo según la reivindicación 41, **caracterizado** por que, para regular la intensidad del estímulo, el sistema de control (4) varía la amplitud de los impulsos individuales y/o el número y/o la cadencia y/o la duración de los impulsos individuales en un tren de impulsos de alta o de baja frecuencia.
- 25 43. Dispositivo según una de las reivindicaciones 29 a 34, **caracterizado** por que el sistema de control (4) trabaja con una intensidad de estímulo controlada según las necesidades.
44. Dispositivo según la reivindicación 43, **caracterizado** por que el sistema de control (4) genera impulsos totales en instantes t_j , en donde se cumple que
- 30

$$t_{j+1} - t_j = N_j T + x_j$$

Fórmula 2

45. Dispositivo según la reivindicación 44, **caracterizado** por que el sistema de control (4) genera los impulsos totales en instantes t_j , siendo la secuencia numérica dada por $N1, N2, N3$, etc. una secuencia numérica constante o bien siendo ésta generada según un principio de formación estocástico y/o caótico.
- 35 46. Dispositivo según una de las reivindicaciones 43 a 45, **caracterizado** por que el sistema de control (4) está programado de modo que adapte la intensidad del estímulo total individual a la expresión de la característica patológica y/o a la amplitud de la señal de realimentación.
47. Dispositivo según una de las reivindicaciones 43 a 46, **caracterizado** por que el sistema de control (4) está programado de modo que el número M_j de impulsos individuales en el respectivo tren de impulsos de alta frecuencia aplicado a través de los electrodos (2) viene dado por
- 40

$$M_j = A_j \frac{M^{\max}}{A^{\max}} + M^{\min}$$

Fórmula 3

48. Dispositivo según una de las reivindicaciones 43 a 47, **caracterizado** por que el sistema de control (4) está programado de modo que la relación entre intensidad de estímulo y expresión de la característica patológica sea manualmente ajustable o se regule automáticamente en función del éxito de estimulación.
- 45

49. Dispositivo según una de las reivindicaciones 47 ó 48, **caracterizado** por que el sistema de control (4) está programado de modo que regule parámetros de la fórmula 3

$$M_j = A_j \frac{M^{\max}}{A^{\max}} + M^{\min}$$

5 en una escala de tiempo de entre 10 y 1000 períodos de la señal de realimentación para que se suprima en grado suficiente la característica patológica.

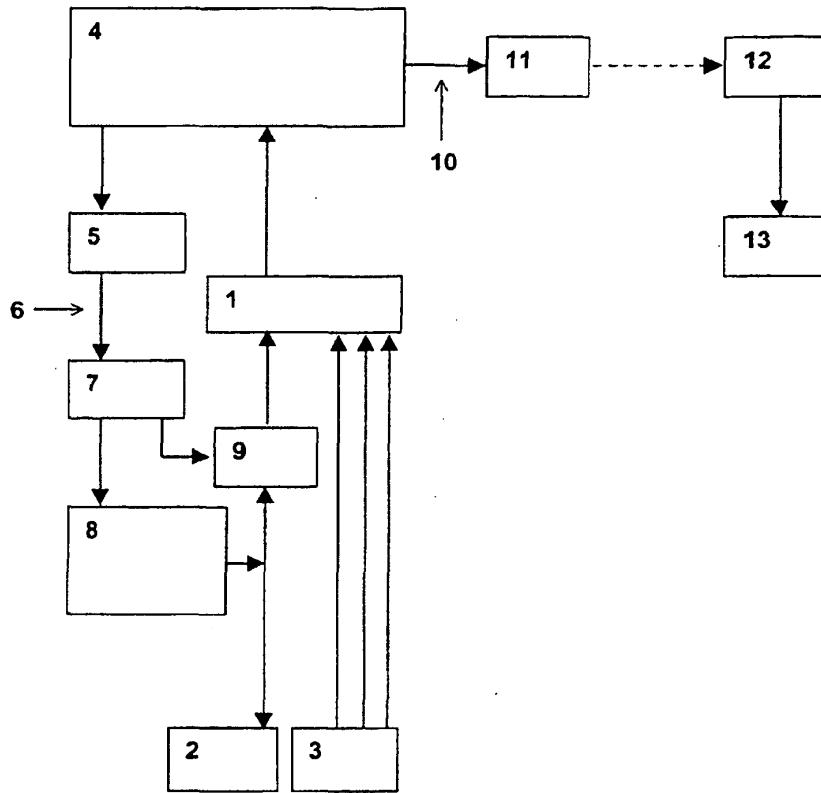


Figura 1

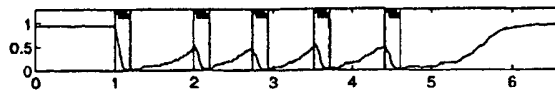


Fig. 2a

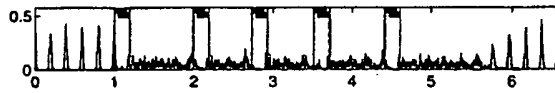


Fig. 2b



Fig. 3a

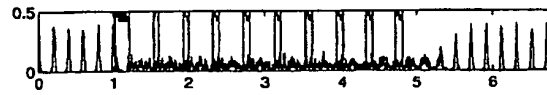


Fig. 3b

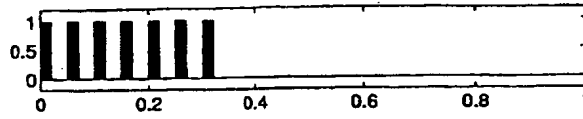


Fig. 4a

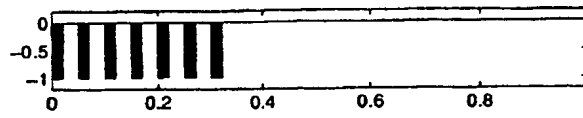


Fig. 4b

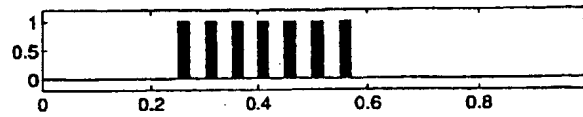


Fig. 4c

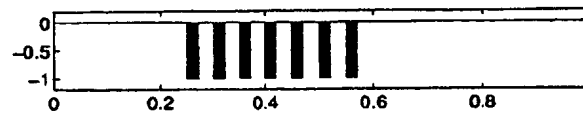


Fig. 4d

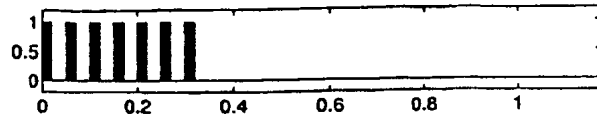


Fig. 5a

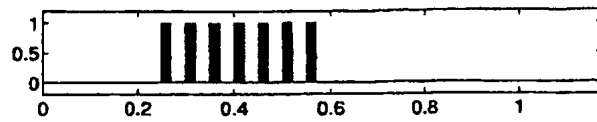


Fig. 5b

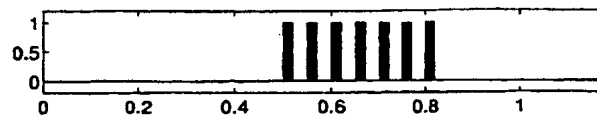


Fig. 5c

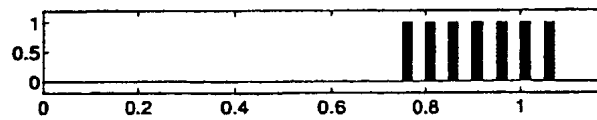


Fig. 5d