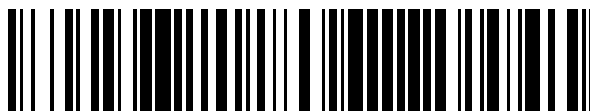


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 809 567**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2014** **PCT/US2014/063827**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2015** **WO15066679**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2014** **E 14859074 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020** **EP 3065818**

54 Título: **Dispositivo para el tratamiento de las condiciones del sistema nervioso central utilizando un estímulo sensorial**

30 Prioridad:

04.11.2013 US 201361899471 P

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

04.03.2021

73 Titular/es:

**PHOENIX NEUROSTIM THERAPEUTICS, LLC
(100.0%)
22 James Street
Providence, Rhode Island 02903, US**

72 Inventor/es:

METZGER, STEVEN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 809 567 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivo para el tratamiento de las condiciones del sistema nervioso central utilizando un estímulo sensorial

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la modulación del sistema nervioso central mediante la introducción de un estímulo o estímulos a una o más vías sensoriales y, más en particular, a la modulación de patrones oscilatorios neuronales asociados con una afección neurológica.

Se estima que el cerebro contiene más de 100 mil millones de neuronas y casi 1 billón de sinapsis de conexión. Para aprovechar las increíbles capacidades de procesamiento que genera esta población, el cerebro depende de la comunicación tanto dentro como entre un grupo grande y diverso de estructuras especializadas. Estas zonas cortico-corticales están conectadas a través del mecanismo de oscilación neuronal sincronizada - la actividad eléctrica rítmica y/o repetitiva generada de manera espontánea y en respuesta a los estímulos del tejido neuronal. Desde el punto de vista funcional, las oscilaciones neuronales son una característica destacada de la actividad cerebral. Y la sincronización de estas oscilaciones, que refleja la interacción temporal precisa de los conjuntos neuronales, es el mecanismo putativo por el cual las zonas cerebrales que sirven a funciones específicas se comunican entre sí para lograr la percepción, la cognición y la acción.

Por convención, las oscilaciones neuronales, generalmente conocidas como ondas cerebrales, se dividen en cinco bandas de frecuencia, cada una de las cuales se cree que desempeña una diversidad de actividades distintas en la función cerebral normal y, de importancia para la presente invención, también pueden ser la causa subyacente de la disfunción neurológica.

Tabla de frecuencias de ondas cerebrales

Intervalo de frecuencias	Símbolo y nombre
$f < 4$ Hz	δ (banda de frecuencia delta)
4 Hz - 8 Hz	Φ (banda de frecuencia theta)
8 Hz - 13 Hz	α (banda de frecuencia alfa)
13 Hz - 35 Hz	β (banda de frecuencia beta)
35 Hz - 200 Hz	γ (banda de frecuencia gamma)

El papel de las ondas cerebrales tales como los bloques de construcción esenciales en los procesos sensoriales y cognitivos se ha convertido en un principio central de la neurociencia moderna. Incluso las tareas sensoriales, motoras y cognitivas simples dependen de la coordinación precisa de muchas zonas del cerebro. Y puesto que ninguna neurona realiza una tarea pertinente para el comportamiento de forma independiente, la comunicación es de suma importancia. Por lo tanto, en última instancia, el rendimiento óptimo del cerebro depende de una comunicación óptima.

La dependencia del cerebro de la oscilación y la sincronización neuronales ha llevado a creer que la amplia mayoría de las afecciones neurológicas son causadas por defectos en la capacidad del cerebro para comunicarse de manera interna. Numerosos estudios clínicos han demostrado que las oscilaciones relacionadas con eventos en las ventanas de frecuencia alfa, beta, gamma, delta y theta están muy modificadas a lo largo de la corteza cerebral en cerebros patológicos, en particular, en pacientes con trastornos cognitivos tales como esquizofrenia, autismo, epilepsia y déficit de atención. Además, está surgiendo evidencia de que los patrones de sincronización y desincronización son fundamentales para el correcto funcionamiento de los conjuntos neurológicos. A modo de ejemplo, se cree que un patrón anormal de sincronización/desincronización, en partes del sistema motor, es un mecanismo fisiopatológico clave subyacente a los síntomas motores, tales como temblor y deficiencia de movimiento, en la enfermedad de Parkinson.

Por lo general, los pacientes con estas y otras condiciones similares se tratan inicialmente con fármacos. Si bien una gran proporción de estos pacientes pueden recibir ayuda de las intervenciones farmacéuticas, muchos no reciben ayuda de los medicamentos o no reciben la ayuda suficiente para proporcionar los niveles deseados de alivio. En estos casos, a menudo se recomiendan intervenciones más agresivas, tales como la estimulación cerebral profunda (DBS).

La estimulación cerebral profunda presenta muchas desventajas, siendo las más obvias los riesgos significativos asociados con la cirugía craneal abierta y el riesgo de daño a las zonas del cerebro adyacentes a la ruta de inserción de los electrodos de estimulación. Además, se ha demostrado que el estímulo eléctrico empleado por los dispositivos DBS puede dañar el tejido circundante e incluso las zonas distales del cerebro conectadas al lugar de estimulación.

Más recientemente, se han puesto a disposición varias tecnologías de neuroestimulación menos invasivas. Estas tecnologías, especialmente la estimulación magnética transcraneal y la estimulación eléctrica transcraneal, han demostrado cierta eficacia en el tratamiento del tinnitus, las migrañas, la depresión y la epilepsia. Sin embargo, los efectos terapéuticos observados de estos tratamientos por lo general no han persistido durante periodos de tiempo significativos más allá de la ventana de tratamiento. Y debido a preocupaciones de seguridad y otras razones, estas modalidades no pueden administrarse fuera de un entorno clínico, permaneciendo cuestionable el beneficio a largo plazo de estas tecnologías.

Por lo tanto, existe una necesidad de tratar las condiciones médicas del ejemplo anterior y otros trastornos neurológicos resultantes de una sincronía neuronal defectuosa sin el uso de productos farmacéuticos, dispositivos de neuroestimulación implantados o tecnologías de neuromodulación transcraneal.

El documento US 2008/177352 da a conocer un dispositivo integrado para mejorar el sistema visual de un sujeto humano que incluye un ordenador que tiene un temporizador y en comunicación de datos con una pantalla, una fuente de corriente y una carcasa que contiene la fuente de corriente, además de al menos uno de entre la pantalla y el ordenador. El ordenador y la pantalla están adaptados para presentar estímulos ópticos a una zona específica del ojo. La fuente de corriente tiene al menos un terminal para la conexión de al menos un conjunto electrodico. El temporizador mide una relación de tiempo. La fuente de corriente proporciona estimulación eléctrica al cerebro del sujeto y la pantalla proporciona estimulación óptica al ojo del sujeto en una relación de tiempo determinada por el temporizador.

El documento DE 10 2012 002436 da a conocer un aparato para estimular neuronas que tienen una actividad neuronal sincrónica y oscilatoria patológica, comprendiendo dicho aparato una unidad de estimulación no invasiva para aplicar estímulos que estimulan las neuronas de un paciente, una unidad de medida para registrar señales de prueba que representan un actividad neuronal de las neuronas estimuladas, y una unidad de control y análisis para controlar la unidad de estimulación y analizar las señales de prueba.

La unidad de estimulación aplica los primeros estímulos y, en función de las señales de prueba registradas en reacción a la aplicación de los primeros estímulos, se seleccionan los primeros estímulos que causan que se reinicie la fase de la actividad neuronal sincrónica y oscilatoria patológica de las neuronas estimuladas, después de lo cual la unidad de estimulación aplica los primeros estímulos seleccionados con un retardo de tiempo, y las señales de prueba registradas, en reacción a los estímulos aplicados con el retardo de tiempo, se utilizan para verificar si dichos estímulos aplicados con el retardo de tiempo suprimen la actividad neuronal sincrónica y oscilatoria patológica de las neuronas estimuladas.

El documento US 2007/142874 da a conocer tratamientos de estimulación para diversos trastornos médicos que comprenden variar en serie los parámetros de estimulación, especialmente con el fin de tratar múltiples síntomas de un trastorno. El desplazamiento de los valores de los parámetros se puede realizar en relación con la incidencia proporcional de los síntomas. Los parámetros pueden variar según los algoritmos diseñados en relación con los ritmos endógenos de un paciente. Especialmente cuando se utilizan señales de estimulación de baja frecuencia, los valores de los parámetros se pueden configurar para que coincidan o eviten estos patrones y ritmos de actividad interna. Estas estrategias de tratamiento mejoran la eficacia terapéutica de la estimulación y disminuyen el riesgo de interferencia con los procesos normales del cerebro, sensoriales, motores y cognitivos. Se da a conocer métodos para elegir, crear y, posteriormente, estimular con señales parciales que tienen perfiles temporales y espectrales únicos que se suman para producir los campos vectoriales deseados, y que pueden desplazarse para producir campos vectoriales itinerantes. La estimulación puede ocurrir utilizando diferentes dispositivos tales como dispositivos implantables o estimuladores magnéticos transcraneales.

El documento US 2012/310298 da a conocer dispositivos y métodos para detectar, prevenir y/o tratar trastornos neurológicos. Estos dispositivos y métodos utilizan estimulación eléctrica y comprenden un componente de electrodo anular concéntrico. Los métodos descritos implican la colocación de múltiples electrodos en el cuero cabelludo de un mamífero; supervisar los patrones eléctricos del cerebro de los mamíferos para identificar la aparición de un evento neurológico; identificar la ubicación de los patrones eléctricos del cerebro indicativos de eventos neurológicos; y aplicar estimulación eléctrica transcutánea o transcraneal a la ubicación del evento neurológico para modificar, de manera beneficiosa, los patrones eléctricos del cerebro. Los métodos descritos pueden ser útiles en la detección, prevención y/o tratamiento de una diversidad de indicaciones, tales como epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, depresión, trastorno bipolar, fobia, esquizofrenia, trastorno de personalidad múltiple, migraña o dolor de cabeza, conmoción cerebral, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno alimentario, abuso de sustancias y ansiedad. Los métodos descritos también pueden utilizarse en combinación con otras técnicas de estimulación periférica.

El documento US 2007/043401 da a conocer métodos y sistemas para el tratamiento de trastornos cerebrales utilizando neuromodulación de redes cerebrales. El tratamiento de una o más redes cerebrales asociadas con un trastorno cerebral se realiza teniendo en cuenta la dinámica de la red y los efectos de acoplamiento, tales como la estimulación indirecta de zonas que no son objetivo. Un sistema de modulación cerebral (BMS) aumenta, disminuye o modula la actividad zonal de la red de manera diferencial. La terapia puede tener como objetivo mantener las características eléctricas o químicas (relativas) dentro de un margen específico. La terapia se inicia/ajusta utilizando

datos de imágenes funcionales de la red, incluyendo el uso de modelos de redes cerebrales. Las reglas de vinculación pueden guiar el establecimiento y el posterior ajuste de la terapia relacionada con las zonas de la red cerebral. Se da a conocer técnicas para disuadir la aparición de adaptación neuronal y de modulación no intencional/indirecta que surge de la conectividad entre estructuras de red.

El documento US 8 380 316 da a conocer una combinación de electroencefalografía y dispositivos de estimulación no invasivos. Al medir una anomalía eléctrica en una zona cerebral, se utilizan varios tDCS u otras estimulaciones eléctricas para corregir la actividad neuronal. Los dispositivos de la tecnología dada a conocer pueden utilizar estímulos visuales, de equilibrio, auditivos y de otro tipo para evaluar al sujeto, analizar las estimulaciones cerebrales necesarias y administrar la estimulación al cerebro.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La invención da a conocer un dispositivo de neuromodulación cerebral definido en la reivindicación 1. Las formas de realización preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes.

Es conocido que la presencia de ciertos tipos de "ruido" puede mejorar la detección y transmisión de señales débiles en sistemas no lineales, tales como el sistema nervioso humano, a través de un mecanismo conocido como resonancia estocástica (SR). El fenómeno de SR, que es contraintuitivo puesto que por lo general se considera que el ruido interfiere con la percepción, se basa en el concepto de que la adición de ruido de bajo nivel reduce el umbral del sistema para que pequeñas señales o estímulos, que en un entorno sin ruido no sería discernible, ahora son evidentes. Los ejemplos más simples de un beneficio relacionado con SR se pueden constatar en la detección de señales sensoriales. A modo de ejemplo, SR se ha encontrado en audición, visión y tacto donde el ruido estocástico mejora la discriminación sensorial. Por lo tanto, es un aspecto de la presente invención modular el rendimiento de los sistemas sensoriales somatosensoriales, auditivos y visuales mediante la introducción de uno o más estímulos estocásticos.

Además, existe evidencia empírica reciente que sugiere que el procesamiento de información central y el rendimiento cognitivo también se facilitan mediante la adición de magnitudes óptimas de ruido aleatorio. A modo de ejemplo, se ha demostrado que la adición de ruido auditivo mejora la velocidad de los cálculos aritméticos y el recuerdo de las tareas de memoria visual en niños con TDAH. Se cree que SR tiene varios modos de acción beneficiosos diferentes en el cerebro. Estudios recientes han demostrado de manera convincente que, en los conjuntos neuronales, el ruido puede inducir nuevos regímenes, más ordenados, conducir a la formación de estructuras más regulares o aumentar el grado de coherencia y provocar la amplificación de señales débiles. Otros estudios han demostrado que SR mejora tanto la sincronización neuronal local responsable del procesamiento inicial del estímulo e indexada por los cambios locales en el poder espectral en varias bandas de frecuencia, como también mejora el bloqueo de la fase estocástica entre zonas cerebrales distantes que cooperan en una red para gestionar el procesamiento de los efectos de estímulos externos. Estos resultados implican que la sincronización neuronal mediada por SR es un mecanismo general del funcionamiento del cerebro. Dicho de otro modo, el ruido puede desempeñar un papel multifacético para mejorar el rendimiento del sistema nervioso. Por lo tanto, en un aspecto, se proporciona un método para impulsar la oscilación neuronal beneficiosa mediante la adición de cantidades óptimas de ruido externo al sistema nervioso central y, por lo tanto, mejorar el rendimiento cognitivo.

La SR se suele cuantificar trazando su efecto sobre la transferencia de información como una función de la intensidad del ruido. Esta relación sigue una función de curva en U invertida, donde el rendimiento alcanza un nivel de ruido moderado. Es decir, existe un nivel óptimo de ruido que es beneficioso al máximo para el rendimiento; mientras que una cantidad inferior a la óptima tiene un efecto disminuido y una cantidad superior a la óptima atenúa el rendimiento. Por lo tanto, a través del mecanismo de SR, es posible impulsar la sincronía neuronal mediante la adición de cantidades beneficiosas de ruido y mediante la adición de cantidades excesivas de ruido, inhibir o destruir la sincronía neuronal. Por lo tanto, en otro aspecto, se proporciona un método para introducir magnitudes de ruido externo mayores que óptimas al sistema nervioso central con el propósito de desincronizar la oscilación neuronal patológica y, por lo tanto, mejorar el rendimiento cognitivo.

Las proyecciones de la corteza auditiva, visual y somatosensorial alcanzan todo el cerebro, lo que refleja su importancia para el desarrollo de las funciones cognitivas y motoras. Es bien conocido que los estímulos sensoriales tienen un profundo efecto sobre la excitación de diversas zonas dentro del cerebro. El apoyo a la capacidad de las vías sensoriales para afectar la función cognitiva, y más concretamente la función de ondas cerebrales, se puede encontrar en numerosos estudios de neuroimagen. Además, también se ha demostrado que las vías auditivas, visuales y somatosensoriales estimulan, de manera preferente, diferentes zonas corticales y dan lugar a oscilaciones neuronales sincronizadas entre las cortezas estimuladas y otras estructuras dentro del cerebro. Por lo tanto, otro aspecto de la invención actual es utilizar el efecto diferencial que tiene la vía sensorial a través de la cual se presenta un estímulo sobre la respuesta evocada al estímulo dentro del cerebro para modular la oscilación neuronal dentro del sistema nervioso central con el fin de mejorar la función cognitiva.

Además de estar altamente integrado con las estructuras cerebrales, existe evidencia clínica de que las vías somatosensoriales, auditivas y visuales también están estrechamente integradas entre sí y que un estímulo presentado en un sentido puede influir en el rendimiento o en el funcionamiento de los demás. A modo de ejemplo, tal

como lo demostró Faubert en la patente de Estados Unidos 8.369.995, determinados estímulos auditivos pueden aumentar la sensibilidad táctil con la punta de los dedos. Y en un artículo titulado "Las respuestas theta frontales oscilatorias aumentan con la estimulación bisensorial" (Clinical Neurophysiology 111, (2000) 884-893) Sakowitz et al encontraron que la amplitud de las respuestas theta mostraba un aumento considerable dependiente de la presentación simultánea del estímulo, mientras que la amplitud de las respuestas alfa parecía estar moderadamente mejoradas o incluso deprimidas. Además, los resultados del estudio demostraron que dependiendo de si la presentación del estímulo era auditiva, visual o bimodal, era posible variar la ubicación y la intensidad del patrón evocado de las ondas cerebrales alfa y theta. Por lo tanto, dependiendo de la elección de la vía sensorial y de si la presentación del estímulo es unimodal o bimodal, es posible modular la respuesta del cerebro a un estímulo específico. Otro aspecto de la invención actual es utilizar el efecto diferencial de si una presentación de estímulo es unimodal o multimodal, tiene sobre la respuesta evocada al estímulo dentro del cerebro para modular la oscilación neuronal dentro del sistema nervioso central con el propósito de mejorar la función cognitiva.

Las vías sensoriales también pueden suministrar estímulos específicos de frecuencia a estructuras cerebrales específicas. Es decir que un estímulo de 40 Hz presentado a través de las vías sensoriales auditivas o visuales impulsará, de manera preferente, la creación de ondas cerebrales con frecuencias centradas alrededor de 40 Hz. Por lo tanto, al elegir una frecuencia de estímulo que corresponda a la banda de frecuencia de ondas cerebrales de interés (es decir, alfa, beta, theta, delta y gamma) es posible estimular o inhibir diferencialmente la sincronía neuronal en esa banda de frecuencia. Además, se conoce que las zonas corticales del cerebro utilizan, de manera preferente, bandas de frecuencia específicas para realizar tareas específicas. A modo de ejemplo, las ondas cerebrales en la banda gamma representan la mayor parte de la actividad neuronal en la red cortical-hipocámpal y se cree que son, en gran parte, responsables de una mayor función cognitiva y memoria episódica. Por lo tanto, es un aspecto adicional de esta invención utilizar estímulos que tienen un ancho de banda limitado para modular, de manera preferente, la oscilación neuronal dentro de las redes de señalización neuronal que conectan zonas específicas del sistema nervioso central con el fin de mejorar la función cognitiva.

Los datos de neuroimagen han demostrado que a menudo existen múltiples estructuras cerebrales y/o redes cerebrales subyacentes a muchos trastornos neurológicos. Por lo tanto, las intervenciones terapéuticas diseñadas para lograr un cambio deseado en una zona objetivo del cerebro pueden dar lugar a cambios en otras zonas y estos otros cambios pueden ser responsables de la reducción de la eficacia del tratamiento y de los efectos secundarios no deseados. Por lo tanto, es un aspecto de la invención reconocer, abordar y utilizar las interacciones que existen entre las diferentes zonas del cerebro de una red cerebral y las vías de señalización neuronal que las conectan para proporcionar un tratamiento mejorado para los trastornos neurológicos.

Es un objeto de la invención proporcionar métodos y sistemas, a modo de ejemplo, para la neuromodulación, el control y la neuromodulación sensible que permiten observar, evaluar y utilizar información sobre la actividad de una o más zonas de una red cerebral para proporcionar tratamiento.

Es otro objeto de los métodos y sistemas, a modo de ejemplo, de la invención proporcionar un dispositivo de neuromodulación cerebral a una o más vías sensoriales basadas en la conectividad funcional o anatómica de una o más zonas de una red cerebral.

Es otro objeto de la invención proporcionar un método de tratamiento, a modo de ejemplo, en donde las zonas del cerebro objetivo se seleccionan en función de las características de las redes cerebrales en donde participan.

Es otro objeto de la invención proporcionar un método, a modo de ejemplo, de neuromodulación de varias zonas del cerebro utilizando un protocolo de neuromodulación que incorpora el hecho de que estos se modulan entre sí, por ejemplo, compensando las conexiones entre las estructuras cerebrales. Asimismo, otro objeto de la invención es proporcionar un método de neuromodulación de múltiples zonas de una red cerebral para que las activaciones relativas u otras características se controlen de la manera deseada.

Es otro objeto de la invención proporcionar un método, a modo de ejemplo, de neuromodulación de múltiples zonas de una red cerebral modulando dos o más zonas objetivo del cerebro incluidas en una red cerebral subyacente al trastorno, en donde se modifica la estimulación en un objetivo cerebral, al menos en parte, basado en la estimulación en otro de los objetivos.

Es otro objeto de la invención proporcionar un método, a modo de ejemplo, de neuromodulación de una o más zonas de una red cerebral subyacente al trastorno, en donde la actividad de al menos una zona cerebral se modula en relación con la actividad detectada durante al menos una segunda zona cerebral.

Es otro objeto de la invención proporcionar un método, a modo de ejemplo, de neuromodulación que incluye tratar diferentes características de un trastorno ajustando la estimulación en diferentes zonas de una red.

Es otro objeto de la descripción proporcionar un método, a modo de ejemplo, de neuromodulación que utilice algoritmos para vincular el protocolo de neuromodulación de una zona estimulada a los utilizados en una zona modulada diferente.

Es otro objeto de la invención proporcionar un método, a modo de ejemplo, de neuromodulación que comprende alternar entre dos o más zonas cerebrales objetivo de una red para disuadir la aparición de adaptación y compensación neuronal como puede ocurrir, por ejemplo, a través de mecanismos homeostáticos endógenos.

Se describirán estos y otros objetos y proporcionarán sistemas y métodos de neuromodulación que mejorarán, en gran medida, el tratamiento de diversos trastornos neurológicos.

Los sistemas y métodos se describirán a continuación con mayor detalle, con referencia a formas de realización ilustrativas detalladas. Será evidente que los sistemas y métodos, a modo de ejemplo, de la invención pueden incorporarse y modificarse de diversas maneras sin desviarse por ello del alcance de la descripción.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es un diagrama de flujo que ilustra un método, a modo de ejemplo.

La Figura 2 es un diagrama de flujo que ilustra un método, a modo de ejemplo, alternativo en donde existen dos o más zonas cerebrales específicas para el tratamiento.

La Figura 3 es una representación gráfica del efecto de resonancia estocástica. La Figura 3 (A) ilustra una función sigmoidea de entrada-respuesta. Se agrega una señal fija, s , a diferentes niveles de ruido, n . La respuesta diferencial, d , a s varía como en una función del tamaño de n : cuando n es bajo (n_1) o alto (n_3), d es menor que cuando n está en un nivel intermedio (n_2). La función que se aquí se muestra se basa en una función gamma acumulativa. La Figura 3 (B) ilustra la función sigmoidal del efecto de resonancia estocástica. La primera derivada de la función en el panel A que corresponde al gradiente de esa función, muestra cómo, d , la sensibilidad de la respuesta a s , cambia a través de todos los valores de n .

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La siguiente exposición proporciona definiciones para los términos utilizados en esta solicitud. Sin embargo, estos términos pueden ampliarse y/o modificarse según las diversas formas de realización alternativas específicas que se describirán a continuación

Tal como se utiliza en el presente documento, "sistema de modulación cerebral" (BMS) se refiere a un sistema que proporciona neuromodulación de redes cerebrales. El sistema BMS puede realizarse utilizando un "dispositivo de neuromodulación cerebral" (BND), por ejemplo, un aparato tal como un estimulador de audio, un estimulador visual, un estimulador mecánico o un estimulador combinado de audio y visual. El dispositivo BND puede ser un dispositivo genérico disponible comercialmente que se puede adaptar para lograr aproximadamente la neuromodulación prevista de una red cerebral tal como se describe en el presente documento. Un sistema BMS también puede utilizar un dispositivo BND que es un estimulador eléctrico transcraneal para proporcionar estimulación eléctrica. Asimismo, un sistema BMS puede realizarse completamente dentro de un dispositivo BND, pero también puede existir de manera distribuida. A modo de ejemplo, el dispositivo BND puede comunicarse con un programador de pacientes externo que puede utilizarse para programar el dispositivo BND y que comprende una parte del sistema BMS. El sistema BMS y sus métodos pueden incluir la utilización de datos detectados que son detectados por instrumentación externa tal como un dispositivo EEG, MEG o fMRI. Los dispositivos BNDs pueden ser parcial o completamente externos, y pueden ser dispositivos que se fijan a estructuras anatómicas.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "red cerebral", "vía cerebral" o "circuito cerebral" se refieren a dos o más zonas cerebrales para las cuales se ha demostrado que al menos la primera zona cerebral modula al menos una segunda zona cerebral. Una red cerebral que se identifica para el tratamiento normalmente contendría al menos una zona cerebral que se haya asociado con un síntoma para el que se busca la terapia. Un síntoma puede ser, por ejemplo, un proceso o estado indeseable conductual, emocional, cognitivo, cerebral o sensorial. Una red cerebral también puede estar compuesta por varias divisiones (es decir, núcleos o un grupo especializado de células), dentro de una estructura cerebral particular, tal como el tálamo, ya que las divisiones dentro de una estructura pueden modular la actividad en otras divisiones de esa estructura, ya sea directamente o por una vía multi-sináptica. Una red puede considerarse patológica cuando está asociada con un trastorno cerebral. La patología puede reflejarse, por ejemplo, mediante datos detectados que se evalúan en relación con un umbral, o en relación con la actividad normal, prevista o deseada, según lo definido por los criterios de tratamiento.

Tal como se utiliza en el presente documento, "trastorno cerebral" se refiere al menos a una característica o síntoma de un trastorno psiquiátrico, anímico, neurológico, de movimiento, epiléptico, conductual, adicción, atencional, psicológico u otro trastorno del sistema nervioso central. El trastorno cerebral también puede ser un trastorno de los procesos de pensamiento, un trastorno de la memoria, un "trastorno mental", un trastorno relacionado con la edad, un trastorno cognitivo u otro trastorno de origen neuronal. Los trastornos cerebrales también pueden incluir trastornos del dolor, migraña, dolor de cabeza, derrame cerebral y otros tipos de lesiones cerebrales traumáticas. Los trastornos psiquiátricos pueden incluir, por ejemplo, formas de psicosis, trastornos de ansiedad, esquizofrenia y trastorno

obsesivo compulsivo. En lugar de definirse por un comportamiento particular o por criterios de DSM, un trastorno cerebral puede definirse como una anomalía, como puede evidenciarse en el análisis de datos de neuroimagen, como un perfil anormal de MEG, EEG o QEEG. Esta actividad anormal puede estar asociada con estructuras de una red pertinente utilizando métodos de análisis de fuente.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "neuroimagen" puede referirse a neuroimagen funcional o estructural. El término "detección" incluye realizar la detección mediante neuroimagen.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "neuroimagen funcional" se refiere a cualquier método que proporciona información sobre una cantidad, o cambios en la cantidad, de una característica del cerebro que incluye flujo sanguíneo, nivel de neurotransmisores, metabolismo, actividad electrofisiológica, e incluye información obtenida de sensores implantados de forma aguda/crónica o de fuentes externas. La neuroimagen funcional incluye electrodos implantados u otros sensores que proporcionan estimaciones de neurofisiología/neuroquímica/metabolismo u otras medidas relacionadas con la función de las zonas cerebrales. Además, la neuroimagen funcional puede incluir técnicas tales como electroencefalografía (EEG) obtenida del cuero cabelludo o electrodos implantados, magnetoencefalografía (MEG), potencial evocado (EP), imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) y otras técnicas de formación de imágenes de resonancia magnética tales como la espectroscopía de resonancia magnética (MRS). La neuroimagen funcional incluye el análisis de datos de neuroimagen de conformidad con técnicas convencionales conocidas por los expertos en esta técnica. Además, la neuroimagen (y la recogida de auto-normas) puede ocurrir antes, durante y/o después del tratamiento, y puede ocurrir cuando un paciente está en reposo, comprometido en una tarea cognitiva, emocional y/u otra, y puede ocurrir mientras los pacientes están expuestos a medicamentos y/o mientras están libre de drogas. La neuroimagen puede ocurrir utilizando una o más tareas para evaluar diferentes síntomas relacionados con el trastorno, por ejemplo, una tarea puede referirse a la medición de la tristeza o de la ansiedad, mientras que otra puede evaluar la desesperanza.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "protocolo de tratamiento" se refiere al protocolo utilizado por el programa de tratamiento para proporcionar el tratamiento correspondiente. El protocolo de tratamiento tiene parámetros que definen las ubicaciones para las operaciones de detección y estimulación, y puede contener valores de parámetros para el protocolo de detección, el protocolo de estimulación/modulación y el protocolo de evaluación. El protocolo de tratamiento define los criterios de tratamiento, los valores de referencia y cualquier otro valor de parámetro que se utilice para proporcionar un tratamiento de neuromodulación específico. Un protocolo de tratamiento puede diseñarse para hacer que el programa de tratamiento module directamente las zonas de la red cerebral, o las zonas a modular pueden modularse indirectamente mediante la estimulación de objetivos neuronales en una zona diferente.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "protocolo/parámetros de detección" definen cómo se logra la detección y pueden incluir la colocación de sensores, la medición de datos detectados, incluyendo cuándo, si y qué datos se detectan, y cómo se procesan los datos detectados. El protocolo de detección determina los parámetros de detección, por ejemplo, velocidad de detección, tipo y ubicación. Los protocolos de detección, incluyendo el procesamiento de datos detectados, pueden guiarse por los datos de interacción de la red. Las operaciones de detección son proporcionadas por el subsistema de detección.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "protocolo/parámetros de modulación" y "protocolo/parámetros de estimulación" definen cómo se realiza la estimulación y pueden incluir la colocación de estimuladores, protocolos de estimulación/modulación que incluyen cuándo, si, durante cuánto tiempo se presenta la estimulación y qué señales de estimulación se utilizan para estimular una o más zonas del cerebro. Los "parámetros" se refieren a la configuración utilizada al lograr el protocolo. El protocolo de estimulación determina los parámetros de estimulación, por ejemplo, banda de frecuencia de estimulación, intensidad, ubicación y duración. El protocolo de estimulación puede estar completamente predefinido o también puede incluir proporcionar una modulación basada en la evaluación de datos detectados, utilizando datos como una señal de control. Las operaciones de estimulación son proporcionadas por el subsistema de estimulación.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "protocolo/parámetros de evaluación" definen cómo se evalúan los datos detectados. A modo de ejemplo, el protocolo de evaluación define si los datos se comparan con los valores de referencia, como las normas propias, las normas de población o los valores umbral seleccionados. La evaluación de los datos detectados puede ser no estadística, e implica simplemente la utilización de los datos para crear una señal de estimulación utilizando leyes de control o filtros. El protocolo de evaluación selecciona el criterio de tratamiento de conformidad con el protocolo de tratamiento, determina cómo se comparan los datos detectados con los valores de referencia utilizando el criterio de tratamiento. El subsistema de control normalmente proporciona las operaciones de evaluación. Además, tal como se utiliza en el presente documento, los términos "evaluar los datos detectados", "evaluar el tratamiento", "análisis de datos", "protocolo de análisis", pueden referirse a los métodos y protocolos utilizados para analizar los datos detectados. El análisis de datos puede incluir la etapa de "procesamiento de datos detectados" que puede referirse al procesamiento de la señal de los datos detectados y al procesamiento de los datos detectados que los convierte en unidades significativas. La expresión "utilizando datos detectados" puede implicar un procesamiento simple de los datos. Un ejemplo de utilización de datos detectados es alimentarlos a través de un circuito para crear una señal de estimulación, tal como puede ocurrir utilizando las leyes de control. La evaluación

de los datos detectados puede comprender varios tipos diferentes de procesamiento que incluyen, evaluar los datos detectados utilizando un criterio que se cumple o falla, realizar una evaluación estadística relativa a los valores de referencia almacenados en la base de datos, utilizando mediciones de los datos detectados en una ecuación, modelo, análisis de correlación o algoritmo, que proporciona datos de resultados.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "protocolo/parámetros de control" se refieren a la subrutina del protocolo de tratamiento que determina qué hacer si se cumple o no el criterio de tratamiento. Tal como se utiliza en el presente documento, los "valores de referencia" se refieren a valores tales como auto-normas o normas de población, valores determinados por una ecuación, valores fijos, valores porcentuales o valores de relación.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "modular" y "estimular" (y, por lo tanto, "neuromodulación" y "neuroestimulación") se refieren a causar un cambio en la actividad cerebral, la química o el metabolismo. El cambio puede referirse a un aumento, disminución o incluso un cambio en un patrón de actividad neuronal.

La neuroestimulación puede ser estimulación excitadora o inhibitoria, y puede ser al menos auditiva, visual, mecánica, eléctrica o una combinación de dos o más de las mismas. Cuando se estimulan dos o más zonas, un tipo de estimulación puede ser excitadora mientras que la otra es inhibitoria.

Aunque los ejemplos de la técnica anterior proporcionan una serie de ventajas útiles para el tratamiento de diversos trastornos, ninguno proporciona dicha terapia utilizando neuroestimulación específicamente diseñada para las redes cerebrales de tratamiento. En el tratamiento del temblor, la terapia puede proporcionarse interrumpiendo la actividad, como la hiperincronía, en zonas de la corteza motora. En el tratamiento de las convulsiones, la terapia se puede proporcionar para interrumpir la aparición de actividad epileptiforme, y la estimulación puede ocurrir en una zona donde se detectó esta mayor sincronía. Si bien el tratamiento de estos trastornos también puede beneficiarse de la estimulación de la red, obviamente puede producirse un alivio suficiente cuando la estimulación se diseña con respecto a la estimulación de un lugar específico, independientemente del estado de la red en donde forma parte. Por el contrario, los trastornos psiquiátricos y otros trastornos de la conciencia de orden superior ciertamente implican redes cerebrales distribuidas, y la activación relativa, así como la comunicación entre diferentes nodos de la red, subyacen a varios aspectos del trastorno, y deben tenerse en cuenta para proporcionar un mejor resultado del tratamiento.

La existencia de redes cerebrales y métodos para identificar las zonas cerebrales implicadas en estas redes es bien conocida. La evidencia indica que la activación de una zona es funcionalmente significativa en relación con el estado del resto de la red dentro de la cual tiene lugar esa activación. El estado de la red es probablemente tan importante como la activación en sí misma con respecto al papel funcional de esa red. Dicho de otro modo, la relevancia funcional de una zona cerebral depende del estado de otras zonas conectadas, es decir, el contexto dentro del cual opera la zona. Tal como señala McIntosh (2004) "Una zona puede participar en varios comportamientos a través de variaciones en sus interacciones con otras zonas". "Contextos y catalizadores: una resolución de la localización e integración de la función en el cerebro". *Neuroinformática* 2004; 2 (2): 175-82. Los estudios han explorado la relación de las redes neuronales con diferentes trastornos cerebrales, incluidos los trastornos de la conciencia o con el envejecimiento, y han demostrado patología en las redes primarias de diferentes trastornos, así como la existencia de redes compensatorias putativas. Sin embargo, mientras que las redes subyacen el funcionamiento normal y patológico, así como las redes relacionadas con diferentes características de diversos trastornos cerebrales, han sido bien documentadas, estas no se han incorporado a las técnicas utilizadas para crear o ajustar los métodos de tratamiento en el campo emergente de la neuromodulación. La técnica anterior, y la práctica actual, abordan la estimulación de una o más zonas como si fueran estructuras aisladas y el principio operativo es simplemente una suma: si la estimulación de una zona es útil, dos podrían incluso serlo más. Esta estrategia no logra utilizar la creciente comprensión proporcionada por los estudios de sincronización neuronal y redes cerebrales, que constituye la base de la invención actual.

La evaluación y el tratamiento de redes utilizando neuroestimulación es más prometedor que el tratamiento de objetivos cerebrales individuales. Incluso cuando los procedimientos de neuroimagen indican niveles de actividad normales en zonas de una red cerebral, la comunicación entre dos o más nodos de una red puede ser anormal. En consecuencia, la estimulación terapéutica puede tratar no solamente de aumentar, disminuir, normalizar, reforzar positiva/negativamente o de cualquier otro modo, modular la actividad relativa de diferentes zonas de una ruta o red, sino que también puede diseñarse para alterar las interacciones que normalmente existen entre estas zonas. Las interacciones de red pueden implicar la modulación de una zona por otra, lo que puede ser positivo, negativo o ambas cosas a la vez, debido a diferentes tramos de fibra o "rutas" que unen las zonas de la red cerebral, y también pueden incluir interacciones recíprocas. Las modulaciones de una zona por otra pueden ocurrir directamente o pueden estar mediadas por al menos otra estructura interviniente que también puede recibir entradas desde otras zonas de la red. En una forma de realización, se utiliza información sobre interacciones de red, y/o conexiones neuroanatómicas, entre diferentes zonas de la red con el fin de identificar estructuras objetivo, establecer los protocolos de neuromodulación iniciales y guiar el ajuste de los protocolos de neuromodulación durante el tratamiento. Además, utilizando los conceptos de entropía de transferencia, la covarianza entre el estímulo A y el estímulo B puede descomponerse cuantitativamente en los efectos del estímulo A sobre el estímulo B, el efecto del estímulo B sobre el estímulo A y la "información mutua" que refleja la acción común de algún estímulo C sobre el estímulo A y el estímulo B mediante el uso de algoritmos que ajustan la estimulación en una zona a la proporcionada en otra, basándose, por ejemplo, en

modelos de redes, la red cerebral puede tratarse en lugar de solamente tratar zonas aisladas sin ajustar la estimulación en relación con la red o la influencia que la estimulación en un lugar puede tener en otro lugar.

A diferencia de la invención actual, las interacciones o conectividad entre dos o más zonas de la red, y los efectos que la estimulación de una zona objetivo pueda tener en otro objetivo, o en zonas no objetivo de una red, tampoco son abordadas en la técnica anterior. La incorporación de estas dinámicas de red es una característica principal de la presente invención. Estas omisiones en la técnica anterior se abordan mediante características nuevas de los sistemas descritos en el presente documento, que ofrecen ventajas significativas sobre esta técnica.

La Figura 1 ilustra un método, a modo de ejemplo, para la neuromodulación de redes cerebrales en el tratamiento de trastornos cerebrales. En primer lugar, se identifica 100 a un paciente con un trastorno cerebral y también como apropiado para el tratamiento. Una o más redes cerebrales candidatas que están relacionadas con los síntomas no deseados del trastorno se identifican posteriormente 102 a partir de datos de neuroimagen. El dispositivo BND se proporciona al paciente para que al menos una red cerebral pueda ser estimulada. La modulación de la red cerebral 106 se produce entonces en el tratamiento del trastorno cerebral. A modo de ejemplo, la estimulación puede ocurrir en dos zonas para compensar las interacciones entre esas zonas, y esto puede ocurrir utilizando reglas de estimulación vinculadas tal como se describirá a continuación. En la siguiente etapa, se evalúan los efectos del tratamiento proporcionados por la modulación de la red cerebral 108, y luego se repite cualquiera de las modulaciones 106 sin ajustar los parámetros o los parámetros de modulación se ajustan 110, y luego se produce de nuevo la modulación 106. Cuando se obtienen datos de neuroimagen y se evalúa el tratamiento 108, los datos se pueden comparar con los datos de referencia utilizando criterios de tratamiento. Esta comparación puede dar como resultado un resultado positivo en donde los parámetros de modulación se ajustan 110 o un resultado negativo en donde los parámetros de modulación no se ajustan, y luego la estimulación se repite 106. De manera alternativa, la evaluación del tratamiento no es necesaria sobre una base periódica y el tratamiento de neuromodulación consiste simplemente en las etapas 100 a 106, en donde la modulación de al menos dos zonas de una red cerebral ocurre utilizando un protocolo de estimulación.

Con respecto a la identificación del paciente 100, la identificación apropiada del paciente puede basarse en una serie de criterios seleccionados por los expertos médicos que proporcionan el tratamiento. A modo de ejemplo, los pacientes que han sido refractarios a varios medicamentos durante un período sostenido son, evidentemente, los principales candidatos, al igual que los pacientes que sufren trastornos para los que los medicamentos no son útiles (por ejemplo, lesión cerebral traumática). Los pacientes pueden seleccionarse en función de su historial clínico, las pruebas psicológicas o neuropsicológicas, los datos de neuroimagen recopilados de sensores externos, tales como los resultados de las pruebas de neuroimagen estructural y/o funcional. Los pacientes que demuestran ciertos perfiles de resultados de la prueba se pueden comparar con los perfiles de pacientes anteriores que respondieron bien o no al tratamiento de neuromodulación. En un último caso, el paciente candidato no puede ser seleccionado como apropiado para la terapia.

Con respecto a la identificación de las redes cerebrales 102 que serán moduladas durante el tratamiento, en una forma de realización, las zonas detectadas, las zonas objetivo y los parámetros de neuromodulación para el tratamiento pueden elegirse basándose en el conocimiento obtenido del paciente o a partir de los datos de la población. Los datos pueden incluir modelos de las redes cerebrales putativas responsables de un trastorno cerebral particular y se pueden identificar los objetivos apropiados de la red antes del tratamiento. Una comparación de un modelo de redes cerebrales del paciente con modelos de redes de pacientes anteriores, para los cuales el tratamiento fue satisfactorio, puede servir de ayuda para diseñar la terapia, incluyendo la selección de los lugares de tratamiento para detección y estimulación de conformidad con la similitud del perfil de un paciente con los perfiles de pacientes anteriores. A modo de ejemplo, en un método de tratamiento con NBN, un paciente puede clasificarse en uno de varios subgrupos existentes utilizando análisis discriminante o de agrupamiento de medidas de la red, o medidas transformadas (p. ej., transformadas en z, puntuaciones de factores, coeficientes del modelo). En general, este método incluye las etapas para obtener resultados de la prueba, tales como datos de neuroimagen para un paciente, haciendo una comparación de los resultados de la prueba del paciente actual con los resultados de la prueba anterior de pacientes que fueron tratados de manera satisfactoria utilizando un protocolo de tratamiento de neuromodulación particular, clasificando al actual paciente en función de esta comparación, seleccionando un paradigma de tratamiento basado en esta clasificación. Además, los uno o más objetivos de una red cerebral, que se eligen para el tratamiento, pueden incluir estructuras que han demostrado tener interacción funcional o estructural, por ejemplo, debido a vías aferentes o eferentes que conectan las dos o más estructuras, ya sea directamente o a través de al menos una estructura intermedia, y que están relacionadas con la condición patológica. Además, las zonas detectadas/objetivo y los protocolos de neuromodulación pueden elegirse en base a la imagen del cerebro de un sujeto, utilizando algunos de los ejemplos relacionados con la identificación de redes cerebrales que se proporcionan en la sección titulada identificación de redes cerebrales.

En las etapas 100 a 108 inclusive, los datos de imágenes funcionales pueden utilizarse para identificar y evaluar las redes cerebrales de un paciente antes y durante el tratamiento. Aunque el dispositivo BND puede detectar datos y evaluar estos datos para guiar el tratamiento, las etapas del método, a modo de ejemplo, de la Figura 1 pueden ocurrir de manera no automática bajo la dirección de un médico. Durante cualquiera de las etapas del método, a modo de ejemplo, se pueden obtener datos de neuroimagen para un sujeto durante una o más condiciones, incluyendo las

condiciones de referencia (por ejemplo, durante el descanso con los ojos abiertos, durante el descanso con los ojos cerrados), o durante la activación mientras está ocupado en al menos una tarea emocional, una tarea sensorial, una tarea de memoria, una tarea estresante, una tarea cognitiva, una tarea de detección de objetivos u otro tipo de tarea que pueda activar la red cerebral subyacente a una característica del trastorno cerebral, o al comparar los estados de reposo y de activación. Los datos de imágenes también se pueden obtener para un sujeto mientras el sujeto se presenta con estímulos a los que se puede requerir o no una respuesta, o utilizando estímulos que tienen un aspecto emocional bajo o alto (por ejemplo, caras con diferentes expresiones, desagradables o imágenes perturbadoras), o durante la activación con señales relacionadas con un trastorno, tales como mostrar parafernalia de drogas a una persona con trastorno por abuso de sustancias u objetos fóbicos a una persona con fobia. También se les puede pedir a los sujetos que generen estímulos internamente (por ejemplo, que piensen en una experiencia desagradable). Los datos de imágenes también se pueden recopilar mientras el paciente está expuesto a un medicamento de tratamiento, una sustancia que puede modificar o empeorar agudamente el trastorno cerebral, o a una sustancia que alterará la actividad cerebral o el metabolismo de una manera útil con respecto a la obtención de información sobre la red cerebral subyacente a una característica del trastorno. Los datos de imágenes a través de las condiciones pueden ser manipulados (por ejemplo, restando una condición de línea base de una condición de tarea), procesados y analizados utilizando numerosas técnicas descritas en las referencias. Los resultados se pueden utilizar para obtener información relacionada con las redes cerebrales, se pueden utilizar para ayudar a determinar la ubicación de los sensores y estimuladores, y se pueden utilizar para ajustar tanto los parámetros iniciales como los posteriores para la neuromodulación.

En general, midiendo la cantidad de actividad anormal, los datos de imágenes funcionales pueden utilizarse para cuantificar el estado de la enfermedad y los cambios en este estado que ocurren durante el tratamiento del trastorno. Utilizando datos sobre una o más redes cerebrales del paciente y algún aspecto del trastorno del mismo, la relación entre estos puede establecerse mediante técnicas de imagen tales como el análisis de ruta/PLS y SEM o cálculos de entropía de transferencia. Los objetivos para la neuroestimulación y los parámetros candidatos para la neuroestimulación se pueden determinar debido a aspectos del modelo analizado utilizando métodos tales como la correlación de la hiper o (hipo) activación con algún aspecto del trastorno, activación absoluta o relativa, coeficiente de conectividad (ruta), direccionalidad de las influencias dentro de una red, diferencias de latencia entre la activación de diferentes zonas, etc. De manera alternativa, las ubicaciones para la neuroestimulación y los parámetros de estimulación inicial pueden determinarse por cualesquiera otros criterios, tales como pruebas neuropsicológicas u otros medios.

Con respecto a la modulación de las redes cerebrales 106, durante el tratamiento del trastorno, se debe programar el sistema BMS y evaluar los efectos de la neuroestimulación. Los protocolos de tratamiento de neuromodulación BMS pueden ser ajustados por pacientes o médicos, utilizando un programador externo de pacientes, para modular la red cerebral con el fin de lograr y optimizar la eficacia terapéutica.

En una forma de realización, el personal médico puede establecer parámetros de neuroestimulación basándose en los resultados de la formación de imágenes funcionales. Los parámetros de neuromodulación se pueden ajustar hasta que las zonas objetivo se modulen de la manera deseada. A modo de ejemplo, la actividad en zonas de la red aumenta, disminuye o se altera de cualquier otro modo. Los resultados de la imagen funcional se pueden analizar mediante análisis de ruta u otro análisis que proporcionan un modelo de la red neuronal que se está modulando, y el protocolo de neuromodulación se puede ajustar iterativamente hasta que, por ejemplo, el modelo indique normalización, dicho de otro modo, que la característica de la red cerebral se aproxime más a la que se encuentra en el sujeto de control normal o se mantenga dentro de un margen especificado.

El tratamiento de neuromodulación puede ocurrir continuamente, de manera periódica, en respuesta a la demanda del paciente, o en respuesta debido a la evaluación de los datos detectados. Además, se puede utilizar un primer protocolo para la neuromodulación continua o periódica, mientras que un segundo protocolo que se utiliza en respuesta a la demanda del paciente, o en respuesta a la evaluación de datos detectados, se intercala o se utiliza en combinación con el primer protocolo.

Con respecto a la evaluación del tratamiento de las redes cerebrales 108, la evaluación puede ocurrir comparando datos detectados con datos de referencia, que pueden ser datos normativos, con respecto a los criterios de tratamiento. El fracaso del tratamiento puede ocurrir cuando la actividad cerebral de ciertas zonas en el cerebro del paciente se desvía de los objetivos normativos incorporados por los criterios de tratamiento, y el éxito del tratamiento puede juzgarse por el retorno de las características desviadas a dentro del margen normativo. Dicho cambio puede cuantificarse representando el estado cerebral del paciente como un vector multivariado (vector de estado cerebral o BSV), en un espacio de señal multidimensional y utilizando la longitud del BSV para cuantificar la distancia desde la zona normativa centrada alrededor del origen del espacio de señal. El vector BSV puede ser un vector calculado como la diferencia entre un vector normativo y un vector anormal, o de manera alternativa, el vector BSV puede calcularse a partir de puntuaciones z y, por lo tanto, puede estar basado en estadísticas y normalizarse. Los tratamientos efectivos deberían acortar el vector BSV, el tratamiento incorrecto puede alargar el vector BSV y los "efectos secundarios" pueden causar un cambio o rotación en la dirección del vector BSV en el espacio de la señal. El vector BSV se puede calcular sobre los componentes del modelo de red (por ejemplo, SEM) en donde los componentes seleccionados

reflejan mejor el estado del trastorno que se está tratando. Dicho de otro modo, la actividad anormal de la red se normaliza o cambia para llevar a una característica indeseable de la red más próxima a un nivel deseado.

En una forma de realización, si los cambios deseados no se reflejan en la experiencia subjetiva del paciente o en los datos detectados por los sensores implantados, entonces la zona del objetivo neuronal se puede cambiar o se puede elegir un objetivo de neuromodulación adicional. Sin embargo, conviene señalar que las alteraciones de los patrones de activación neuronal y los ajustes en los sistemas de neurotransmisores y receptores que pueden desempeñar un papel importante en los efectos terapéuticos de la estimulación cerebral, pueden tener cursos o más mediciones, evolucionar durante días o semanas, y en consecuencia la evaluación puede no ser posible durante una sola sesión. Dicho de otro modo, la estimulación puede no manifestar inmediatamente un beneficio terapéutico.

Los datos detectados pueden relacionarse, por ejemplo, con al menos un nivel de dopamina, serotonina, GABA u otro neurotransmisor, actividad química o eléctrica de una población neuronal o grupo de células, un nivel de metabolito del neurotransmisor, un nivel de medicamento o fármaco, un nivel hormonal, un nivel de sustancia transmitida por la sangre. Los datos detectados también pueden relacionarse con los niveles relativos de una o más mediciones realizadas, ya sea dentro, a través o entre zonas cerebrales, o pueden relacionarse con un cambio en estos niveles en el transcurso del tiempo.

En general, el método, a modo de ejemplo, de la Figura 1 resuelve un problema de la técnica anterior que enseña la neuromodulación para el tratamiento de diversos trastornos cerebrales como si cada uno de ellos se debiera a una zona única de actividad anormal, que no forma parte de una red. Los métodos, a modo de ejemplo, de la Figura 1 están diseñados principalmente con una consideración de los cambios indirectos que producen las conexiones entre los nodos de la red debido a la estimulación de estos nodos. Los métodos NBN también abordan el hecho de que los trastornos generalmente no están limitados a una sola característica no deseada. Múltiples características no deseadas a menudo caracterizan un único trastorno cerebral, a veces simultáneamente, pero también no, y también en diversos grados. En consecuencia, la estimulación de una red debería tratar de manera diferencial las características de un trastorno mediante la modulación específica de zonas del cerebro que son características principalmente diferentes de un trastorno. En el caso de la depresión, las diferentes características pueden ser tristeza, desesperanza, ansiedad, antipatía, frustración, indiferencia, impotencia o letargo. Aunque obviamente no existe un mapeo individual de estas características del trastorno con estructuras cerebrales, la idea es que la estimulación para tratar una zona debe compensar los efectos de esta modulación en otras zonas para que otras características no se incrementen de manera involuntaria. Las características de otros trastornos para los que se busca tratamiento pueden ser, por ejemplo, obsesión, compulsión, falta de atención, hiperactividad y déficit de memoria, ya sean recientes, a corto plazo o episódicos. Por lo general, los métodos para tratar pacientes con un trastorno cerebral comprenden la neuromodulación de al menos dos zonas de una red cerebral, una de las cuales se ha asociado al menos parcialmente con una característica no deseada de un trastorno cerebral. Mientras se estimula una zona particular, las otras zonas del cerebro se modulan en relación con la estimulación de esta zona. De esta manera, el tratamiento satisfactorio de una característica de un trastorno no causará cambios en una característica diferente, tal como un efecto secundario del tratamiento.

En otra forma de realización, un método, a modo de ejemplo, de neuromodulación de una red cerebral para el tratamiento de un trastorno cerebral incluye proporcionar estimulación a una zona cerebral objetivo de la red cerebral de conformidad con un protocolo de estimulación que produce neuromodulación de la zona objetivo así como modulación de una segunda zona cerebral de una red, siendo la segunda zona suficientemente distal de dicha estimulación que no está directamente modulada por dicha estimulación 120 (véase la Figura 2B). El método solamente puede ser la etapa 120, o también puede comprender detectar datos y ajustar el protocolo de neuroestimulación. Estas etapas adicionales pueden incluir detectar datos de al menos las zonas 1 y 2 122, evaluar los datos detectados utilizando los criterios de tratamiento 124, ajustar dicho protocolo de estimulación si uno o más de los criterios de tratamiento no se cumplen 130, como la medida de actividad en la primera y segunda zonas del cerebro están dentro de un margen especificado y luego, repetir la estimulación. El tratamiento ilustrado en la Figura 2B (parte inferior), es para un protocolo de estimulación continua. Por supuesto, este protocolo puede ser receptivo al incluir la subrutina dentro de las líneas discontinuas, que contiene las etapas 122b-128b, en donde la estimulación no se inicia hasta que la evaluación de los datos detectados indica 124b que esto es necesario 128b. Es evidente que esta rutina, o una rutina similar, se puede agregar fácilmente a los otros métodos descritos en este documento y mostrados en otras figuras.

La identificación de numerosas redes cerebrales que supuestamente subyacen (es decir, se correlacionan con síntomas de) diversos trastornos cerebrales que se ha derivado desde numerosas zonas de la neurociencia. Los estudios anatómicos que utilizan cerebros de animales o post mortem, o imágenes estructurales, incluyendo la tomografía computarizada (CT), la resonancia magnética (MRI) y sus variantes, tales como la imagen del tensor de difusión (DTI), han proporcionado evidencia directa e indirecta del papel de redes cerebrales, y las zonas cerebrales individuales de estas redes, en funcionamiento normal, así como en diversos trastornos cerebrales. Las técnicas de imagen funcional que se realizan con sensores externos o técnicas con electrodos implantados de forma aguda o crónica o sensores neuroquímicos, y las manipulaciones farmacéuticas han proporcionado datos valiosos relacionados con el metabolismo, la actividad, la conectividad y la neuroquímica de estas redes cerebrales. Los objetivos de la red que se utilizará para el tratamiento de neuromodulación se pueden identificar a partir de los resultados de estos

estudios previos, la neuroimagen funcional del cerebro del paciente o una combinación de ambos. Los estudios previos que pueden utilizarse para identificar redes cerebrales relacionadas con el afecto patológico, pueden incluir estudios en donde se solicitó a voluntarios sanos que experimentarían una emoción (por ejemplo, tristeza, ansiedad).

A modo de ejemplo, en el caso de la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos complejos, en toda la población, el trastorno puede englobar un grupo de síntomas, rasgos, estados y síntomas distribuidos de manera heterogénea. Además, dentro de un único paciente, varias redes diferentes pueden ser las principales responsables de las diferentes características del trastorno. A modo de ejemplo, el uso de estudios de fMRI ha encontrado que un circuito cerebral, que involucra la amígdala derecha y el MPFC tenía anormalidades funcionales durante el procesamiento de la emoción, lo que sugiere una red cerebral viable para la cual se puede aplicar el tratamiento del comportamiento emocional disfuncional en la esquizofrenia. Al abordar un aspecto diferente de este trastorno, un estudio de fMRI relacionado con sacadas y antisacadas guiadas visualmente, informó de la participación de redes corticales y subcorticales que respaldan un modelo en donde el circuito frontoparietal está relacionado con la planificación de movimientos oculares sacádicos que implican atención y control, mientras que los circuitos fronto-estriato-talamo-corticales se conectan a la zona cortical como una red de retroalimentación. En consecuencia, puesto que las anormalidades en la atención espacial y el control del movimiento ocular observados en la esquizofrenia pueden derivarse de disfunciones en los circuitos fronto-parietal y fronto-estriato-talamo-cortical, estas redes cerebrales son objetivos apropiados para el tratamiento dentro de esta población de pacientes. Claramente, las diferentes redes cerebrales subyacen a las características complejas de los trastornos psiquiátricos y, por lo tanto, la neuromodulación puede intentar normalizar diferencialmente o modular de otro modo, cada una de ellas para tratar un aspecto separado del trastorno. El tratamiento debe guiarse no solamente considerando la activación, sino también la activación relativa, los mecanismos compensatorios y la conectividad normal/anormal y las interacciones dentro de las redes cerebrales que subyacen a las diversas características de estos trastornos.

En una forma de realización de un protocolo de tratamiento que trata la compensación de la conectividad anormal, la actividad de una zona de una red se utiliza para guiar la neuroestimulación de al menos una segunda zona de la red. En lugar de solamente aumentar la actividad de una segunda zona de una red, el objetivo es correlacionar la activación de esta segunda zona para que su actividad esté más (o menos) correlacionada con la actividad en la primera zona, ya que los datos de neuroimagen (tales como la modelización de la red, en normas normales o de población para imágenes de datos, por ejemplo, perfiles normativos QEEG), indica que las dos zonas son normalmente más coherentes. En consecuencia, el análisis de correlación de los datos de las redes cerebrales se puede utilizar para guiar los protocolos de neuroestimulación, donde el objetivo no es aumentar o disminuir el nivel general de actividad, sino más bien alterar el tiempo y la correlación de la actividad entre las dos zonas de la red cerebral.

Los datos de imagen de pretratamiento pueden utilizarse para determinar los parámetros de red y de estimulación con el fin de proporcionar un tratamiento más preciso. Al evaluar la red cerebral del individuo, se puede utilizar una medida directa de la patología para crear un protocolo de tratamiento apropiado. A modo de ejemplo, en un método, las medidas de una red cerebral de un individuo se pueden comparar de manera estadística con diferentes agrupamientos en una base de datos, para clasificar la red de un individuo en una subclase particular. Un tipo de clasificación puede estar relacionado con el éxito del tratamiento, en donde diferentes subclases de redes que se ha demostrado que se normalizan cuando la estimulación sigue un protocolo de tratamiento particular creado. La clasificación del paciente, guía la selección del protocolo de tratamiento para ese individuo. En consecuencia, la evaluación de los datos de la red neuronal se puede utilizar para seleccionar los números, la ubicación y los tipos de estímulo que pueden tener éxito en la normalización de la red y, en consecuencia, aumentar la posibilidad de proporcionar una terapia satisfactoria para los síntomas conductuales y cognitivos de un trastorno. En un método, las etapas para tratar un trastorno cerebral comprenden: detectar datos de neuroimagen, evaluar datos de neuroimagen para proporcionar al menos una medición de una red cerebral, realizar una comparación de esta medición de una red cerebral con una base de datos de dos o más clases de redes cerebrales y utilizar los resultados de esta comparación para ayudar a seleccionar un protocolo de tratamiento.

Después del tratamiento inicial de un paciente, los parámetros del protocolo de neuroestimulación pueden determinarse, de forma iterativa, realizando un proceso de evaluación, que examina los cambios que ocurren en las redes cerebrales asociadas con el trastorno. Durante el proceso de evaluación, la creación del protocolo de neuroestimulación se puede hacer en base a los datos detectados obtenidos de sensores implantados que miden la actividad de la red con respecto a varios aspectos de la activación eléctrica, niveles bioquímicos o de fármacos, disparo neuronal, metabolismo y otras medidas para las cuales se han implantado sensores. De manera alternativa, esta determinación puede utilizarse en base a datos detectados que son datos de neuroimagen obtenidos de sensores externos. La activación de diferentes zonas de la red, así como otras características de la red pueden obtenerse modelando los datos de imágenes y pueden utilizarse para guiar el protocolo de neuromodulación. Los datos de neuroimagen pueden ser datos detectados que se recogen durante la neuromodulación utilizando un protocolo de tratamiento que estimula las zonas objetivo, o solamente una parte de los objetivos neuronales, dentro de al menos una red que subyace supuestamente a una característica del trastorno. Estos datos se pueden utilizar para determinar los efectos que tienen las partes estimulantes de la red en otras partes. El protocolo de tratamiento puede incorporar información sobre las interacciones entre zonas que cambian la estimulación de una zona objetivo basándose en la estimulación de al menos otra zona objetivo.

En otra forma de realización, los datos detectados pueden utilizarse para modificar protocolos de estimulación, por lo que los datos detectados se procesan para proporcionar datos de resultados, y los datos de resultados pueden evaluarse para ajustar el protocolo de neuromodulación. Los datos detectados pueden, por ejemplo, amplificarse y filtrarse, y la potencia dentro de una banda específica se mide para obtener datos de resultados. Los datos del resultado se evalúan, por ejemplo, en comparación con un criterio de tratamiento, que puede basarse en datos de referencia. El éxito o el fracaso de los datos de resultados para cumplir con el criterio de tratamiento determinarán si los parámetros de estimulación se mantienen o se ajustan, respectivamente. En otro ejemplo, los datos de resultados son procesados por modelos matemáticos que evalúan la red cerebral, tales como los modelos de ruta. Este modelado produce datos de resultados que pueden compararse con los criterios de tratamiento con el fin de determinar si el tratamiento debe iniciarse o, si ya está ocurriendo, determinar si debe continuar con o sin ajuste.

Esta especificación ha descrito una serie de formas de realización de métodos y sistemas, a modo de ejemplo, para modular redes cerebrales en el tratamiento de trastornos cerebrales. Aunque la materia de esta especificación a menudo da a conocer el tratamiento de al menos una red, debe entenderse que los sistemas de neuromodulación pueden ser bilaterales y que una red en cada hemisferio puede ser modulada en base a datos detectados o características de la red ipsilateral.

Como alternativa, la neuromodulación de redes cerebrales puede basarse en datos detectados, desde la red contralateral, o puede basarse en datos detectados de estructuras en redes en ambos lados del cerebro. Además, la neuromodulación de las redes cerebrales en un solo hemisferio puede tratar una característica del trastorno, mientras que la neuromodulación de las redes cerebrales en el otro hemisferio puede tratar una característica diferente del trastorno.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de neuromodulación cerebral, que comprende:
 - 5 al menos un estimulador configurado para proporcionar un estímulo sensorial estocástico de ancho de banda limitado a un usuario del dispositivo de neuromodulación cerebral de conformidad con los parámetros de estimulación de un protocolo de neuromodulación para modular la actividad neuronal dentro de una banda o bandas de frecuencia particulares de las ondas cerebrales;
 - 10 en donde el estimulador está configurado para:
proporcionar una neuromodulación de al menos una zona cerebral en una o más redes cerebrales que responden a los parámetros de estimulación; y
 - 15 para ajustar los parámetros de estimulación en función de los datos detectados que indican un efecto de la neuromodulación.
2. Un sistema de neuromodulación cerebral que comprende el dispositivo de neuromodulación cerebral según la reivindicación 1, que comprende, además, al menos un sensor configurado para adquirir los datos detectados, en
20 donde el al menos un sensor comprende una instrumentación externa o en donde el al menos un sensor comprende uno o más sensores de electroencefalografía.
3. Un sistema de neuromodulación cerebral que comprende el dispositivo de neuromodulación cerebral según la reivindicación 1, que comprende, además, un programador de paciente configurado para programar el dispositivo de
25 neuromodulación, en donde el programador del paciente es externo al dispositivo de neuromodulación cerebral, y en donde el dispositivo de neuromodulación cerebral está configurado para comunicarse con el programador del paciente.
4. El dispositivo de neuromodulación cerebral según la reivindicación 1, en donde el ajuste de los parámetros de estimulación en función de los datos detectados comprende comparar los datos detectados con los datos de referencia
30 que indican un estado normativo de una o más redes cerebrales.
5. El dispositivo de neuromodulación cerebral según la reivindicación 1, en donde el protocolo de neuromodulación se selecciona, al menos en parte, sobre la base de un trastorno cerebral asociado con el usuario, en donde el trastorno cerebral se selecciona del grupo que consiste en un trastorno del proceso de pensamiento, un trastorno de la memoria, un trastorno mental, un trastorno relacionado con la edad y un trastorno cognitivo.
35
6. El dispositivo de neuromodulación cerebral según la reivindicación 1, en donde el estímulo sensorial comprende un estímulo auditivo, un estímulo visual o un estímulo somatosensorial.
7. El dispositivo de neuromodulación cerebral según la reivindicación 1, en donde el estímulo estocástico limitado por el ancho de banda está configurado para modificar la sincronización y la correlación de la actividad entre dos zonas de las una o más redes cerebrales.
40
8. El dispositivo de neuromodulación cerebral según la reivindicación 1, en donde el al menos un estimulador es un estimulador de audio y visual combinado.
45
9. El dispositivo de neuromodulación cerebral según la reivindicación 1, en donde los parámetros de estimulación incluyen una duración del estímulo sensorial.
10. El dispositivo de neuromodulación cerebral según la reivindicación 1, en donde el estímulo estocástico limitado por el ancho de banda es un estímulo auditivo, un estímulo visual, un estímulo mecánico, un estímulo eléctrico o cualquier combinación de dos o más estímulos auditivos, visuales, mecánicos y eléctricos.
50

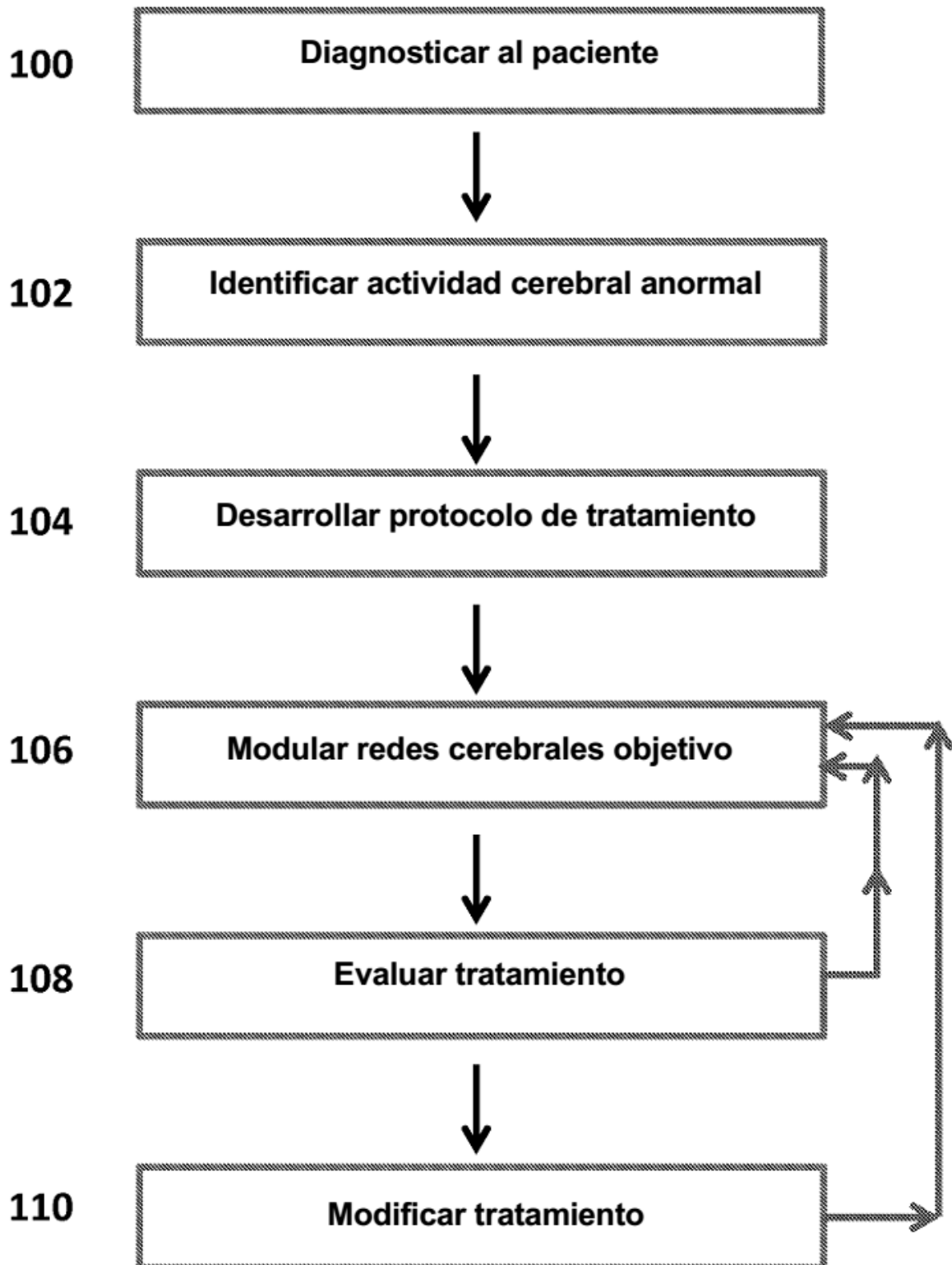


Figura 1

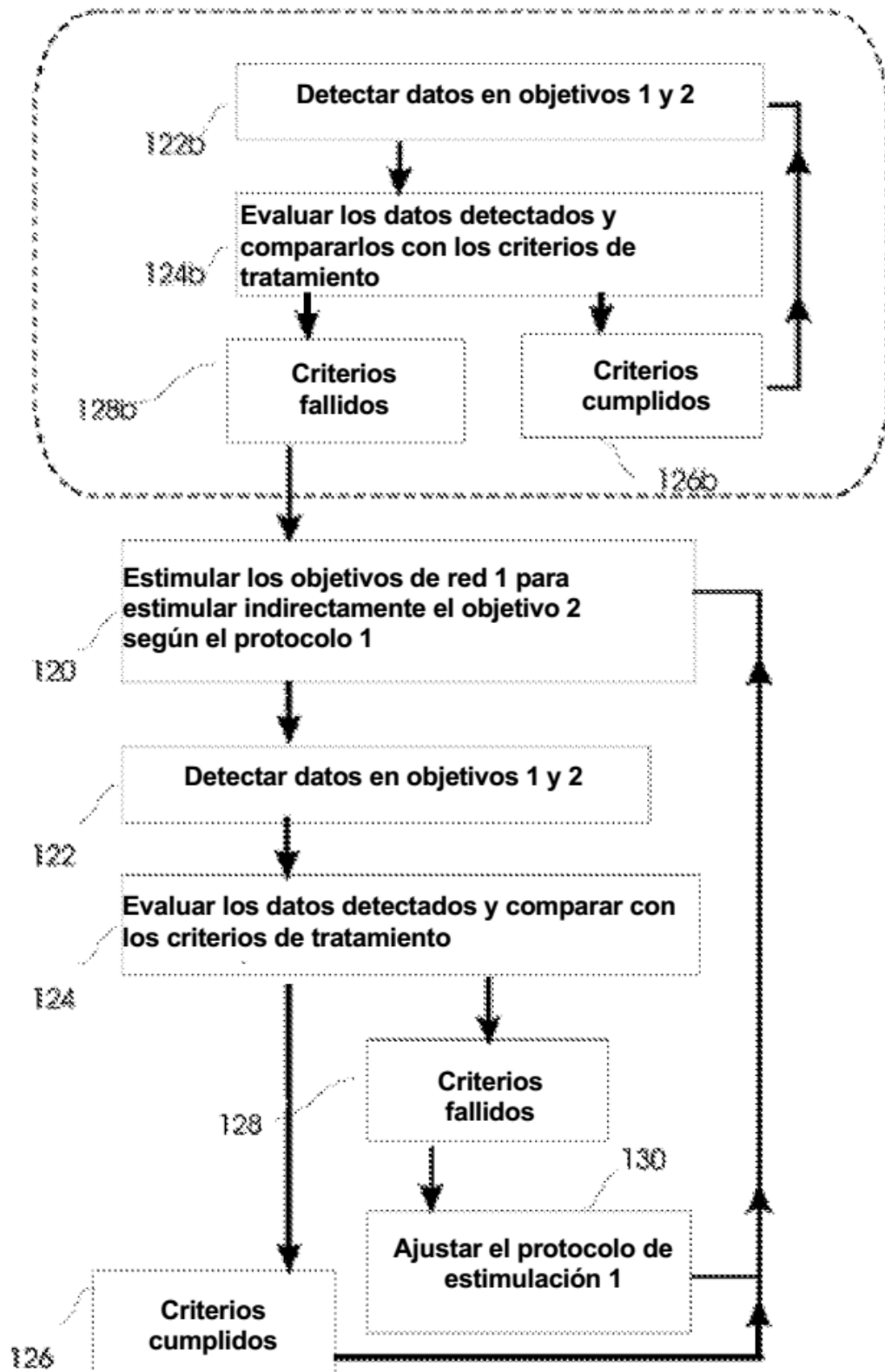


Figura 2

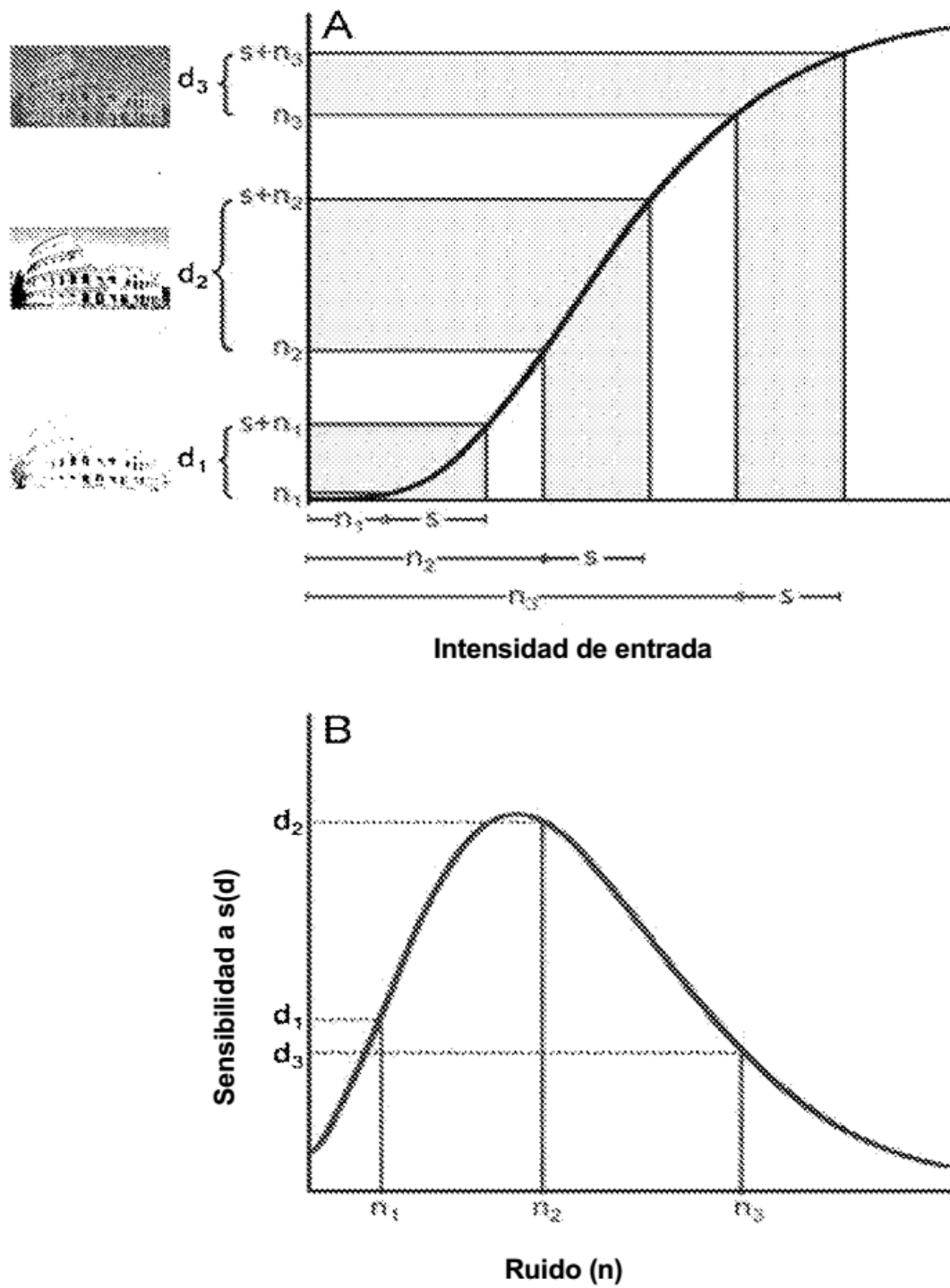


Figura 3