

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 808 212**

51 Int. Cl.:

A61N 5/067 (2006.01)

A61N 1/05 (2006.01)

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.12.2016 PCT/EP2016/082797**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.07.2017 WO17114878**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2016 E 16826075 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 3397336**

54 Título: **Dispositivo de neuroestimulación multisegmental invasiva efectiva**

30 Prioridad:

29.12.2015 DE 102015122888

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

25.02.2021

73 Titular/es:

**FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH (100.0%)
Wilhelm-Johnen-Strasse
52425 Jülich, DE**

72 Inventor/es:

**TASS, PETER, ALEXANDER y
HALLER, MARKUS**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 808 212 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 de neuroestimulación multisegmental invasiva efectiva

La invención se refiere a un dispositivo de neuroestimulación multisegmental invasiva efectiva.

5 En pacientes con enfermedades neurológicas o psiquiátricas, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, temblor esencial, epilepsia, trastornos funcionales después de un derrame cerebral, distonía o trastornos obsesivo-compulsivos, los conjuntos de células nerviosas en áreas circunscritas del cerebro, por ejemplo, el tálamo y los ganglios basales, presentan una actividad patológica, por ejemplo, son excesivamente sincrónicos. En este caso, un gran número de neuronas sincrónicas desarrollan potenciales de acción, es decir, las neuronas involucradas disparan de forma excesivamente sincrónica. Sin embargo, en una persona sana, las neuronas de estas áreas cerebrales se disparan de una forma cualitativamente diferente, por ejemplo, de forma no correlacionada.

10 En la enfermedad de Parkinson, la actividad patológicamente sincrónica altera la actividad neuronal en otras áreas del cerebro, por ejemplo, en áreas de la corteza cerebral como la corteza motora primaria. La actividad patológicamente sincrónica en el área del tálamo y los ganglios basales, por ejemplo, obliga a las áreas de la corteza cerebral a seguir su ritmo, de modo que los músculos controlados por estas áreas desarrollan finalmente una actividad patológica, por ejemplo, un temblor rítmico.

15 Para el tratamiento de pacientes de Parkinson que no pueden ser tratados satisfactoriamente con medicación, es usada estimulación cerebral profunda. Para esto, se implantan electrodos de profundidad en áreas especiales del cerebro, por ejemplo, en el núcleo subtalámico. Para aliviar los síntomas, se realiza una estimulación eléctrica a través de los electrodos de profundidad. En la estimulación estándar de alta frecuencia para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, se realiza la llamada estimulación continua de alta frecuencia a frecuencias de más de 100 Hz. Este tipo de tratamiento no tiene efectos terapéuticos a largo plazo (cf. P. Temperli, J. Ghika, J.-G. Villemure, P. Burkhard, J. Bogousslavsky, and F. Vingerhoets: How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? Neurology 60, 78 (2003). La estimulación de reajuste coordinado “Coordinated reset”-Stimulation (estimulación CR) requiere menos estimulación, por ejemplo, corriente de estimulación, y también puede tener efectos terapéuticos duraderos (cf. P. A. Tass, L. Qin, C. Hauptmann, S. Doveros, E. Bezaud, T. Boraud, W. G. Meissner: Coordinated reset neuromodulation has sustained after-effects in parkinsonian monkeys. Annals of Neurology 72, 816-820 (2012); I. Adamchic, C. Hauptmann, U. B. Barnikol, N. Pawelczyk, O.V. Popovych, T. Barnikol, A. Silchenko, J. Volkmann, G. Deuschl, W. Meissner, M. Maarouf, V. Sturm, H.-J. Freund, P. A. Tass: Coordinated Reset Has Lasting Aftereffects in Patients with Parkinson’s Disease. Movement disorders 29, 1679 (2014).

20 Los dispositivos de estimulación de las neuronas mediante unidades de estimulación implantadas son conocidos, entre otros, a partir de los siguientes documentos: DE 10 2009 025407 A1, DE 10 2012 002437 A1 y EP 1 944 059 A2.

25 Para otras enfermedades, por ejemplo, epilepsias que no pueden ser tratadas satisfactoriamente con medicación, se implantan otros electrodos, por ejemplo, electrodos epicorticales o epidurales, además de los electrodos de profundidad. En otras enfermedades, como los síndromes de dolor crónico, es una práctica común estimular la médula espinal no solo mediante electrodos de profundidad en el cerebro, sino también mediante, por ejemplo, electrodos epidurales. A diferencia de la estimulación CR, la mayoría de los otros tipos de estimulación no tienen efectos terapéuticos duraderos.

30 Los efectos terapéuticos también pueden lograrse mediante la estimulación directa del tejido cerebral o de la médula espinal con luz, por ejemplo, a través de guías de luz implantadas. También se pueden aplicar diferentes patrones de estimulación espacio-temporal, tal como estimulación CR.

35 Para reducir los efectos secundarios de la estimulación eléctrica, que son particularmente causados por inhomogeneidades anatómicas, se usan electrodos multicanal (cf. H. C. Martens, E. Toader, M. M. Decre, *et al.*: Spatial steering of deep brain stimulation volumes using a novel lead design. Clinical neurophysiology 122, 558-566 (2011); J. Buhlmann, L. Hofmann, P. A. Tass, C. Hauptmann: Modeling of a segmented electrode for desynchronizing deep brain stimulation. Frontiers in Neuroengineering 4, 15 (2011). El objetivo de esos electrodos multicanales es limitar la estimulación tradicional de alta frecuencia al área objetivo, por ejemplo, en el caso de los electrodos de profundidad colocados desfavorablemente, a fin de evitar la estimulación de las estructuras vecinas.

40 Aunque la estimulación cerebral profunda mediante la estimulación invasiva CR permite efectos terapéuticos duraderos, este enfoque tiene limitaciones. La estimulación CR puede causar efectos secundarios, por ejemplo, la estimulación no deseada de estructuras adyacentes debido a la propagación de estímulos, por ejemplo, corrientes de estimulación, a áreas fuera del área objetivo o la estimulación simultánea de estructuras, por ejemplo, haces de fibras, dentro del área objetivo, que es difícil de evitar por razones anatómicas (cf. C. Moreau, L. Defebvre, A. Destee, y otros: STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. Neurology 71, 80-84 (2008); M. Jahanshahi, I. Obeso, C. Baunez, *et al.*: Parkinson’s disease, the subthalamic nucleus, inhibition, and impulsivity. Movement Disorders 30, 128-140 (2015)). Esas situaciones se producen, por ejemplo, debido a la proximidad anatómica estrecha característica del punto de mira al que se apunta durante la implantación de los electrodos y a otras estructuras anatómicas cuya irritación provoca efectos secundarios, debido a condiciones especiales de los límites anatómicos individuales (por ejemplo, en lo que respecta a la posición de los vasos sanguíneos, que deben

protegerse durante la implantación de los electrodos) o también debido a una implantación de los electrodos que no es óptima o incluso es incorrecta.

Además, en algunos pacientes el efecto terapéutico es retrasado y/o no es desarrollado completamente. Los procesos de sincronización espacialmente extendidos en diferentes lugares, por ejemplo, debido a las diferentes características dinámicas, en particular las diferentes frecuencias dominantes de la actividad oscilatoria, pueden reaccionar de manera diferente a los mismos estímulos. En particular, la eficacia de la estimulación CR se reduce si los procesos de sincronización no homogéneos desde el punto de vista espacial con respecto a su frecuencia dominante se estimulan con estímulos de la misma rítmica, es decir, el período de estimulación. Una distribución espacialmente no homogénea de las frecuencias dominantes de los procesos de sincronización neuronal puede resultar, por ejemplo, de la disposición somatotópica de las neuronas: Las neuronas de las diferentes subáreas espaciales son responsables de diferentes partes del cuerpo, así como de las extremidades. Las diferentes secciones de los miembros, por ejemplo, la mano respecto de la parte superior del brazo, tienen diferentes frecuencias propias mecánicas, lo que en caso de enfermedad promueve la aparición de diferentes frecuencias dominantes.

Las dos limitaciones descritas anteriormente están basadas en el hecho de que la estimulación óptima se ve obstaculizada por las inhomogeneidades anatómicas y funcionales. Por inhomogeneidades anatómicas entendemos que la proporción de neuronas de un determinado tipo, y en particular de fibras que pasan por el área objetivo, es típicamente inhomogénea desde el punto de vista espacial. Las inhomogeneidades funcionales se deben a que en los procesos de sincronización neuronal extendidos espacialmente los parámetros dinámicos característicos pueden variar en diferentes áreas, en algunos casos considerablemente. Por ejemplo, las frecuencias dominantes, por ejemplo, en el sentido de un análisis espectral, pueden estar distribuidas de manera poco homogénea en el espacio y también variar mucho a lo largo del tiempo.

La invención está basada en la tarea de especificar un dispositivo y un procedimiento de estimulación de las neuronas con el que la estimulación puede adaptarse significativamente mejor a las condiciones anatómicas y funcionales locales en comparación con el estado de la técnica. Esto debería reducir significativamente los efectos secundarios y mejorar de manera significativa el efecto terapéutico.

La tarea en la que está basada la invención se resuelve por las características de las reivindicaciones independientes. En las subreivindicaciones se indican los desarrollos y conformaciones ulteriores ventajosos de la invención.

La invención se explica más detalladamente a continuación de manera ejemplar con referencia a los dibujos. En estos se muestra:

- 30 Fig. 1 una representación esquemática de un dispositivo para suprimir una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria y, en particular, para desincronizar las neuronas que tienen una actividad patológicamente sincrónica y oscilatoria según un primer diseño;
- Fig. 2 una representación esquemática de un área objetivo con procesos de sincronización neuronal separados espacialmente;
- 35 Fig. 3 una representación esquemática de un área objetivo con un área espacialmente circunscrita en la que se encuentran diferentes subáreas de un proceso de sincronización neuronal;
- Fig. 4 una representación esquemática de un electrodo multicanal para la derivación de las señales de medición y/o la estimulación directa del área objetivo;
- 40 Fig. 5 una representación esquemática de un electrodo multicanal para la estimulación indirecta del área objetivo;
- Fig. 6 una representación esquemática de dos electrodos multicanal para la derivación de señales de medición y/o la estimulación directa o indirecta del área objetivo;
- Fig. 7 una representación esquemática de un dispositivo para suprimir una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria y, en particular, para desincronizar las neuronas que tienen una actividad patológicamente sincrónica y oscilatoria según una segunda conformación;
- 45 Fig. 8 un diagrama esquemático de un electrodo multicanal con grupos y subgrupos de contactos;
- Fig. 9 diagramas esquemáticos de diferentes secuencias de estimulación CR para la estimulación de neuronas;
- Fig. 10 una representación esquemática de una estimulación CR multisegmento;
- 50 Fig. 11 una representación esquemática de una estimulación multicanal iterativa;
- Fig. 12 una representación esquemática del principio de la estimulación multicanal iterativa;

Fig. 13 representaciones esquemáticas de los contactos de un electrodo multicanal usado para la estimulación multicanal iterativa;

Fig. 14 y 15 representaciones esquemáticas de dispositivos para la estimulación eléctrica invasiva de las neuronas; y

5 Fig. 16 y 17 diagramas esquemáticos de electrodos multicanales con grupos y subgrupos de contactos.

La Fig. 1 muestra esquemáticamente un dispositivo 1 para la estimulación de neuronas con actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria. El dispositivo 1 consta de una unidad de control 100 y una unidad de estimulación 11, que tiene una pluralidad de elementos de estimulación 12. En la Fig. 1 se muestran, a modo de ejemplo, cuatro elementos de estimulación 12. La unidad de estimulación 11 puede, por supuesto, tener también un número diferente de elementos de estimulación 12. En el caso de la estimulación eléctrica, los elementos de estimulación 12 pueden ser, por ejemplo, superficies de contacto de estimulación de uno o más electrodos para la aplicación de estímulos eléctricos. Si se usa la estimulación óptica, las guías de luz, por ejemplo, pueden usarse como elementos de estimulación 12 para estimular el tejido neuronal en los lugares deseados con estímulos de luz.

10 Durante la operación del dispositivo 1, la unidad de control 100 controla la unidad de estimulación 11. Para esto, la unidad de control 100 genera señales de control 21 que son recibidas por la unidad de estimulación 11.

La unidad de estimulación 11 se implanta quirúrgicamente en el cuerpo del paciente y genera estímulos 22, en particular estímulos eléctricos y/u ópticos 22, usando las señales de control 21, que se administran a un área objetivo 30 en el cerebro y/o la médula espinal del paciente. Los estímulos 22 tienen la función, cuando son administrados al paciente, de suprimir la actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria y, en particular, de desincronizar las neuronas con la actividad patológicamente sincrónica y oscilatoria.

La unidad de control 100 puede ser una unidad no invasiva, es decir, durante la operación del dispositivo 1 se ubica fuera del cuerpo del paciente y no es implantado quirúrgicamente en el cuerpo del paciente.

El dispositivo 1 y el dispositivo 2 descrito más adelante en relación con la Fig. 7 pueden usarse en particular para el tratamiento de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, por ej., enfermedad de Parkinson, temblor esencial, temblor debido a la esclerosis múltiple y otros temblores patológicos, distonía, epilepsia, depresión, trastornos del movimiento, enfermedades del cerebelo, trastornos obsesivo-compulsivos, demencia, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Tourette, autismo, trastornos funcionales después de un derrame cerebral, espasticidad, tinitus, trastornos del sueño, esquizofrenia, síndrome del intestino irritable, adicciones, trastorno de personalidad límite, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad de déficit de atención, adicción al juego, neurosis, comer en exceso, anorexia, trastornos alimentarios, síndrome de agotamiento, fibromialgia, migraña, cefalea en racimos, cefalea general, neuralgia, ataxia, trastorno de tics o hipertensión y otros trastornos caracterizados por una sincronización neuronal patológicamente aumentada.

Las enfermedades mencionadas anteriormente pueden ser causadas por una perturbación en la comunicación bioeléctrica de los ensamblajes de neuronas que están conectados en circuitos específicos. Una población de neuronas genera una actividad neuronal anormal sostenida y posiblemente una conectividad anormal asociada (estructura de red). Un gran número de neuronas forman sincrónicamente potenciales de acción, es decir, las neuronas involucradas disparan excesivamente sincrónicamente. Además, la población de neuronas enfermas muestra una actividad neuronal oscilatoria, es decir, las neuronas disparan rítmicamente. En el caso de las enfermedades neurológicas o psiquiátricas, la frecuencia media de la actividad rítmica patológica de las asambleas de neuronas afectadas se encuentra aproximadamente en el intervalo de 1 a 30 Hz, pero también puede estar fuera de este intervalo. En las personas sanas, sin embargo, las neuronas se disparan de una manera cualitativamente diferente, por ejemplo, de una manera no correlacionada.

Los procesos patológicos de sincronización neuronal extendidos espacialmente pueden ser inhomogéneos y, en particular, no necesitan estar relacionados en el plano espacial. Pueden consistir en subáreas separadas espacialmente, pero conectadas sinápticamente. Esto se muestra a modo de ejemplo en la Fig. 2. Allí se muestra esquemáticamente el área objetivo 30, en la que se localizan procesos de sincronización neuronal separados espacialmente en diferentes subáreas 31, 32 y 33.

Los procesos patológicos de sincronización neuronal también pueden estar circunscritos espacialmente, pero pueden ser todavía inhomogéneos espacialmente debido a las características funcionales. Un ejemplo de esos procesos de sincronización se muestra en la figura 3, en la que en un área circunscrita espacialmente 35 se encuentran diferentes subáreas 36, 37 y 38 del proceso de sincronización neuronal.

En las subáreas 31 a 33 y 36 a 38, respectivamente, pueden prevalecer diferentes frecuencias dominantes de la oscilación patológica de las neuronas. Las frecuencias dominantes respectivas u otros rasgos funcionales característicos pueden detectarse mediante grabaciones multicanal o de varios canales. En este caso, por ejemplo, los potenciales de campo locales (LFP) se derivan a través de los respectivos puntos de contacto. También se pueden

realizar derivaciones unicelulares. El especialista tiene conocimiento referente a la estimación de las actividades neuronales oscilatorias subyacentes usando procedimientos estándar de análisis de datos.

La Fig. 4 muestra esquemáticamente un electrodo multicanal 40, que sirve como unidad de estimulación 11 y tiene un gran número de contactos conductores de electricidad o superficies de contacto de estimulación 41 dispuestas en una matriz, que representan los elementos de estimulación 12. En la realización actual, los contactos 41 pueden ser controlados individualmente de manera que se pueda aplicar un estímulo eléctrico 22 deseado a través de cada contacto 41. Además, como se describe con más detalle a continuación, los contactos 41 también pueden usarse para medir la actividad neuronal.

La Fig. 4 muestra un ejemplo de estimulación eléctrica de las subáreas 36 a 38 del área objetivo 30, en las que predominan diferentes frecuencias dominantes de oscilación neuronal patológica. El perfil espacial de la amplitud de las señales medidas a través de los respectivos contactos 41 o de la potencia espectral se representa esquemáticamente mediante un relleno diferente de los contactos 41. Cuanto más oscuro es el relleno de un contacto 41, mayor es la frecuencia dominante de la oscilación sincrónica patológica medida en el tejido neuronal en el lugar respectivo.

En la estimulación directa, los contactos 41 se colocan directamente en el área 35 a ser estimulada. Esto permite la estimulación directa de los somatas, axones y dendritas de las poblaciones de neuronas correspondientes. En el presente ejemplo, las subáreas 36 a 38 se estimulan con el relleno oscuro a través de los contactos 41 asignados a las respectivas subáreas 36 a 38. Un grupo de contactos 41 está asignado a cada una de las subáreas 36 a 38.

Las subáreas separadas espacialmente o las subáreas separadas por características funcionales también pueden ser estimuladas indirectamente a través de diferentes grupos de contacto, como se muestra a modo de ejemplo, en la Fig. 5. El electrodo multicanal 40 no está colocado aquí directamente en las subáreas 36 a 38, sino que se estimulan las fibras 39, que conducen y/o se originan en las correspondientes subáreas 36 a 38. En el ejemplo de realización que se muestra en la figura 5, los grupos 42, 43 y 44 están formados cada uno por varios contactos 41 y con los grupos 42, 43 y 44 se estimulan las fibras aferentes 39 que conducen a las subáreas 36, 37 y 38 respectivamente. Los contactos 41 de los grupos 42 a 44 se muestran en la Fig. 5 con un relleno oscuro.

También se pueden realizar combinaciones de estimulación directa e indirecta. En la figura 6 se muestra un ejemplo de esa combinación. En este caso, además del electrodo multicanal 40 de la Fig. 5, que estimula indirectamente, se coloca otro electrodo multicanal 45 directamente sobre el área 35. Con la estimulación combinada directa e indirecta, algunos de las subáreas 36 a 38 pueden ser estimuladas exclusivamente de forma directa, los otros exclusivamente de forma indirecta. Por ejemplo, las subáreas 36 y 38 pueden ser estimuladas mediante los contactos 41 del electrodo multicanal 45, mientras que la subárea 37 puede ser estimulada mediante los contactos 41 del grupo 43 del electrodo multicanal 40. En principio, también es posible la estimulación simultánea y/o alternada en el tiempo de forma combinada directa e indirecta de la misma subárea.

En la estimulación eléctrica directa y/o indirecta, se pueden usar las formas conocidas de estimulación bipolar entre pares de contactos 41 y la estimulación unipolar entre contactos 41 y una masa común.

El dispositivo 1 representado en la Fig. 1 para la estimulación de neuronas con actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria realiza una estimulación llamada de "bucle abierto", es decir, una estimulación sin sensores usados para la retroalimentación y/o el control de la estimulación.

La Fig. 7 muestra esquemáticamente un dispositivo 2 para la estimulación de neuronas con actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria, con el que se puede realizar una estimulación de "bucle cerrado". El dispositivo 2 es un desarrollo posterior del dispositivo 1 representado en la Fig. 1 y, al igual que el dispositivo 1, contiene una unidad de control 100 y una unidad de estimulación implantable 11, que tienen las mismas funciones y propiedades que las unidades de control y estimulación 10, 11 del dispositivo 1 descritas anteriormente.

Además, el dispositivo 2 comprende una unidad de medición 13. La unidad de medición 13 toma una o más señales de medición 23 medidas en el paciente, las convierte en señales eléctricas 24 si es necesario y las introduce en la unidad de control 100. En particular, la unidad de medida 13 puede usarse para medir la actividad neuronal en el área objetivo estimulada 30 o en un área conectada al área objetivo 30, estando la actividad neuronal de esta área suficientemente correlacionada con la actividad neuronal del área objetivo 30. En los procesos de sincronización espacialmente extendidos, en particular la frecuencia dominante de la actividad oscilatoria puede medirse en varios lugares del área objetivo 30 con la ayuda de la unidad de medición 13. También puede medirse una actividad no neuronal, por ejemplo, la actividad muscular o la activación del sistema nervioso autónomo, por medio de la unidad de medida 13, siempre que estén suficientemente correlacionadas con la actividad neuronal del área objetivo. Además, el efecto de estimulación logrado por los estímulos 22 puede ser controlado con la ayuda de la unidad de medida 13.

La unidad de medida 13 contiene uno o más sensores que permiten, en particular, registrar la amplitud de la actividad oscilatoria patológica.

Los sensores pueden ser implantados en el cuerpo del paciente. Los sensores invasivos pueden ser, por ejemplo, electrodos epicorticales, electrodos cerebrales profundos para medir, por ejemplo, los potenciales de campo local,

electrodos cerebrales sub o epidurales, electrodos subcutáneos de EEG y electrodos sub o epidurales de la médula espinal. Los electrodos de profundidad para medir los potenciales de campo local también pueden combinarse estructuralmente o incluso ser idénticos a los electrodos multicanal usados para la estimulación. Los contactos de los electrodos multicanales pueden colocarse de manera tal que puedan derivar señales de retroalimentación neurales relevantes. En la versión mostrada en la Fig. 6, por ejemplo, la actividad neuronal se puede derivar a través del electrodo multicanal 45, mientras que el mismo electrodo multicanal 45 se usa para la estimulación directa y/o el electrodo multicanal 40 para la estimulación indirecta.

Como alternativa, se pueden usar sensores no invasivos, por ejemplo, electrodos para encefalograma (EEG) o electromiograma (EMG) de uso crónico o intermitente o sensores de magneto encefalografía (MEG). La actividad neuronal también puede determinarse mediante la detección de patrones característicos de movimiento como el temblor, la acinesia o las convulsiones epilépticas usando un acelerómetro o un giroscopio, o indirectamente midiendo la activación del sistema nervioso autónomo mediante la medición de la resistencia de la conducción de la piel. Los valores de sensibilidad introducidos por el paciente en dispositivos portátiles, por ejemplo, teléfonos inteligentes, también pueden usarse para controlar el éxito de la estimulación. Esos valores de sensibilidad también pueden determinarse mediante cuestionarios breves.

La unidad de control 100 procesa las señales 24, por ejemplo, las señales 24 pueden ser amplificadas y/o filtradas, y analiza las señales procesadas 24. En particular, la unidad de control 100 determina la frecuencia dominante de la actividad oscilatoria para las diversas subáreas del área objetivo 30 y comprueba el éxito de la estimulación usando las señales de medición 23 registradas en respuesta a la aplicación de los estímulos 22.

La estimulación del área objetivo 30 se realiza en particular mediante la estimulación CR. En el cerebro y/o la médula espinal del paciente, al menos una población de neuronas muestra una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria como se ha descrito anteriormente. La unidad de estimulación 11 o los electrodos multicanal 40, 45 estimulan la población de neuronas patológicamente activas en el cerebro y/o la médula espinal con los estímulos eléctricos y/o ópticos 22 directa o indirectamente. En la estimulación CR, los estímulos 22 están conformados de manera tal que la estimulación retardada (o con desplazamiento de fase) con al menos dos elementos de estimulación 12 o contactos 41 provoca la desincronización de la actividad patológicamente sincrónica de la población de neuronas. La reducción de la tasa de coincidencia de las neuronas causada por la estimulación puede conducir a una reducción de los pesos sinápticos y, por lo tanto, a un desaprendizaje de la tendencia a producir una actividad patológicamente sincrónica.

Los estímulos 22 administrados durante la estimulación CR causan un reajuste en la población de neuronas, un llamado reajuste, la fase de actividad neuronal de las neuronas estimuladas. El restablecimiento establece la fase de las neuronas estimuladas a un determinado valor de fase, por ejemplo 0° , independientemente del valor de fase actual (en la práctica, no es posible establecer exactamente un determinado valor de fase, pero esto no es necesario para el éxito de la estimulación CR). Así, la fase de actividad neuronal de la población de neuronas enfermas se controla por medio de la estimulación dirigida. Dado que la población de neuronas enfermas es estimulada en diferentes momentos a través de los diversos elementos de estimulación 12 o contactos 41, las fases respectivas de la actividad neuronal de varias subpoblaciones de la población de neuronas enfermas pueden restablecerse en diferentes momentos aplicando los estímulos 22 de los elementos de estimulación 12 o contactos 41 con un retraso temporal (o fuera de fase). Como resultado, la población de neuronas enfermas, cuyas neuronas estaban previamente activas sincrónicamente y con la misma frecuencia y fase, se divide en varias subpoblaciones con diferentes fases. Dentro de cada una de las subpoblaciones, las neuronas siguen estando sincronizadas después de que se haya reiniciado la fase y continúan disparando a la misma frecuencia patológica, pero cada una de las subpoblaciones exhibe la fase en términos de la actividad neuronal que le fue impuesta por el estímulo 22 generado por el respectivo elemento de estimulación 12 o el contacto 41. Esto significa que las actividades neuronales de las subpoblaciones individuales, tras el reajuste de sus fases, siguen teniendo un curso aproximadamente sinusoidal con la misma frecuencia patológica, pero con fases diferentes.

Como se ha descrito anteriormente, los elementos de estimulación 12 o contactos 41 con los estímulos 22 estimulan diferentes subpoblaciones. Sin embargo, estas subpoblaciones no tienen por qué estar necesariamente desarticuladas, es decir, completamente separadas unas de otras. Las subpoblaciones estimuladas por los elementos de estimulación 12 o los contactos 41 también pueden superponerse entre sí.

Debido a la interacción patológica entre las neuronas, el estado generado por la estimulación es inestable con al menos dos subpoblaciones, y toda la población de neuronas se aproxima rápidamente a un estado de completa desincronización en el que las neuronas disparan de forma no correlacionada. De este modo, el estado deseado, es decir, la desincronización completa, no se presenta inmediatamente después de la aplicación retardada (o desplazada) de los estímulos de inversión de fase 22, sino que suele establecerse en unos pocos períodos o incluso en menos de un período de la frecuencia patológica.

Una teoría para explicar el éxito de la estimulación está basada en el hecho de que la desincronización deseada en última instancia solo es posible por el aumento patológico de la interacción entre las neuronas. En este caso, se aprovecha un proceso de auto organización que es responsable de la sincronización patológica. La misma causa que

la división de una población total en subpoblaciones con diferentes fases es seguida por la desincronización. Por el contrario, sin una interacción patológicamente mayor de las neuronas, no se produciría la desincronización.

Además, la estimulación CR puede ser usada para reorganizar la conectividad de las redes neuronales perturbadas, de manera que se puedan lograr efectos terapéuticos duraderos. La reorganización sináptica lograda es de gran importancia para el tratamiento eficaz de las enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

A continuación, se describirán con más detalle los patrones de estímulo administrados durante la neuroestimulación multisegmental. Por analogía con la Fig. 4, en la Fig. 8 se representó a modo de ejemplo un electrodo multicanal 40, que tiene un gran número de contactos eléctricamente conductores 41 dispuestos en una matriz, que representan los elementos de estimulación 12. En la realización actual, los contactos 41 pueden ser controlados individualmente, de manera que se pueda aplicar un estímulo eléctrico deseado 22 a través de cada contacto 41. Además, los contactos 41 también pueden usarse para inducir la actividad neuronal.

Como ejemplo, la Fig. 8 muestra tres grupos o segmentos de contactos 41, que se designan como Grupo 1, Grupo 2 o Grupo 3 y cada uno comprende varios contactos 41. Los contactos 41 pertenecientes a un grupo respectivo están marcados con un relleno oscuro. Los grupos 1 a 3 se usan para estimular directa y/o indirectamente diferentes subáreas de un área objetivo, por ejemplo, las subáreas 31 a 33 de la Fig. 2 o las subáreas 36 a 38 de la Fig. 3, con una actividad neural excesivamente sincrónica en el cerebro y/o la médula espinal de un paciente.

Para la aplicación de una estimulación CR, cada uno de los grupos 1 a 3 consta de varios subgrupos, por lo que un subgrupo respectivo puede incluir uno o más contactos. Los contactos 41 pertenecientes a un subgrupo respectivo están marcados por un marco en la Fig. 8. Como ejemplo, en la Fig. 8, el Grupo 1 consiste en los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3, el Grupo 2 consiste en los subgrupos 2_1, 2_2 y 2_3 y el Grupo 3 consiste en los subgrupos 3_1, 3_2, 3_3 y 3_4. Los estímulos individuales 22 aplicados como parte de una secuencia CR se administran a través de los subgrupos. Los contactos 41 o, en general, los elementos de estimulación 12 de un subgrupo respectivo siempre generan simultáneamente el mismo estímulo 22.

La estimulación a través de los diferentes subgrupos se puede llevar a cabo mediante fuentes de energía independientes. Por ejemplo, el dispositivo 1 puede tener un número de fuentes de corriente al menos tan grande como el número de subgrupos usados para la estimulación.

Los grupos pueden ser identificados por mediciones y/o estímulos de prueba. La selección de subgrupos dentro de cada grupo puede basarse en los siguientes criterios: i) maximización de las distancias mutuas entre los subgrupos respectivos o adyacentes, ii) minimización de las áreas de contacto mutuo entre los subgrupos respectivos o adyacentes, iii) condiciones de frontera anatómica y/o fisiológica previamente conocidas, iv) características de las respuestas de estímulo cuando se estimulan a través de diferentes subgrupos, v) cobertura óptima de las áreas con fuerte sincronización, es decir, por ejemplo, una gran amplitud de LFP, según la medición (como se ilustra en la figura 4), y vi) una superposición espacial mínima del tejido estimulado por los diferentes subgrupos.

Cada uno de los grupos 1 a 3 estimula una parte respectiva del área objetivo. La Fig. 9 muestra a modo de ejemplo, cuatro secuencias de estimulación CR diferentes usando el grupo 1 y sus subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3, con los que se puede estimular una subárea del área objetivo.

En cada una de las cuatro ilustraciones parciales de la Fig. 9, los estímulos 22 generados por los contactos 41 de los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 se trazan respecto del tiempo t . Los estímulos 22 son generados en un patrón de tiempo predeterminado que consiste en ciclos sucesivos. En la Fig. 9, los ciclos individuales están separados entre sí por sólidas líneas verticales. Cada ciclo tiene la duración T_{stim} . En cada ciclo en el que se produce una estimulación, los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 generan juntos exactamente una secuencia de estímulos 22 y cada uno de los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 genera exactamente un estímulo 22 por secuencia, es decir, cada secuencia del presente ejemplo consiste en una secuencia de tres estímulos 22 escalonados en el tiempo, que son generados, en particular, por diferentes subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3, por lo que el desfase temporal puede referirse en particular a los tiempos de inicio de los estímulos 22. Cada contacto 41 de un subgrupo respectivo 1_1, 1_2 y 1_3 genera el mismo estímulo 22.

En principio, cada grupo i puede contener cualquier número L_i de subgrupos ($L_i \geq 2$), pero no es necesario usar todos los L_i subgrupos para una estimulación. Por ejemplo, también puede generar los estímulos 22 solo una selección de P_i de L_i subgrupos ($2 \leq P_i \leq L_i$), por lo que dentro de una secuencia dada todos los subgrupos P_i seleccionados generan en cada caso exactamente un estímulo 22. Por ejemplo, los subgrupos P_i usados para la estimulación pueden variar de un ciclo a otro (o en otros intervalos), por ejemplo, se pueden seleccionar tres subgrupos diferentes por ciclo. Además, el número P_i de los subgrupos puede variar de un ciclo a otro (o en otros intervalos), por ejemplo, se pueden usar tres, cuatro o cinco subgrupos diferentes para estimular en un ciclo determinado.

De los subgrupos P_i del grupo i resultan $P_i!$ posibles secuencias diferentes, por lo que en cada una de estas secuencias cada uno de los subgrupos P_i produce exactamente un estímulo 22. Es factible usar todas las secuencias posibles de $P_i!$ para la estimulación o seleccionar un subconjunto para la estimulación del conjunto de secuencias posibles de $P_i!$ Este subconjunto también puede variar en el tiempo según las reglas estocásticas o deterministas o mixtas estocásticas-deterministas. La sucesión de las secuencias puede ser aleatoria o puede definirse antes del inicio de la estimulación o durante la misma.

En la primera ilustración parcial, es decir, la ilustración de más arriba de la Fig. 9, es constante el orden en el que los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 generan estímulos 22 dentro de un ciclo. Además, después de cierto número de ciclos, se puede mantener una pausa en la que no se aplica ningún estímulo 22. En particular, la duración de la pausa puede ser T_{stim} o un múltiplo entero de T_{stim} . La estimulación puede entonces continuar de la misma manera que antes de la pausa.

El grupo 1 estimula una subárea específica del área objetivo y cada uno de los tres subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 del grupo 1 estimula una subpoblación respectiva de esta subárea. Durante los ciclos en los que se aplica los estímulos 22, se aplica periódicamente el estímulo 22 de cada uno de los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 con el período T_{stim} . Los estímulos 22 provocan un reajuste de fase de la actividad neuronal de la respectiva subpoblación estimulada. Además, el tiempo de retardo entre los estímulos 22 directamente consecutivos generados por diferentes subgrupos dentro de una secuencia es $T_{stim}/3$, ya que en el presente ejemplo de realización se usan tres subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 para la estimulación CR. En el caso general de los N subgrupos usados para la estimulación, el tiempo de retardo entre los estímulos 22 directamente consecutivos generados por diferentes subgrupos dentro de una secuencia sería de T_{stim}/N (también es posible desviarse de este valor, por ejemplo, hasta en un $\pm 5\%$ o $\pm 1\%$ o eventualmente en un porcentaje aún mayor). El tiempo de retraso T_{stim}/N puede referirse a los diferentes momentos de inicio de los estímulos 22. Los estímulos 22 generados por los diferentes subgrupos pueden ser idénticos, excepto por los diferentes momentos de inicio.

El período T_{stim} , que indica la duración de un ciclo por un lado y por el otro, el período con el que se repiten las secuencias que permanecen iguales, así como los estímulos 22 generados por un respectivo subgrupo, puede estar próximo al período medio de la oscilación patológica dominante (es decir, la inversa de la frecuencia dominante) de las neuronas en la subárea del área objetivo estimulada por el grupo 1 con la actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria o puede desviarse del período medio hasta un $\pm 5\%$ o $\pm 1\%$. Típicamente, la frecuencia $f_{stim} = 1/T_{stim}$ en el intervalo de 1 a 3 Hz. La frecuencia dominante de la oscilación patológica de las neuronas a estimular puede medirse con la ayuda de la unidad de medida 13. Sin embargo, también es posible usar los valores citados en la bibliografía o los valores empíricos del período de la oscilación patológica, que se refieren a la enfermedad concreta que debe tratarse. Se puede efectuar una estimación más precisa de la frecuencia óptima $f_{stim} = 1/T_{stim}$ mediante un análisis en una ventana de tiempo deslizante usando procedimientos de análisis de datos conocidos por el especialista. Por ejemplo, el máximo absoluto de la densidad de potencia espectral puede determinarse en una ventana de tiempo deslizante en un intervalo de frecuencia predefinido (con justificación médica). En lugar del filtrado de etapa de banda, también pueden usarse otras etapas de preprocesamiento de datos, por ejemplo, el análisis de ondas o la descomposición en modo empírico (EMD). También se puede calcular una función de autocorrelación, especialmente para las señales que son ruidosas a veces y/o debido a una ubicación subóptima del sensor.

Los estímulos 22 de reposición de fase de las cuatro ilustraciones parciales de la Fig. 9 pueden ser, por ejemplo, estímulos individuales o compuestos. Por ejemplo, cada estímulo 22 puede consistir en un tren de pulsos de 2 a 100, en particular de 2 a 10 pulsos individuales. Dentro de un tren de pulsos, los pulsos individuales se repiten sin interrupción en una llamada frecuencia intra-ráfaga en el intervalo de 50 a 500 Hz, en particular, en el intervalo de 100 a 200 Hz. La frecuencia de intra-ráfaga dentro de un tren de pulsos puede ser fija. Además, los pulsos de un tren de pulsos pueden ser idénticos.

Mientras que en la primera representación parcial de la Fig. 9 las secuencias son constantes, en la segunda representación parcial de la Fig. 9 se muestra una conformación que representa un desarrollo ulterior de la estimulación CR que se muestra en la primera representación parcial y en el que al principio de cada ciclo es variado el orden en el que los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 generan los estímulos 22 de reposición de fase, en particular de forma aleatoria. Por ejemplo, los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 generan los estímulos 22 en el orden 1_1-1_2-1_3 en el primer ciclo que se muestra en la segunda representación parcial de la Fig. 9. En el segundo ciclo la secuencia es 1_3-1_1-1_2 y en el tercero la secuencia es 1_3-1_2-1_1.

La tercera representación parcial de la Fig. 9 muestra un desarrollo ulterior de la estimulación CR que se muestra en la segunda representación parcial. La principal diferencia con la estimulación según la segunda figura es que las secuencias de la estimulación CR que se muestran en la tercera figura solo varían muy lentamente. En particular, se ha previsto que el orden en el que los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 generan los estímulos 22 de reposición de fase dentro de una secuencia se mantenga constante durante al menos 20 secuencias generadas sucesivamente y so sean variados posteriormente. Una estimulación CR con secuencias que varían lentamente de tal manera es considerablemente superior a la estimulación CR que se muestra en la segunda representación parcial de la Fig. 9, ya que su efecto de estimulación deseado, es decir, el efecto terapéutico, i) es más pronunciado, ii) varía considerablemente menos de una época de estimulación a otra y iii) es considerablemente más robusto frente a las fluctuaciones de la intensidad de los estímulos, frente a las fluctuaciones de los parámetros característicos del cuerpo o del sistema nervioso y, en particular, frente a las variaciones de los valores iniciales.

Como se ha descrito anteriormente, se puede haber previsto que las secuencias siguen siendo las mismas durante al menos 20 secuencias generadas sucesivamente y solo se modifican posteriormente. También es concebible aumentar la repetición de la misma secuencia y mantener el orden en el que los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 generan estímulos 22 por ciclo constante durante al menos 25 o al menos 30 secuencias generadas sucesivamente. Cabe señalar en este punto que en la tercera ilustración parcial de la Fig. 9, por razones de claridad, se modifican las secuencias después

de menos de 20 secuencias. Sin embargo, se trata solo de una representación simplificada de una variación de secuencia lenta en comparación con la segunda ilustración parcial de la Fig. 9.

De acuerdo con una conformación, en la estimulación CR que se muestra en la tercera representación parcial de la Fig. 9, solo es variado el orden en el que los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 generan estímulos 22 por secuencia. Todos los demás parámetros de estimulación pueden permanecer constantes durante la estimulación CR.

La variación de las secuencias puede ser estocástica o determinística o mixta estocástica-determinística.

Al igual que en la primera y segunda ilustración parcial, la estimulación CR según la tercera ilustración parcial de la Fig. 9 también se pueden haber previsto ciclos en los que se observan pausas de estimulación. De este modo, se pueden generar estímulos 22 durante n ciclos consecutivos y no se puede generar ningún estímulo 22 durante los siguientes ciclos m , que cumplen la función de suprimir la actividad neural patológicamente sincrónica y oscilatoria, en la que n y m son números enteros no negativos. Sin embargo, es concebible que durante las pausas de estimulación se apliquen otros estímulos que no estén destinados a suprimir la actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria, en particular con los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3. Además, se puede haber previsto que los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 no generen ningún estímulo durante las pausas de estimulación. Se puede continuar periódicamente el patrón de n ciclos con estimulación y m ciclos sin estimulación.

En tanto se haya previsto variar las secuencias después de un número i predeterminado de secuencias ($i \geq 2$), de acuerdo con una conformación no se cuentan los ciclos sin estimulación, es decir, en esta conformación recién se produce una variación del orden en el que los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 generan estímulos 22, cuando realmente se ha aplicado una secuencia de estímulos 22 en i ciclos. El número i , según el cual en cada caso se varía la secuencia, puede ser determinado, por ejemplo, según reglas estocásticas o deterministas o mixtas estocásticas-deterministas.

Además, la variación de las secuencias puede tener lugar con un ritmo constante, es decir, una variación siempre tiene lugar, por ejemplo, después de i ciclos.

La estimulación CR con secuencias que varían lentamente es particularmente adecuada cuando la estimulación se puede realizar con fuerzas de estimulación supraumbrales. Típicamente es superior a la estimulación CR con secuencia fija o a la estimulación CR con secuencia de variación rápida. Si, por el contrario, se reduce el umbral de efectos secundarios, es decir, la amplitud de estímulo necesaria para desencadenar los efectos secundarios, y/o si la estimulación causa efectos secundarios, puede usarse la estimulación CR en dos etapas. La ventaja de la estimulación CR en dos etapas es que la primera etapa se aplica con una intensidad de estimulación de subumbral, mientras que solo la segunda etapa se usa para la estimulación de supraumbral. A pesar de la intensidad de la estimulación, que es comparativamente muy débil, los efectos terapéuticos son buenos y duraderos.

A continuación, se explica a modo de ejemplo una estimulación CR en dos etapas usando la cuarta representación parcial de la Fig. 9, es decir, la ilustración de más abajo. En la estimulación CR en dos etapas, en la primera etapa se estimula con una secuencia que varía rápidamente a una intensidad de estimulación particularmente baja y en la segunda etapa se estimula con una secuencia que varía lentamente a una intensidad de estimulación particularmente alta. Para realizar las dos etapas de estimulación, el electrodo multicanal 4 o, en general, la unidad de estimulación 11 puede funcionar en dos modos de estimulación (o modos de funcionamiento) diferentes. Durante un primer intervalo de tiempo, que se denomina intervalo de tiempo 1 en la cuarta representación parcial de la Fig. 9, la unidad de control 100 hace funcionar los contactos 41 del grupo 1 en un primer modo de estimulación. En el primer modo de estimulación, la unidad de control 100 direcciona el grupo 1 de manera tal que los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 del grupo 1 generan secuencias de estímulos 22 repetidamente y el orden en el que los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 generan los estímulos 22 de reposición de fase dentro de una secuencia sea constante durante un máximo de 5 secuencias generadas sucesivamente y varía a partir de entonces, siendo la intensidad de los estímulos 22 en el primer modo de estimulación, en particular, menor o igual a una fuerza de estímulo predeterminada. De lo contrario, los estímulos 22 pueden haberse conformado de la misma manera que en la primera a tercera ilustración parcial de la Fig. 9. Puede repetirse varias veces el patrón según el cual es constante el orden en el que los elementos de estimulación dentro de una secuencia generan los estímulos durante un máximo de 5 secuencias generadas sucesivamente, para ser variado a continuación.

Al primer intervalo de tiempo le sigue un segundo intervalo de tiempo, que se denomina intervalo de tiempo 2 en la cuarta ilustración parcial de la Fig. 9. En particular, el segundo intervalo de tiempo puede continuar inmediatamente después del primero, es decir, sin una pausa entre ambos. Durante el segundo intervalo de tiempo, la unidad de control 100 hace funcionar los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 del grupo 1 en el segundo modo de estimulación. En el segundo modo de estimulación, la unidad de control 100 direcciona los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 de manera tal que los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 generan repetidamente secuencias de estímulos 22 de reposición de fase y es constante el orden en que los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 generan los estímulos 22 dentro de una secuencia durante al menos 25 secuencias generadas sucesivamente, el que es variado a partir de entonces. La intensidad de los estímulos 22 en el segundo modo de estimulación es, en particular, al menos 1,3 veces la intensidad de estímulo predeterminada. Puede repetirse varias veces el patrón según el cual la secuencia en que los elementos de estimulación dentro de una secuencia generan los estímulos es constante durante al menos 25 secuencias generadas sucesivamente, para ser variado a continuación.

Puede ser ventajoso para el paciente cambiar del primer modo de estimulación al segundo modo de estimulación de manera fraccionada en vez de abrupta. Un cambio abrupto de un nivel de estimulación subumbral en el primer modo de estimulación a un nivel de estimulación supraumbral en el segundo modo de estimulación puede ser muy desagradable, por ejemplo, doloroso. Para que esta transición sea más agradable, se pueden aprovechar los efectos de la habituación cambiando varias veces entre los dos modos de estimulación durante la transición del primer intervalo de tiempo al segundo. El alcance de los efectos secundarios, por ejemplo, el dolor, depende no solo de la intensidad de la estimulación sino también de la duración de la aplicación del estímulo. Mediante la aplicación de épocas cortas en el segundo modo de estimulación, se puede reducir significativamente el inicio de los efectos secundarios. Incluso pueden producirse efectos de habituación, de modo que los efectos secundarios en el segundo modo de estimulación, que más tarde se aplica de forma permanente, son menores que sin la transición fraccionaria. La duración entre el cambio de un modo de estimulación a otro puede variar, por ejemplo, puede aumentar en el tiempo de transición.

Como se ha descrito anteriormente, se ha previsto en la primera etapa mantener las secuencias iguales durante un máximo de 5 secuencias generadas sucesivamente y cambiarlas después. Además, la variación de las secuencias puede hacerse con un ritmo constante, es decir, una variación, por ejemplo, siempre tiene lugar después de los ciclos de $i_{\text{Modus_1}}$, donde $i_{\text{Modus_1}}$ es un número entero de 1 a 5. Alternativamente, el número de ciclos tras los cuales se varía la secuencia puede determinarse de acuerdo con reglas estocásticas o deterministas o mixtas estocásticas-deterministas. En la cuarta ilustración parcial de la Fig. 9, por razones de claridad, se produce una variación de la secuencia en cada ciclo del primer intervalo de tiempo.

De acuerdo con una conformación, en la estimulación CR de dos etapas solo es variado el orden en el que los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 producen estímulos 22 por secuencia. Todos los demás parámetros de estimulación pueden permanecer constantes durante la estimulación CR.

La variación de las secuencias puede ser estocástica o determinística o mixta estocástica-determinística.

Se puede haber previsto que la estimulación CR sea continua en el primer modo de estimulación, es decir, las secuencias de estímulos 22 se generan siempre en ciclos sucesivos. Pero alternativamente, se pueden observar pausas durante la estimulación CR, especialmente durante ciclos completos. De esta manera, se pueden generar estímulos 22 durante los ciclos consecutivos de $n_{\text{Modus_1}}$ y no se puede generar ningún estímulo 22 durante los ciclos subsiguientes de $m_{\text{Modus_1}}$, que están conformados para desincronizar la actividad neural patológicamente sincrónica y oscilatoria, siendo que $n_{\text{Modus_1}}$ y $m_{\text{Modus_1}}$ son números enteros no negativos. Se puede continuar periódicamente el patrón de ciclos $n_{\text{Modus_1}}$ con estimulación y ciclos $m_{\text{Modus_1}}$ sin estimulación.

Es concebible que durante las pausas de estimulación se puedan aplicar otros estímulos que no estén destinados a suprimir la actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria, en particular con el electrodo multicanal 4 o la unidad de estimulación 11. Alternativamente, el electrodo multicanal 4 o la unidad de estimulación 11 no generan ningún estímulo durante las pausas de estimulación.

En tanto se haya previsto variar las secuencias después de un número predeterminado de secuencias del $i_{\text{Modus_1}}$ ($i_{\text{Modus_1}} \leq 5$), de acuerdo con una realización no se cuentan los ciclos sin estimulación, es decir, en esta realización una variación del orden en el que los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 generan los estímulos 22 solo tiene lugar después de que se haya aplicado realmente una secuencia de estímulos 22 en los ciclos del $i_{\text{Modus_1}}$.

La intensidad de los estímulos 22, es decir, la amplitud de los estímulos 22, en el primer modo de estimulación es menor o igual que la intensidad de un estímulo dado. La intensidad de estímulo predeterminada puede ser particularmente subliminal en el sentido de que los estímulos 22 solo tienen efectos desincronizantes durante la estimulación, pero éstos no tienen mayor duración que la estimulación, es decir, después de finalizar la estimulación con los estímulos 22 cuya intensidad de estímulo no excede la intensidad de estímulo predeterminada, desaparece el efecto desincronizante.

Debido a la estimulación en el primer modo de estimulación, la población de neuronas de la subárea estimulada por el grupo 1 es llevada a un estado en el que es significativamente más receptiva a la estimulación subsiguiente en el segundo modo de estimulación con una secuencia que varía lentamente y una mayor intensidad de estimulación.

La estimulación en el segundo modo de estimulación, salvo por el número de ciclos después de los cuales se varía la secuencia y la intensidad de la estimulación, puede presentar las mismas conformaciones que la estimulación en el primer modo de estimulación explicada anteriormente. A continuación, se explican las diferencias entre la estimulación en el segundo modo de estimulación y la estimulación en el primer modo.

La cuarta ilustración parcial de la Fig. 9 muestra la estimulación CR en el segundo intervalo de tiempo, en el que los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 generan secuencias de estímulos 22 repetidamente y con variaciones lentas en el segundo modo de estimulación. El orden en el que los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 generan los estímulos 22 dentro de una secuencia se mantiene constante durante al menos 25 secuencias generadas en sucesión y solo se modifica posteriormente. También es concebible aumentar la repetición de la misma secuencia y mantener la secuencia en la que los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 generan los estímulos 22 por ciclo constante en el segundo modo de estimulación, por ejemplo, durante al menos 30 o al menos 35 secuencias generadas sucesivamente.

La variación de las secuencias puede efectuarse en el segundo modo de estimulación con un ritmo constante, es decir, una variación siempre tiene lugar, por ejemplo, después de los ciclos de $i_{\text{Modus_2}}$, siendo vigente $i_{\text{Modus_2}} \geq 25$. Alternativamente, el número de ciclos tras los cuales se varía la secuencia puede determinarse de acuerdo con reglas estocásticas o deterministas o mixtas estocásticas-deterministas.

- 5 Al igual que en la estimulación en el primer modo de estimulación, en el segundo modo de estimulación solo se puede variar el orden en el que los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 generan los estímulos 22 por secuencia. Todos los demás parámetros de estimulación pueden permanecer constantes durante la estimulación.

La variación de las secuencias puede ser estocástica o determinística o mixta estocástica-determinística.

- 10 La estimulación CR puede ser continua en el segundo modo de estimulación, es decir, siempre se generan secuencias de estímulos 22 en ciclos sucesivos. Alternativamente, se pueden observar pausas durante la estimulación CR, en particular, durante ciclos completos. De esta manera, se pueden generar estímulos 22 durante los ciclos consecutivos de $n_{\text{Modus_2}}$ y no se puede generar ningún estímulo 22 durante los ciclos subsiguientes de $m_{\text{Modus_2}}$, que están diseñados para desincronizar la actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria, mientras $n_{\text{Modus_2}}$ y $m_{\text{Modus_2}}$ son números enteros no negativos. El patrón de ciclos $n_{\text{Modus_2}}$ con estimulación y ciclos $m_{\text{Modus_2}}$ sin estimulación puede continuar periódicamente. Los valores para $n_{\text{Modus_2}}$ y $m_{\text{Modus_2}}$ del segundo modo de estimulación pueden, aunque no es necesario, ser idénticos a los valores para $n_{\text{Modus_1}}$ y $m_{\text{Modus_1}}$ del primer modo de estimulación.

Es concebible que durante las pausas de estimulación se apliquen otros estímulos, que no cumplen la función de suprimir la actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria, en particular, con los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3. Alternativamente, los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 no generan ningún estímulo durante las pausas de estimulación.

- 20 En tanto se haya previsto variar las secuencias según un número predeterminado de secuencias de $i_{\text{Modus_2}}$ ($i_{\text{Modus_2}} \geq 25$), de acuerdo con una realización no se cuentan los ciclos sin estimulación, es decir, en esta realización una variación del orden en el que los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 generan los estímulos 22 solo tiene lugar después de que se haya aplicado realmente una secuencia de estímulos 22 en los ciclos de $i_{\text{Modus_2}}$.

- 25 La intensidad de los estímulos 22, es decir, la amplitud de los estímulos 22, es al menos 1,3 veces la intensidad de estímulo predeterminada en el segundo modo de estimulación. En particular, la intensidad de los estímulos 22 puede ser tan grande que se lograría un efecto terapéutico y/o desincronizador pronunciado y sostenido si los estímulos 22 se aplicaran durante todo el período de estimulación, es decir, durante el primer y el segundo intervalo de tiempo. De acuerdo con una conformación, el límite inferior de la intensidad de la estimulación en el segundo modo de estimulación es superior a 1,3 veces la intensidad de estimulación predeterminada y es 1,5 o 1,7 veces la intensidad de estimulación predeterminada. Si los estímulos 22 son estímulos controlados por corriente eléctrica 22, la intensidad del estímulo está dada por la intensidad de corriente de los estímulos 22. En el caso de los estímulos ópticos 22, la intensidad del estímulo puede ser la intensidad luminosa de los estímulos 22.

- 35 Con la estimulación CR de dos etapas descrita en la presente memoria, se añade la intensidad de estimulación sin pérdida o limitación de eficacia. Durante la primera etapa, es decir, en el primer modo de estimulación, basta con una intensidad de estimulación subliminal, que puede reducir considerablemente los efectos no deseados. La estimulación en el primer modo de estimulación lleva a la población de neuronas estimuladas a un estado en el que es significativamente más receptiva a la estimulación subsiguiente en el segundo modo de estimulación. La estimulación CR en dos etapas permite así un mejor efecto de estimulación con menos efectos secundarios y otros efectos indeseables.

- 40 El principio del efecto subyacente de la estimulación CR en dos etapas, a saber, la intensificación del efecto desincronizador de la estimulación con secuencia de variación lenta por la estimulación precedente con secuencia de variación rápida, no solo es válido para la estimulación subliminal con secuencia de variación rápida. Más bien, el efecto de la estimulación CR en dos etapas con una primera etapa supraumbral al menos tiende a ser mejor que todas las demás variantes de estimulación CR de la misma intensidad y duración. Sin embargo, en el caso de la primera etapa con intensidad de estimulación supraterrrestre, no hay ninguna ventaja particular de que los efectos secundarios y otros efectos indeseables puedan evitarse o al menos reducirse mediante el uso de la estimulación subliminal.

Si para la estimulación de RC en dos etapas se usa el dispositivo 2 mostrado en la Fig. 7, es decir, se realiza una estimulación de "bucle cerrado", la unidad de control 10 puede comprobar el éxito de la estimulación usando las señales de medición 23 registradas por la unidad de medición 13 en respuesta a la aplicación de los estímulos 22.

- 50 Tan pronto como se haya determinado una pronunciada desincronización o una mejora aguda de los hallazgos clínicos o una mejora pronunciada en la condición del paciente, particularmente sobre la base de las señales de medición 23, es posible cambiar del primer modo de estimulación al segundo modo de estimulación, particularmente con la ayuda de la unidad de control 10. En particular, se puede proporcionar una unidad de entrada acoplada a la unidad de control 10 que puede ser operada por el paciente y/o el médico tratante y con la que es posible pasar del primer modo de estimulación al segundo modo de estimulación.

El éxito de la estimulación se puede comprobar en particular comparando los valores umbral. Según las señales que se utilicen para determinar el éxito de la estimulación, es posible realizar diferentes comparaciones de valores

umbrales. Si, por ejemplo, la sincronización neuronal patológica se mide a través de los sensores de la unidad de medida 13, por ejemplo, mediante electrodos de EEG o electrodos de profundidad (como señal de LFP), la experiencia demuestra que la reducción de la sincronización en un valor predeterminado, por ejemplo, en un 20 % como mínimo, en comparación con la situación sin estimulación, es suficiente para determinar un éxito de estimulación suficiente y para pasar del primer al segundo modo de estimulación. Sin embargo, se pueden seleccionar valores más grandes, por ejemplo, 50 % y más, para estimular durante más tiempo en el primer modo de estimulación y, por lo tanto, con menor intensidad de estimulación.

La mejoría clínica se determina por los cambios típicos en las puntuaciones clínicas o los cuestionarios conocidos por el especialista. Para esto se usan, por ejemplo, los valores Delta S conocidos en la bibliografía para un "*minimal clinically relevant change*" (cambio mínimo clínicamente relevante) o también valores mayores, por ejemplo 2 x Delta S.

Además del control descrito anteriormente, que determina el cambio del primer al segundo modo de estimulación, se puede haber previsto otro control que opera en una escala de tiempo más lenta. Si se ha logrado el éxito de una terapia durante un período de tiempo predefinido, por ejemplo, una hora, se desconecta la estimulación. El éxito de la terapia se mide como se ha descrito anteriormente, mientras los umbrales para un éxito suficiente de la terapia pueden ser preestablecidos por el usuario, por ejemplo, una reducción en un 80 % de la sincronización inicial. Si estos valores umbral se superan de nuevo durante una duración predefinida, por ejemplo 60 s, y/o el paciente informa de una mejora insuficiente de su estado, se reinicia la estimulación de la RC en dos etapas, tal como se ha descrito anteriormente.

La unidad de medida 13 del dispositivo 2 puede usarse para estimar los valores de las longitudes del primer intervalo de tiempo y del segundo intervalo de tiempo para un paciente respectivo, que se requieren para lograr el éxito de la estimulación deseada. Esta información se puede usar para una aplicación con el dispositivo 1, que no dispone de unidad de medida. En principio, las longitudes de los primeros y segundos intervalos de tiempo pueden estar dentro del intervalo de minutos u horas.

Además, la unidad de medida 13 puede usarse para determinar la intensidad de estímulo predeterminada según una configuración, de la que se derivan los límites superior e inferior de las intensidades de estímulo en los primeros modos y segundos modos de estimulación. Esta información también puede usarse para una aplicación con el dispositivo 1. Para determinar la intensidad de los estímulos preestablecidos, se hace funcionar la unidad de estimulación 11, por ejemplo, en el primer modo de estimulación y se aumenta la intensidad de los estímulos 22 desde cero hasta que se produce un efecto agudo, es decir, una reducción de la sincronización de la población de neuronas estimuladas, que desaparece de nuevo una vez terminada la estimulación. A partir de la intensidad de estímulo así obtenida, se puede derivar la intensidad de estímulo predeterminada, por ejemplo, seleccionando la intensidad de estímulo predeterminada de un intervalo cuyo límite inferior representa la intensidad de estímulo en el que comienza una disminución de la sincronización de la población de neuronas estimuladas y cuyo límite superior es, por ejemplo, 1,1 veces la intensidad de estímulo anterior.

Anteriormente, las cuatro diferentes variantes de estimulación CR ilustradas en las representaciones parciales de la Fig. 9 son se explicaron a modo de ejemplo por medio del grupo 1 y sus subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3. Las formas de estimulación CR descritas en este caso pueden aplicarse de manera correspondiente a otros grupos de elementos de estimulación y sus subgrupos y, en particular, a los grupos 2 y 3 y sus subgrupos que se muestran en la Fig. 8.

Se ha demostrado sorprendentemente que los resultados de la estimulación son particularmente buenos en los procesos de sincronización neuronal no homogéneos espacialmente, cuando se usa la variante de CR más adecuada para estimular a través de los respectivos grupos de elementos de estimulación. Por esta razón, en la neuroestimulación multisegmento, la estimulación CR se aplica individualmente para cada grupo de elementos de estimulación de la manera más óptima posible.

Si se producen efectos secundarios cuando se usa la estimulación a través de un grupo específico de elementos de estimulación y/o se reduce el umbral de efectos secundarios asociado, la estimulación se realiza a una amplitud menor y preferiblemente con una estimulación CR de dos etapas. También puede reducirse la frecuencia intra-ráfaga, es decir, la frecuencia dentro de los trenes de pulsos de un estímulo 22 y, si es necesario, puede incrementarse la amplitud del estímulo 22 de forma compensatoria.

Si el dispositivo 2 representado en la Fig. 7 se usa en el sentido de una variante de "bucle cerrado", puede ser ventajoso adaptar la frecuencia f_{stim} ($=1/T_{stim}$) de un grupo respectivo a la frecuencia dominante del área parcial del área objetivo estimulada por el grupo correspondiente. La frecuencia dominante puede medirse de forma continua o regular en el subintervalo respectivo, por ejemplo, mediante mediciones continuas o intermitentes, y la frecuencia f_{stim} puede ajustarse en consecuencia.

De esta manera, se pueden aplicar diferentes variantes de CR con las mismas o diferentes frecuencias f_{stim} a través de diferentes grupos de elementos de estimulación. En la figura 10 se muestra un ejemplo de este tipo de estimulación. En este caso, los grupos 1, 2 y 3 del electrodo multicanal 40 que se muestra en la Fig. 8 aplican variantes CR diferentes. En la Fig. 10, los estímulos 22 generados por los respectivos subgrupos de los grupos 1, 2 y 3 se trazan respecto del tiempo t.

Las pruebas clínicas de los grupos individuales usando la estimulación continua de alta frecuencia y/o las pruebas usando la aplicación de CR mostraron que el paciente experimentó efectos secundarios y/o un umbral más bajo de efectos secundarios cuando se le estimuló a través de los grupos 2 y 3. Por esta razón, la estimulación CR en dos etapas se aplica a través de los grupos 2 y 3, como se ha explicado anteriormente en relación con la cuarta representación parcial de la Fig. 9. En la estimulación CR en dos etapas, la estimulación CR con una secuencia que varía rápidamente se aplica en la primera etapa, es decir, en el primer modo de estimulación, mientras que la estimulación CR con una secuencia que varía lentamente se aplica en la segunda etapa, es decir, en el segundo modo de estimulación. A título ilustrativo, en la figura 10 se muestra solo la primera etapa, la estimulación CR con una secuencia que varía rápidamente, para los grupos 2 y 3. En esta etapa, la secuencia es aleatoria de un ciclo a otro en este ejemplo.

Con la estimulación por medio del grupo 1, el paciente no experimentó ningún efecto secundario y/o un umbral reducido de efectos secundarios. Por esta razón, la estimulación CR con una secuencia que varía lentamente se administra a través del grupo 1, como se ha explicado anteriormente en relación con la tercera representación parcial de la Fig. 9.

Además, se midió la frecuencia dominante de la actividad neuronal patológica para cada una de las subáreas estimuladas de los grupos 1, 2 y 3. Las longitudes de período T_{stim} de los grupos 1, 2 y 3 se ajustaron a la frecuencia media dominante medida. Las correspondientes longitudes de período de los grupos 1, 2 y 3 se denominan T_{stim_1} , T_{stim_2} y T_{stim_3} , respectivamente, en la Fig. 1. En general, por ejemplo, la longitud del período T_{stim_i} de un grupo i puede equipararse al inverso de la frecuencia media dominante de la actividad neuronal patológica medida en la subárea estimulada por el grupo i . De acuerdo con una conformación, la longitud del período T_{stim_i} puede elegirse dentro de un intervalo de 1 ms o 2 ms o 5 ms o 1 ms o 2 ms o 2 ms alrededor del inverso de la frecuencia media dominante de la actividad neuronal patológica medida en la subárea estimulada por el grupo i .

En el ejemplo de realización que se muestra en la Fig. 10, la estimulación CR aplicada a través de los grupos 1 y 2 tiene el mismo período de estimulación, es decir, $T_{stim_1} = T_{stim_2}$, ya que los procesos de sincronización neuronal que se van a estimular a través de los grupos 1 y 2 tienen la misma o similar frecuencia dominante promediada en el tiempo. El proceso de sincronización que debe ser estimulado a través del grupo 3 tiene una frecuencia media dominante más pequeña y, por consiguiente, se estimula con el período de estimulación más largo T_{stim_3} . De este modo, los procesos de sincronización neuronal asignados a los diferentes grupos 1, 2 y 3 se estimulan específicamente, según la distribución anatómica (mediante la selección de los electrodos y la elección de la amplitud de estimulación del contacto respectivo), las características dinámicas (en particular con respecto a la frecuencia dominante, que determina la duración del período respectivo T_{stim}), así como el perfil de efectos secundarios.

En general, con la forma de estimulación descrita anteriormente, al menos un primer grupo de elementos de estimulación y un segundo grupo de elementos de estimulación generan secuencias de estímulos de forma repetitiva en una cuadrícula temporal respectiva que consiste en ciclos sucesivos. Las secuencias de estímulos generadas por el primer grupo difieren de las secuencias de estímulos generadas por el segundo grupo.

La diferencia entre las secuencias generadas por los dos grupos puede ser el número de secuencias generadas sucesivamente, según el cual se varía la secuencia de elementos de estimulación dentro de una secuencia. Por ejemplo, el primer grupo puede realizar una estimulación CR en dos etapas, como se muestra en la cuarta representación parcial de la Fig. 9. En este caso, para el primer grupo, en el primer modo de estimulación el orden en que los elementos de estimulación dentro de una secuencia producen los estímulos es constante para un máximo de 5 secuencias generadas sucesivamente y varíe a partir de entonces, y en el segundo modo de estimulación el orden en que los elementos de estimulación dentro de una secuencia producen los estímulos es constante para un mínimo de 25 secuencias generadas sucesivamente y varíe a partir de entonces. Además, el segundo grupo, por ejemplo, puede realizar la estimulación CR con una variación lenta de las secuencias, como se muestra a modo de ejemplo en la tercera representación parcial de la Fig. 9. El orden en el que los elementos de estimulación del segundo grupo generan los estímulos dentro de una secuencia se mantiene entonces constante durante al menos 20 secuencias generadas en sucesión y luego se varía.

También pueden haberse previsto otros grupos de elementos de estimulación que, por ejemplo, produzcan las mismas secuencias de estímulos que el primer o el segundo grupo o incluso secuencias de estímulos diferentes. Por ejemplo, un tercer grupo de elementos de estimulación puede realizar una estimulación CR como se muestra en la segunda representación parcial de la Fig. 9, y en particular un cuarto grupo de elementos de estimulación puede realizar una estimulación CR como se muestra en la primera representación parcial de la Fig. 9.

Además, o alternativamente, las secuencias de estímulos generados por el primer, el segundo grupo y posiblemente por otros grupos pueden diferir en la duración de los respectivos ciclos. Esto se muestra, a modo de ejemplo, en la Fig. 10. Aquí el grupo 1 tiene una duración de ciclo T_{stim_1} y el grupo 3 tiene una duración de ciclo T_{stim_3} , donde se aplica $T_{stim_1} < T_{stim_3}$.

En lugar de la estimulación CR, también pueden usarse otros procedimientos de estimulación desincronizante.

Sorprendentemente, se ha demostrado que la aplicación combinada de la estimulación CR y la estimulación continua de alta frecuencia puede ser beneficiosa en diferentes segmentos. La estimulación continua de alta frecuencia, en la

que se administran periódicamente pulsos con una frecuencia de repetición de al menos 100 Hz, no suele tener efectos desincronizantes duraderos cuando se aplica individualmente. Si, en un proceso de sincronización neuronal no homogéneo desde el punto de vista espacial, la medición muestra, por ejemplo, que las frecuencias dominantes de los distintos subintervalos varían considerablemente con el tiempo y/o incluso los límites de los respectivos subintervalos varían con el tiempo, es ventajoso desconectar temporalmente algunos subintervalos aplicando una estimulación continua de alta frecuencia y tratar las subáreas que no se desconectan con la estimulación CR. Para esto se aplica una estimulación continua de alta frecuencia a través de todos o algunos o solo un contacto de un grupo, mientras que los otros grupos son estimulados con una estimulación CR adaptada individualmente. Este principio de estimulación puede aplicarse de forma casi iterativa, es decir, etapa a etapa, al proceso de sincronización neuronal que queda tras una estimulación exitosa de la RC. Para cada etapa de este proceso iterativo, se seleccionan grupos o segmentos adecuados para la estimulación hasta que no quede ninguna o ninguna sincronización neuronal clínicamente perturbadora al final.

El éxito de la estimulación CR en este procedimiento iterativo puede ser registrado clínicamente y/o monitoreado en una variante de "circuito cerrado" y/o por medio de sensores usados ocasionalmente, es decir, no en forma continua. La estimación objetiva del éxito de la estimulación se determina disminuyendo la amplitud de la sincronización neuronal patológica.

La aplicación combinada de la estimulación CR y la estimulación continua de alta frecuencia también puede ser ventajosa si, por ejemplo, por razones médicas, no se pueden derivar señales a través de otros electrodos implantados y el efecto del tratamiento no se produce con la rapidez suficiente.

El objetivo de la estimulación multicanal iterativa es tratar áreas más pequeñas con estimulación CR que pueden ser mejor controladas por la estimulación. Por ejemplo, la variabilidad temporal de la frecuencia dominante del área a tratar puede reducirse por el hecho de que la área parcial a estimular pertenece a una sola sección de un miembro y, por lo tanto, se impulsa mediante la retroalimentación propioceptiva (es decir, mediante señales neuronales de la percepción natural del miembro) solo a una frecuencia natural que predominantemente se determina en forma mecánica.

La Fig. 11 muestra una estimulación aplicada con el electrodo multicanal 40 que se muestra en la Fig. 8, en la que se aplica una estimulación CR adaptada al área parcial estimulada respectivamente del área objetivo a través de los grupos 1 y 3. La estimulación CR aplicada por los grupos 1 y 3 corresponde a la estimulación CR que se muestra en la Fig. 10.

En comparación con la Fig. 10, en la Fig. 11 el grupo 2 no se estimula con la estimulación CR, sino con la estimulación continua estándar de alta frecuencia. En este caso se aplica continuamente, es decir, sin interrupción, un tren de pulsos periódicos con una frecuencia de pulso, es decir, una frecuencia de repetición de los pulsos, de más de 100 Hz. En particular, los pulsos del tren de pulsos pueden ser idénticos. En la Fig. 11, la estimulación continua de alta frecuencia estándar está marcada por una barra horizontal continua 48. La estimulación continua de alta frecuencia estándar puede aplicarse a través de un solo subgrupo o de varios subgrupos o de todos los subgrupos del grupo respectivo. En la Fig. 11, la estimulación continua de alta frecuencia estándar se aplica solo a través del subgrupo 2_1. Una aplicación "permanente" del tren de pulsos periódicos significa aquí que el tren de pulsos periódicos es aplicado por otro grupo al menos durante la aplicación de la estimulación paralela de CR.

Se usa la forma de estimulación que se muestra en la Fig. 11 porque puede resultar ventajoso para estimular procesos de sincronización neuronal extendidos espacialmente con procedimientos de estimulación cualitativamente diferentes. Mediante la estimulación continua de alta frecuencia estándar se puede inhibir y/o bloquear las áreas sincrónicas asociadas, por lo que la remodelación terapéutica de la conectividad sináptica en las otras dos áreas neuronales se produce de manera significativamente más rápida.

Para esto se aplica la estimulación continua de alta frecuencia a través de todos o algunos o solo un contacto de un grupo, mientras que los otros grupos aplican la estimulación CR. La estimulación CR puede adaptarse individualmente en cada caso, en particular se puede elegir entre las cuatro secuencias diferentes de estimulación CR descritas en relación con la Fig. 9. Este principio de estimulación puede aplicarse de forma casi iterativa, es decir, etapa a etapa, al proceso de sincronización neuronal que queda tras una estimulación exitosa de la RC. Para cada etapa de este proceso iterativo, se seleccionan grupos o segmentos adecuados para la estimulación hasta que no quede ninguna o ninguna sincronización neuronal clínicamente perturbadora al final.

La Fig. 12 ilustra el principio de la estimulación multicanal iterativa. La ilustración esquemática muestra un área objetivo 5 en el cerebro y/o en la médula espinal de un paciente, en la que en un área espacialmente definida 51, se sitúa un proceso de sincronización neuronal, no homogéneo en cuanto a sus características funcionales. En la etapa S1, una subárea 52 es estimulada con una estimulación continua de alta frecuencia estándar con la ayuda de un primer grupo de elementos de estimulación, mientras que una subárea 53 es estimulada con estimulación CR con la ayuda de un segundo grupo de elementos de estimulación. Mediante la estimulación RC finalmente desaparece la sincronización neuronal patológica en la subárea 53, de modo que la sincronización neuronal patológica solo permanece en la subárea 54 (cf. etapa S2). En la etapa S3, una subárea 56 es estimulada con estimulación CR con la ayuda de un tercer grupo de elementos de estimulación y una subárea 55 es estimulada con estimulación continua de alta

- frecuencia estándar con la ayuda de un cuarto grupo de elementos de estimulación, mientras el tercero y el cuarto grupo contienen cada uno al menos algunos de los elementos de estimulación del primer grupo. Por último, solo queda la sincronización neuronal patológica en una subárea 57 (cf. etapa S4). Finalmente, en la etapa S5 se estimula una subárea 58 con la ayuda de un quinto grupo de elementos de estimulación exclusivamente por medio de la estimulación CR, de modo que al final no resta ninguna o casi ninguna sincronización neuronal patológica.
- La estimulación simultánea de una subárea del área objetivo con la estimulación continua estándar de alta frecuencia y de una o más subáreas con la estimulación CR puede, por ejemplo, continuar hasta que, sobre la base de las señales de medición 23 registradas por la unidad de medida 13, se determine que el grado de sincronización de las neuronas estimuladas con las secuencias de estimulación CR se ha reducido al menos en un valor umbral predeterminado en comparación con el estado anterior a la estimulación CR. El período de tiempo resultante puede usarse para una aplicación con el dispositivo 1 que no dispone de unidad de medida. En este caso, la estimulación simultánea de una subárea del área objetivo con la estimulación continua de alta frecuencia estándar y de una o más subáreas con la estimulación CR puede terminarse, por ejemplo, después de un período de tiempo predeterminado. En principio, la duración de tal estimulación puede estar dentro de un intervalo de minutos u horas.
- La Fig. 13 es una ilustración esquemática de los contactos 41 de un electrodo multicanal 40 usado como ejemplo para la estimulación multicanal iterativa de la Fig. 10 para la estimulación de las subáreas 52 y 53 (cf. la ilustración parcial superior), las subáreas 55 y 56 (cf. la ilustración parcial central) y la subárea 58 (cf. la ilustración parcial inferior). Los contactos 41 usados para la estimulación están cada uno oscurecidos e ilustran los grupos primero a quinto de elementos de estimulación.
- Los componentes individuales de los dispositivos 1 y 2, en particular la unidad de control 10, la unidad de estimulación 11 y/o la unidad de medición 13, pueden estar estructuralmente separadas entre sí. Por lo tanto, los dispositivos 1 y 2 también pueden considerarse sistemas. Para realizar sus tareas, la unidad de control 10 puede contener un procesador, por ejemplo, un microcontrolador. Los procedimientos de estimulación aquí descritos pueden almacenarse como código de software en una memoria asignada a la unidad de control 10.
- La Fig. 14 muestra esquemáticamente un dispositivo 60 para la estimulación eléctrica invasiva de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria de acuerdo con una realización de la invención. El dispositivo 40 comprende dos electrodos multicanal 61, 62 implantados en el cerebro del paciente que están conectados a un conector 64 por medio del cable 63. El conector 64 a su vez está conectado a la unidad de control 66 a través de un cable 65. El dispositivo 60 puede presentar las funciones de los dispositivos 1 y 2 descritos anteriormente.
- La figura 15 muestra esquemáticamente otro dispositivo 70 para la estimulación eléctrica invasiva de neuronas con una actividad neuronal patológicamente sincrónica y oscilatoria de acuerdo con una realización de la invención. Al igual que el dispositivo 60, el dispositivo 70 comprende dos electrodos multicanales implantados 71, 72. El dispositivo 70 comprende además un generador 73 implantado en el orificio perforado, que está directamente conectado al electrodo multicanal 72. El electrodo multicanal 71 está conectado al generador 73 por medio de un cable 74.
- El dispositivo de acuerdo con la invención puede disponer de electrodos pluricanales, como se muestra, por ejemplo, en las Figs. 4 y 8, y/o de electrodos multicanales. Para los electrodos pluricanal y multicanal, se pueden usar contactos de estimulación o de medición de diferentes geometrías. Los contactos de diferentes geometrías también pueden combinarse estructuralmente. A modo de ejemplo, se muestra un electrodo multicanal 8 con contactos anulares 81 en las Figs. 16 y 17. Por medio de los contactos marcados en oscuro 81 se realiza a modo de ejemplo la estimulación, mientras con los contactos marcados en blanco 81 no se usan para la estimulación.
- En la Fig. 16 el grupo 1 comprende los subgrupos 1_1, 1_2 y 1_3 y el grupo 2 comprende los subgrupos 2_1, 2_2, 2_3 y 2_4, por lo que en este ejemplo cada subgrupo consiste exactamente en un contacto 81. En la Fig. 17, el subgrupo 2_1 consta de dos contactos 81. Los grupos 1 y 2 pueden usarse para aplicar las estimulaciones descritas en esta aplicación.
- Se conocen unidades de estimulación implantables para la estimulación óptica del tejido neuronal. Por ejemplo, una fuente de luz, como un láser, un diodo láser o un LED, puede generar un rayo de luz que se distribuye a las entradas de un haz de fibras que consiste en varias fibras ópticas por medio de la inyección de luz. Una unidad de control específica, por ejemplo, el momento en que un solo pulso de luz o un tren de pulsos de luz se acoplan a qué fibra del haz de fibras. Los puntos de acoplamiento de las fibras individuales del haz de fibras, es decir, los extremos de las fibras, se encuentran en diferentes puntos del área objetivo en el cerebro y/o la médula espinal del paciente. De este modo, la luz estimula diferentes lugares del área objetivo en una secuencia temporal determinada por la unidad de control. Aunque también se pueden usar otras unidades de estimulación implantables adecuadas para la estimulación óptica directa del tejido neuronal.
- Como se ha descrito anteriormente, los estímulos 22 en la estimulación de RC causan un restablecimiento, también denominado reset, de la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas. El restablecimiento de la fase de los estímulos individuales 22 puede comprobarse con la ayuda de las señales de medición 23 registradas por la unidad de medición 13. Tal examen puede realizarse antes de la neuroestimulación terapéutica propiamente dicha.

Para esto, por medio de un sensor de la unidad de medida 13 se mide una señal que representa suficientemente la actividad de la subpoblación estimulada a través del j-ésimo canal de estimulación. Esta señal se obtiene directamente de la subpoblación a través de una medición no invasiva, por ejemplo, mediante electrodos de EEG o MEG, o una medición invasiva, por ejemplo, mediante electrodos implantados, como un EEG de superficie o como un potencial de campo local y/o derivaciones de grupos de neuronas individuales (*multi unit activity* - actividad multiunitaria = MUA) mediante electrodos de profundidad. La señal también puede determinarse indirectamente midiendo una cantidad correlacionada con la actividad de la subpoblación estimulada. Para esto son adecuadas, por ejemplo, las señales EEG/MEG/LFP/MUA de la actividad neuronal de otra población de neuronas estrechamente acopladas a esta subpoblación o las señales asociadas de electromiografía, acelerómetro o giroscopio.

5 Dado que las señales neuronales suelen contener actividad rítmica en diferentes bandas de frecuencia, resulta ventajoso en esos casos determinar la señal $x_j(t)$, que representa la actividad oscilatoria patológica de la subpoblación estimulada por el j-ésimo canal de estimulación, por ejemplo, mediante el filtrado de etapa de banda o el análisis de ondas o la descomposición del modo empírico.

Un procedimiento que solo es ligeramente complicado para comprobar el restablecimiento de la fase es determinar la respuesta de estímulo promediada. Para esto se aplica un estímulo con parámetros de estímulo idénticos en los tiempos $\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_l$. Las distancias entre los estímulos individuales $\tau_{k+1} - \tau_k$ deben ser suficientemente grandes y aleatorias, es decir, no constantes, para evitar oscilaciones transitorias (cf. P. A. Tass: Transmission of stimulus-locked responses in two coupled phase oscillators. Phys. Rev. E 69, 5199-1-24 (2004). Típicamente, las distancias $\tau_{k+1} - \tau_k$ deberían estar en el intervalo de al menos diez veces, en mejor caso cien veces, del período medio de la oscilación patológica. La respuesta de estímulo promediada sobre todos los estímulos de la prueba I se calcula según la siguiente ecuación:

$$\bar{x}_j(t) = \frac{1}{l} \sum_{k=1}^l x_j(\tau_k + t) \quad (1)$$

Siempre que las distancias $\tau_{k+1} - \tau_k$ entre los estímulos individuales sean lo suficientemente grandes, no se obtiene una respuesta de estímulo promediada en el intervalo preestímulo, es decir, en el intervalo antes de la aplicación de un estímulo en particular (cf. P. A. Tass: Transmission of stimulus-locked responses in two coupled phase oscillators. Phys. Rev. E 69, 5199-1-24 (2004). Se puede determinar un restablecimiento de fase si se puede detectar una respuesta de estímulo promediada, es decir, si se encuentra una respuesta de estímulo distinta de cero en el intervalo postestímulo, es decir, en el intervalo para $t >$, en que $t = 0$ representa el tiempo de inicio del estímulo respectivo. Esto puede determinarse mediante una inspección visual. Esto también puede ser realizado por el dispositivo 2, en particular por la unidad de control 10, observando la distribución del preestímulo de $\bar{x}_j(t)$ o $|\bar{x}_j(t)|$ y determinando un valor umbral característico, por ejemplo, el percentil 99 de la distribución del preestímulo de $|\bar{x}_j(t)|$ o simplemente su máximo. Si, por ejemplo, la magnitud de la respuesta posterior al estímulo supera este valor umbral característico en principio o durante una duración mínima predeterminada, por ejemplo 2 ms, se presenta una respuesta promediada distinta de cero. En este caso puede haberse realizado un restablecimiento de fase. Esto significa que habría que aumentar la intensidad del estímulo hasta que la respuesta posterior al estímulo difiera de una línea cero. Además del sencillo procedimiento aquí presentado, que resultó eficiente en la práctica, también pueden usarse otras pruebas estadísticas conocidas por el especialista para el análisis de señales.

Una forma más precisa, pero más dispendiosa para investigar si los estímulos causan un restablecimiento de fase es analizar la fase. Para esto se determina la fase $\psi_j(t)$ de $x_j(t)$. Esto se realiza mediante la transformación de Hilbert a partir de la señal determinada por el filtrado de etapa de banda o bien *empirical mode decomposition*, que representa la actividad oscilatoria patológica. En comparación con el filtrado de etapa de banda, la descomposición empírica del modo permite una determinación independiente de los modos fisiológicamente relevantes en diferentes intervalos de frecuencia (cf. N. E. Huang *et al.*: the empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear und non-stationary time series analysis. Proc. R. Soc. A: Math. Phys. Eng. Sci. 454:93-995 (1998)). La combinación de la descomposición en modo empírico con la subsiguiente transformación de Hilbert se denomina la transformación de Hilbert Huang (cf. N. E. Huang *et al.*: A confidence limit for the empirical mode decomposition and Hilbert spectral analysis, Proceedings of the Royal Society of London Series A, 459, 2317-2345 (2003)). La fase $\psi_j(t)$ también puede ser determinada por el análisis de ondas.

Un restablecimiento de fase se produce cuando la fase $\psi_j(t)$ después de un cierto tiempo se establece en un valor preferido por un estímulo (con el inicio del estímulo en $t = 0$). Esto significa que, $\{\psi_j(\tau_k + t)\}_{k=1, \dots, l}$, la distribución de los valores de la fase $\psi_j(t)$ obtenida de las respuestas del estímulo I tiene un valor de acumulación en el tiempo t (relativo al inicio de la ráfaga en $t = 0$). El especialista conoce diferentes procedimientos con los que se puede probar que una distribución tiene un valor de acumulación (es decir, un pico). Un procedimiento común es la determinación del índice de restablecimiento de fase $p(t)$ usando un valor medio circular:

$$\rho(t) = \left| \frac{1}{l} \sum_{k=1}^l \exp[i\psi_j(\tau_k + t)] \right| \quad (2)$$

Se produjo un restablecimiento de fase cuando $p(t)$ excede, por ejemplo, el máximo o el percentil 99 de la distribución del preestímulo de $p(t)$ (en un momento o dentro de una pequeña ventana de tiempo de, por ejemplo, 2 ms de ancho).

5 En la práctica, el análisis con las respuestas promediadas $\bar{x}_j(t)$ ha demostrado ser suficiente.

Para un estímulo 22 conformado como un tren de pulsos que va a provocar un restablecimiento de fase, se debe determinar la duración de los pulsos individuales, la amplitud de los mismos, la frecuencia a la que se repiten periódicamente los pulsos del tren de pulsos y el número de pulsos del tren de pulsos. Para el paciente respectivo y el lugar de la estimulación pueden determinarse los parámetros de estímulo que conducen a un restablecimiento de la fase de la actividad neuronal, al seleccionar típicamente tres de los parámetros mencionados y variar uno de estos.

10

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo (1; 2) de estimulación de las neuronas, que comprende

- una unidad de estimulación (11) implantable en el cuerpo de un paciente con una pluralidad de elementos de estimulación (12) para estimular con estímulos las neuronas en un área objetivo del cerebro y/o la médula espinal del paciente (22), y

- una unidad de control (10) que direcciona la unidad de estimulación (11) de manera tal que una pluralidad de grupos de elementos de estimulación (12) generen cada uno de los estímulos (22), en el que

- cada uno de los múltiples grupos comprende una pluralidad de elementos de estimulación (12) de la unidad de estimulación (11),

- cada uno de un primer grupo y un segundo grupo de la pluralidad de grupos generan secuencias de estímulos (22) repetidamente en una cuadrícula de tiempo respectiva que consiste en ciclos sucesivos,

- las secuencias de estímulos (22) producidas por el primer grupo difieren de las secuencias de estímulos (22) producidas por el segundo grupo en el número de secuencias generadas sucesivamente según las cuales es variado el orden en el que los elementos de estimulación (12) dentro de una secuencia producen los estímulos (22) y/o se diferencian en la duración de los ciclos respectivos, y

- la unidad de control (10) hace funcionar los elementos de estimulación (12) del primer grupo en diferentes modos de estimulación durante un primer intervalo de tiempo y un segundo intervalo de tiempo después del primer intervalo de tiempo, en el que

- la unidad de control (10) direcciona los elementos de estimulación (12) durante el primer intervalo de tiempo en un primer modo de estimulación de manera tal que el orden en el que los elementos de estimulación (12) generan los estímulos (22) dentro de una secuencia sea constante durante un máximo de 5 secuencias generadas sucesivamente y varíe a partir de entonces, y

- la unidad de control (10) direcciona los elementos de estimulación (12) durante el segundo intervalo de tiempo en un segundo modo de estimulación de manera tal que los elementos de estimulación (12) mantengan constante el orden en que los elementos de estimulación (12) generan los estímulos (22) dentro de una secuencia durante al menos 25 secuencias generadas en sucesión y varíe a partir de entonces,

- en el que la intensidad de los estímulos (22) en el primer modo de estimulación es inferior o igual a una fuerza de estímulo predeterminada y la intensidad de los estímulos (22) en el segundo modo de estimulación es al menos 1,3 veces la intensidad de estímulo predeterminada.

2. Dispositivo (1; 2) de estimulación de las neuronas, que comprende

- una unidad de estimulación (11) implantable en el cuerpo de un paciente con una pluralidad de elementos de estimulación (12) para estimular con estímulos las neuronas en un área objetivo del cerebro y/o la médula espinal del paciente (22), y

- una unidad de control (10) que direcciona la unidad de estimulación (11) de manera tal que una pluralidad de grupos de elementos de estimulación (12) en cada caso generen los estímulos (22), en el que

- cada uno de los múltiples grupos comprende una pluralidad de elementos de estimulación (12) de la unidad de estimulación (11),

- cada uno de un primer grupo y un segundo grupo de la pluralidad de grupos generan secuencias de estímulos (22) repetidamente en una cuadrícula de tiempo respectiva que consiste en ciclos sucesivos; y

- las secuencias de estímulos (22) generadas por el primer grupo difieren de las secuencias de estímulos (22) generadas por el segundo grupo en el número de secuencias generadas en sucesión, según el cual es variado el orden en que los elementos de estimulación (12) dentro de una secuencia generan los estímulos (22), y/o se diferencia la duración de los ciclos respectivos,

- en el que la unidad de control (10) direcciona los elementos de estimulación (12) del segundo grupo de manera tal que el orden en el que los elementos de estimulación (12) generan los estímulos (22) dentro de una secuencia sea constante durante al menos 20 secuencias generadas en sucesión y varíe a partir de entonces.

3. Dispositivo (1; 2) de acuerdo con la reivindicación 2, en el que los estímulos (22) cumplen la función de desincronizar una actividad patológicamente sincrónica y oscilatoria de las neuronas cuando son administrados al paciente, y/o en el que los estímulos (22) generados por los elementos de estimulación (12) están conformados de manera tal que se restablezca la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas.

4. Dispositivo (1; 2) de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 3, en el que cada uno del primer grupo y el segundo grupo generan ya sea una secuencia exacta de estímulos (22) o ningún estímulo dentro de un ciclo respectivo.
5. Dispositivo (1; 2) de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 4, en el que cada uno de los elementos de estimulación (12) del primer y segundo grupo no generan más que un estímulo exacto (22) dentro de una secuencia respectiva de estímulos (22).
6. Dispositivo (1; 2) de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 5, en el que cada uno de los grupos tiene uno o más subgrupos y cada subgrupo comprende al menos uno de los elementos de estimulación (12) pertenecientes al grupo respectivo, en el que, en particular, los elementos de estimulación (12) de un subgrupo respectivo generan los mismos estímulos (22) simultáneamente y en el que, en particular, el dispositivo (1; 2) tiene un número de fuentes de corriente independientes mayor o igual al número de subgrupos usados para la estimulación.
7. Dispositivo (1; 2) de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 6, en el que el área objetivo comprende una pluralidad de subáreas y cada uno de la pluralidad de grupos de elementos de estimulación (12) estimulan una subárea del área objetivo con los estímulos (22), comprendiendo además una unidad de medida (13) para registrar las señales de medida (23) que representan una actividad neuronal de las neuronas estimuladas con los estímulos (22), en el que la unidad de control (10) determina una frecuencia dominante de una actividad neuronal sincrona y oscilatoria para cada una de las subáreas del área objetivo estimulada por el primer y el segundo grupo sobre la base de las señales de medición (23), en el que la unidad de control (10) está equipada preferentemente de manera que adapte la duración de los ciclos para cada uno de los primeros y segundos grupos al inverso de la frecuencia dominante de la actividad neuronal sincrona y oscilatoria determinada para la subárea respectiva.
8. Software de ejecución en un sistema de procesamiento de datos, siendo que dicho software
- genera señales de control para impulsar una unidad de estimulación (11) implantada en el cuerpo de un paciente, mientras la unidad de estimulación (11) comprende una pluralidad de elementos de estimulación (12) para estimular con estímulos las neuronas de un área objetivo del cerebro y/o la médula espinal del paciente (22), direccionando las señales de control la unidad de estimulación (11) de manera tal que
 - diversos grupos de elementos de estimulación (12) generen en cada caso los estímulos (22), en el que
 - cada grupo comprende una pluralidad de elementos de estimulación (12) de la unidad de estimulación (11)
 - un primer grupo y un segundo grupo de la pluralidad de grupos en cada caso generan secuencias de estímulos (22) repetidamente en una cuadrícula de tiempo respectiva que consiste en ciclos sucesivos,
 - las secuencias de estímulos (22) producidas por el primer grupo difieren de las secuencias de estímulos (22) producidas por el segundo grupo en el número de secuencias generadas sucesivamente según las cuales es variado el orden en el que los elementos de estimulación (12) dentro de una secuencia producen los estímulos (22) y/o se diferencia en la duración de los ciclos respectivos, y
 - los elementos de estimulación (12) del primer grupo funcionan en diferentes modos de estimulación durante un primer intervalo de tiempo y un segundo intervalo de tiempo después del primer intervalo de tiempo, en el que
 - los elementos de estimulación (12) son direccionados durante el primer intervalo de tiempo en un primer modo de estimulación de manera tal que el orden en el que los elementos de estimulación (12) generan los estímulos (22) dentro de una secuencia sea constante durante un máximo de 5 secuencias generadas sucesivamente y varíe a partir de entonces, y
 - los elementos de estimulación (12) son direccionados durante el segundo intervalo de tiempo en un segundo modo de estimulación de manera tal que los elementos de estimulación (12) mantengan el orden constante en el que los elementos de estimulación (12) generan los estímulos (22) dentro de una secuencia durante al menos 25 secuencias generadas en sucesión y varíe a partir de entonces,
 - en el que la intensidad de los estímulos (22) en el primer modo de estimulación es inferior o igual a una fuerza de estímulo predeterminada y la intensidad de los estímulos (22) en el segundo modo de estimulación es al menos 1,3 veces la intensidad de estímulo predeterminada.
9. Software de ejecución en un sistema de procesamiento de datos, siendo que dicho software
- genera señales de control para impulsar una unidad de estimulación (11) implantada en el cuerpo de un paciente, mientras la unidad de estimulación (11) comprende una pluralidad de elementos de estimulación

(12) para estimular con estímulos las neuronas de un área objetivo del cerebro y/o la médula espinal del paciente (22), direccionando las señales de control la unidad de estimulación (11) de manera tal que

- diversos grupos de elementos de estimulación (12) generen en cada caso los estímulos (22), en el que

5 - cada grupo comprende una pluralidad de elementos de estimulación (12) de la unidad de estimulación (11)

- un primer grupo y un segundo grupo de la pluralidad de grupos en cada caso generan secuencias de estímulos (22) repetidamente en una cuadrícula de tiempo respectiva que consiste en ciclos sucesivos,

10 - las secuencias de estímulos (22) producidas por el primer grupo difieren de las secuencias de estímulos (22) producidas por el segundo grupo en el número de secuencias generadas sucesivamente según las cuales es variado el orden en el que los elementos de estimulación (12) dentro de una secuencia producen los estímulos (22) y/o se diferencia en la duración de los ciclos respectivos, y

- los elementos de estimulación (12) son direccionados de manera tal que el orden en el que los elementos de estimulación (12) generan los estímulos (22) dentro de una secuencia sea constante durante un máximo de 20 secuencias generadas sucesivamente y varíe a partir de entonces.

15 **10.** Dispositivo (1; 2) de estimulación de las neuronas, que comprende

- una unidad de estimulación (11) implantable en el cuerpo de un paciente con una pluralidad de elementos de estimulación (12) para estimular con estímulos las neuronas en un área objetivo del cerebro y/o la médula espinal del paciente (22), y

20 - una unidad de control (10) que direcciona la unidad de estimulación (11) de manera tal que una pluralidad de grupos de elementos de estimulación (12) generen cada uno de los estímulos (22), en el que

- cada uno de los múltiples grupos comprende una pluralidad de elementos de estimulación (12) de la unidad de estimulación (11),

- un primer grupo de los diversos grupos genera permanentemente un tren de pulsos periódicos en el que los pulsos son repetidos a una frecuencia de al menos 100 Hz,

25 - un segundo grupo de la pluralidad de grupos genera repetidamente secuencias de estímulos (22), en el que los estímulos (22) generados por el segundo grupo están conformados de manera tal que se restablezca la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas con los estímulos (22), y

- el primer grupo genera el tren de pulsos periódicos de forma continua, al menos durante el período de tiempo en que el segundo grupo genera las secuencias de estímulos (22) de forma repetitiva.

30 **11.** Dispositivo (1; 2) de acuerdo con la reivindicación 10, en el que

- la unidad de control (10) hace funcionar los elementos de estimulación (12) del segundo grupo en diferentes modos de estimulación durante un primer intervalo de tiempo y un segundo intervalo de tiempo después del primer intervalo de tiempo, en el que

35 - la unidad de control (10) direcciona los elementos de estimulación (12) durante el primer intervalo de tiempo en un primer modo de estimulación de manera tal que el orden en que los elementos de estimulación (12) generan los estímulos (22) dentro de una secuencia sea constante durante un máximo de 5 secuencias generadas sucesivamente y varíe a partir de entonces, y

40 - la unidad de control (10) direcciona los elementos de estimulación (12) durante el segundo intervalo de tiempo en un segundo modo de estimulación de manera tal que los elementos de estimulación (12) mantengan constante el orden en que los elementos de estimulación (12) generan los estímulos (22) dentro de una secuencia durante al menos 25 secuencias generadas en sucesión y varíe a partir de entonces.

45 **12.** Dispositivo (1; 2) de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la intensidad de los estímulos (22) en el primer modo de estimulación es inferior o igual a una fuerza de estímulo predeterminada y la intensidad de los estímulos (22) en el segundo modo de estimulación es al menos 1,3 veces la intensidad de estímulo predeterminada.

50 **13.** Dispositivo (1; 2) de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 12, en el que la unidad de control (10) direcciona la unidad de estimulación (11) de manera tal que después de un período de tiempo predeterminado la generación del tren de pulsos periódicos sea finalizada por el primer grupo y posteriormente un grupo de los diversos grupos, que comprende al menos algunos de los elementos de estimulación (12) pertenecientes al primer grupo, genere repetidamente secuencias de estímulos (22), que están conformadas de manera tal que se restablezca la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas con los estímulos (22).

- 5
10
- 14.** Dispositivo (2) de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 12, que comprende una unidad de medida (13) para registrar las señales de medida (23) que representan una actividad neuronal de las neuronas estimuladas con los estímulos (22), en el que, si la unidad de control (10) determina sobre la base de las señales de medida (23) que un grado de sincronización de las neuronas estimuladas por el segundo grupo ha sido reducido al menos en un valor umbral predeterminado por la aplicación de las secuencias de estímulos (22), la unidad de control (10) finaliza la generación del tren de pulsos periódicos por el primer grupo y luego direcciona un tercer grupo de la pluralidad de grupos, que comprende al menos algunos de los elementos de estimulación (12) pertenecientes al primer grupo, de manera tal que el tercer grupo genere secuencias de estímulos (22) que están conformadas de manera tal que se restablezca la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas con los estímulos (22).
- 15
- 15.** Software de ejecución en un sistema de procesamiento de datos, siendo que el software
- genera señales de control para impulsar una unidad de estimulación (11) implantada en el cuerpo de un paciente, mientras la unidad de estimulación (11) comprende una pluralidad de elementos de estimulación (12) para estimular con estímulos las neuronas de un área objetivo del cerebro y/o la médula espinal del paciente (22), direccionando las señales de control la unidad de estimulación (11) de manera tal que
 - diversos grupos de elementos de estimulación (12) generen en cada caso los estímulos (22), en el que
 - cada grupo comprende una pluralidad de elementos de estimulación (12) de la unidad de estimulación (11),
 - un primer grupo de los diversos grupos genera permanentemente un tren de pulsos periódicos en el que los pulsos son repetidos a una frecuencia de al menos 100 Hz,
 - un segundo grupo de la pluralidad de grupos genera repetidamente secuencias de estímulos (22), en el que los estímulos (22) generados por el segundo grupo están conformados de manera tal que se restablezca la fase de la actividad neuronal de las neuronas estimuladas con los estímulos (22), y
 - el primer grupo genera el tren de pulsos periódicos de forma continua, al menos durante el período de tiempo en que el segundo grupo genera las secuencias de estímulos (22) de forma repetitiva.
- 20
- 25

Fig.1

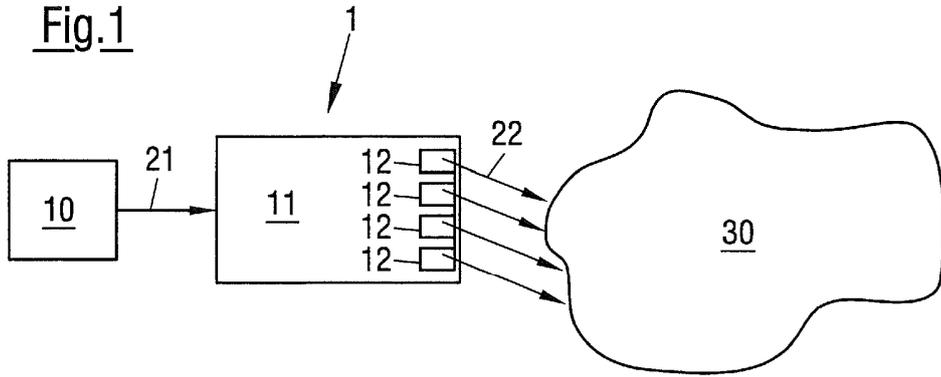


Fig.2

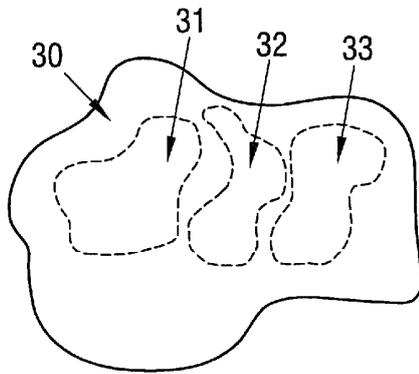


Fig.3

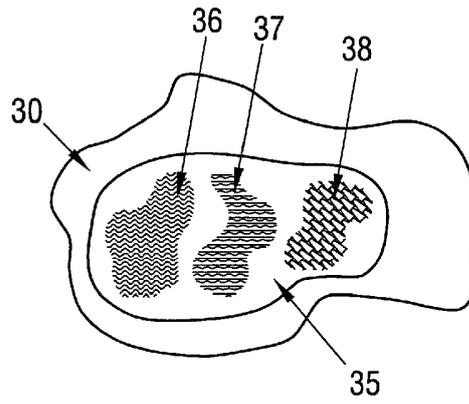


Fig.4

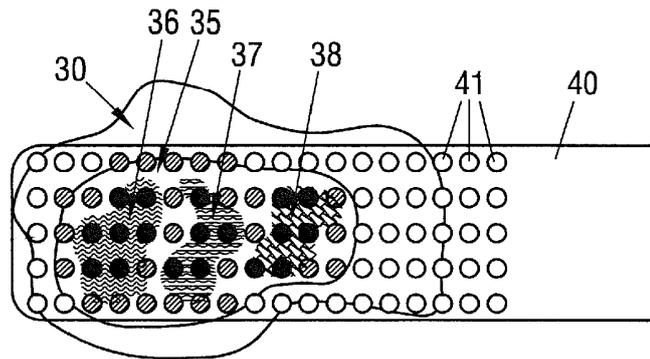


Fig.5

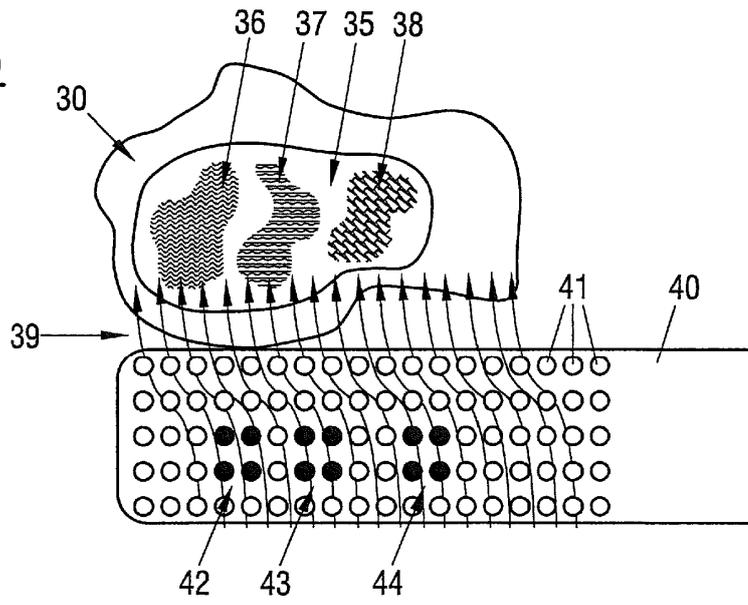


Fig.6

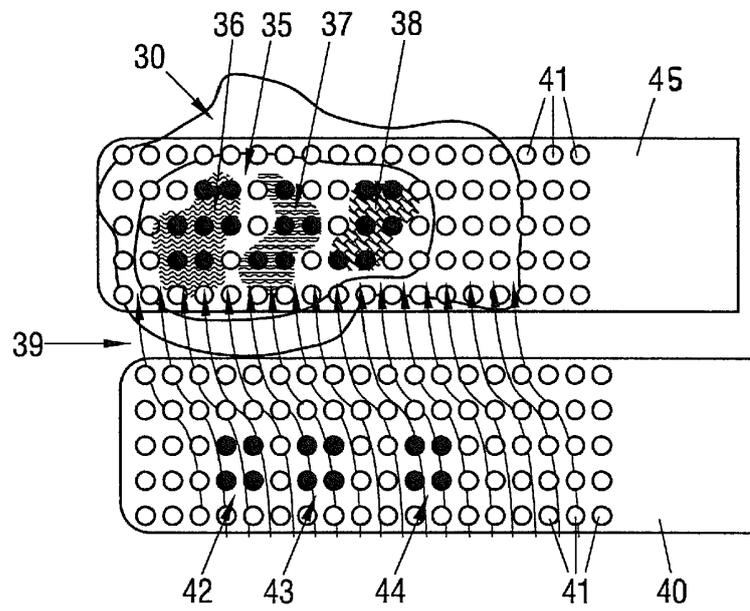


Fig.7

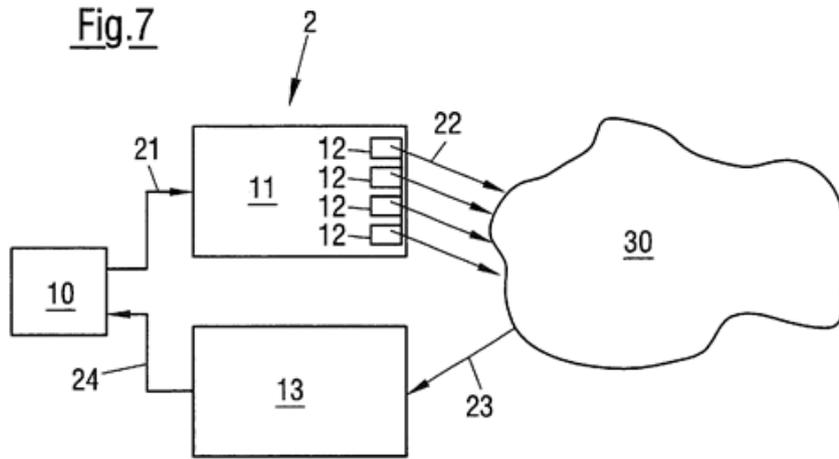


Fig.8

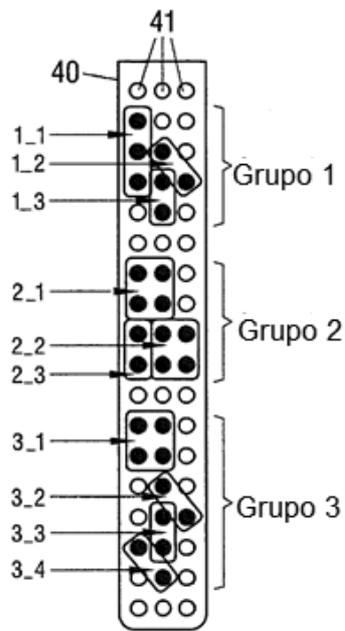


Fig.10

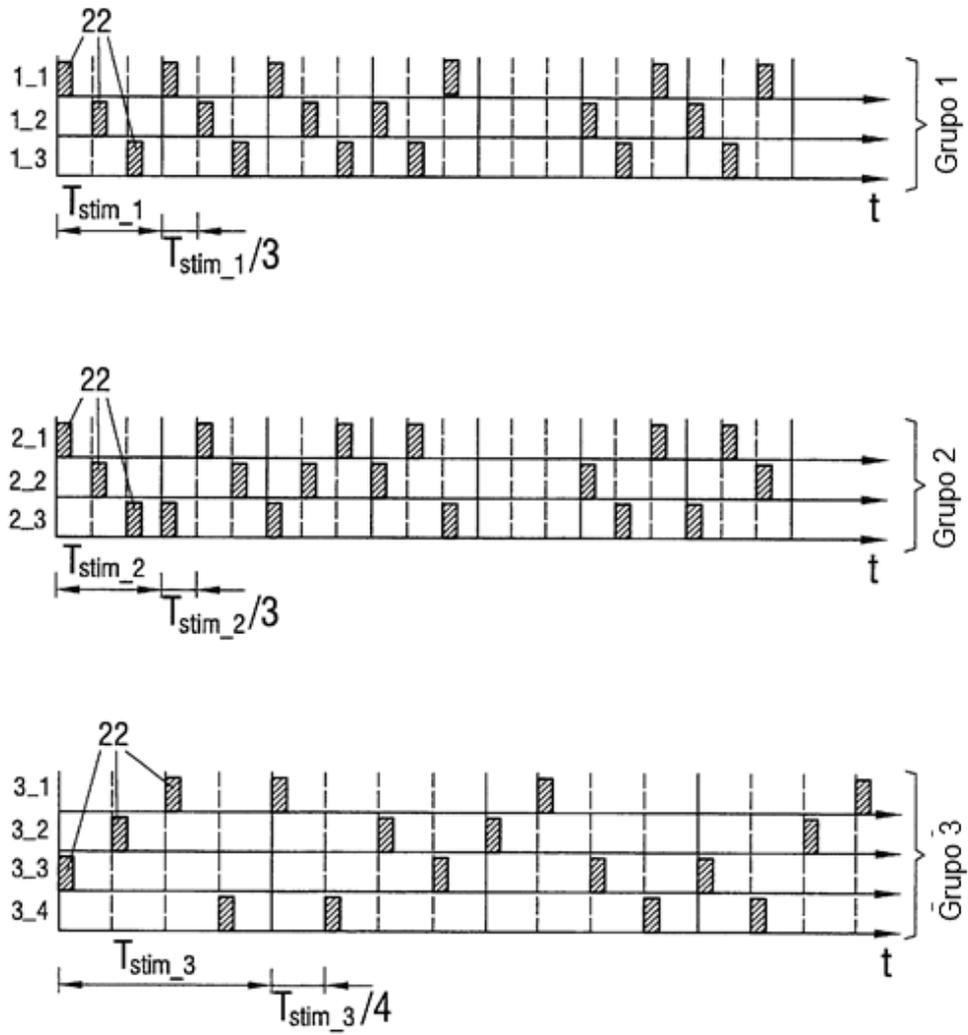


Fig.11

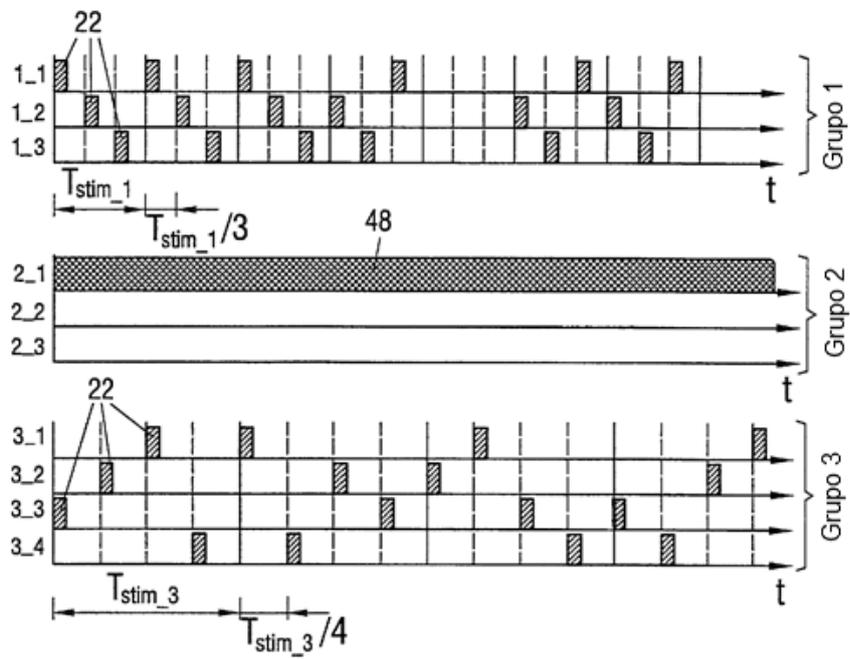


Fig.12

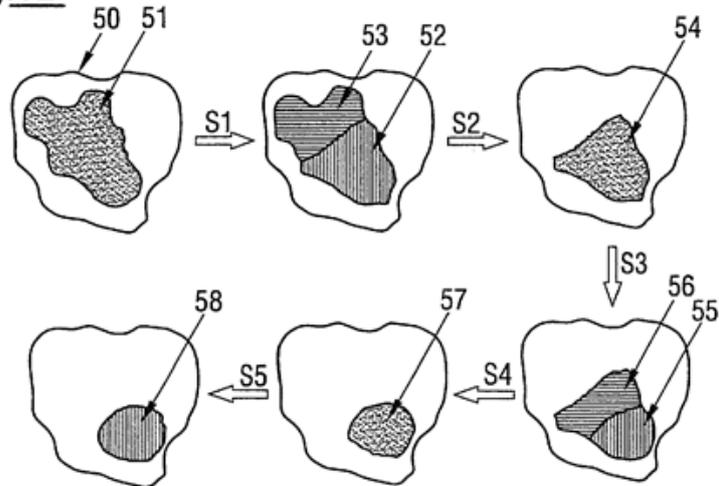


Fig.13

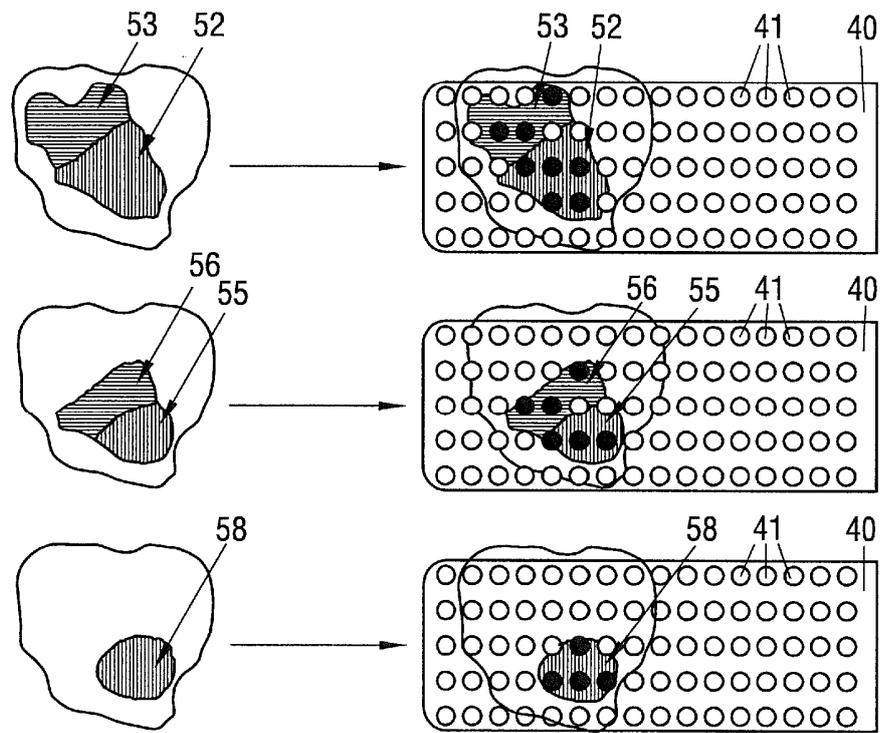


Fig.14

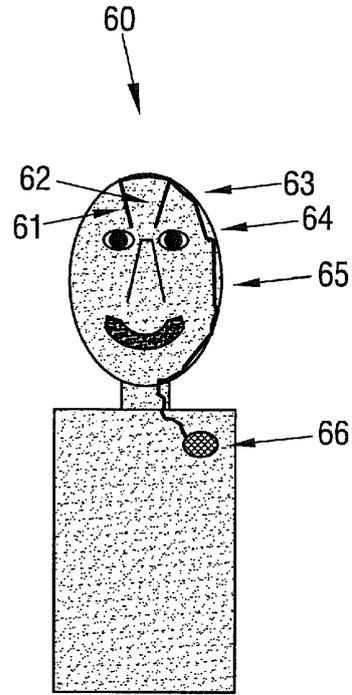


Fig.15

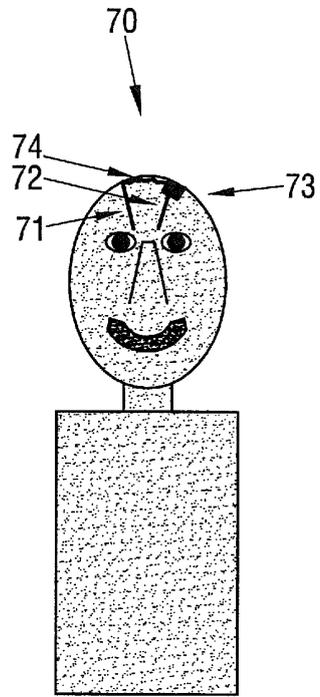


Fig.16

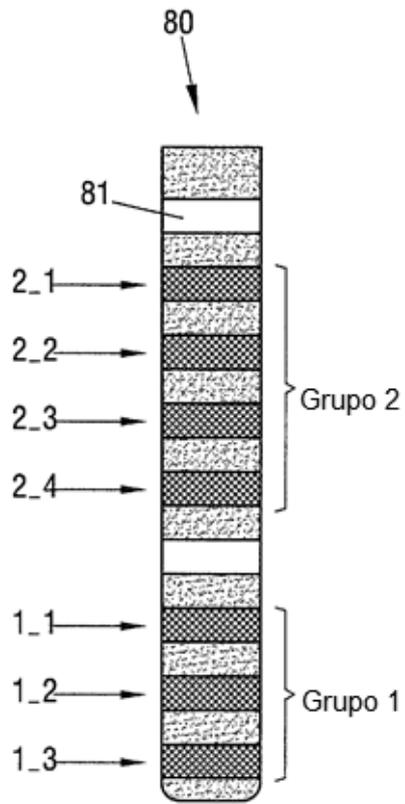


Fig.17

