

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 514**

51 Int. Cl.:

**A61N 1/36** (2006.01)

**A61N 2/00** (2006.01)

**A61N 2/02** (2006.01)

**G09B 19/00** (2006.01)

**G09B 23/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2010 E 10716899 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2414038**

54 Título: **Sistema de tratamiento neurológico**

30 Prioridad:

**03.04.2009 US 166628 P**

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

**26.01.2016**

73 Titular/es:

**NEURONIX LTD. (100.0%)  
Kohav Yokneam Building P.O. Box 16 Yokneam  
Illit Industrial Park  
20692 Yokneam, IL**

72 Inventor/es:

**BAROR, EYAL;  
BENTWICH, JONATHAN;  
FARAN, SAMUEL y  
KATZ, AMIR**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 557 514 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

Sistema de tratamiento neurológico

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a dispositivos médicos y, más en concreto, a los dispositivos para tratar afecciones o trastornos neurológicos y o psiquiátricos.

**Antecedentes de la invención**

Se considera que los siguientes documentos de la técnica anterior son relevantes para la comprensión de la invención.

- 10 Cotelli y col. *Archives of Neurology* 2006; 63: 1602 - 1604.  
 Cotelli y col. *European Journal of Neurology* 2008, 15: 1286 - 1292).  
 Hallett, *Nature* 2000; 406: 147 - 50.  
 Maeda y col., *Exp Brain Res* 2000; 133: 425 - 30.  
 Mottaghy y col., *Behavioral Neurology* 17 (2006), 177 - 186.  
 Mottaghy y col.; *Neurology* 53 (8) (10 de nov. de 1999), 1806 - 1812.  
 15 Oder y col., *The British Journal of Psychiatry* (2005) 187: 450 - 455.  
 Orrelli y col., *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 446 - 451.  
 Spector y col., *The British Journal of Psychiatry* (2003) 183: 248 - 254.  
 WO 2009/044271

20 La demencia es una pérdida grave de la capacidad cognitiva en una persona previamente sin deficiencias, más allá de lo que se podría esperar de un envejecimiento normal. Esta puede ser estática, el resultado de una lesión cerebral global singular, o progresiva, dando como resultado un deterioro a largo plazo debido al daño o enfermedad en el cuerpo. A pesar de que la demencia es bastante más común en la población anciana, esta puede tener lugar en cualquier fase de la edad adulta. La demencia que comienza de forma gradual y empeora de manera progresiva a lo largo de varios años por lo general está causada por una enfermedad neurodegenerativa, es decir, por  
 25 afecciones que afectan solo, o principalmente, a las neuronas del cerebro y que dan lugar a una pérdida gradual pero irreversible de la función de estas células.

La demencia es un síndrome de dolencia no específico en el que las áreas afectadas de la cognición pueden ser la memoria, la atención, el lenguaje y la resolución de problemas, así como las actividades de la vida de la vida diaria (ADL, *activities of daily living*) de tipo básico y de tipo instrumental, las habilidades sociales y los trastornos de la  
 30 conducta.

En especial en las fases finales de la afección, las personas afectadas pueden estar desorientadas de forma temporal (sin saber en qué día de la semana, día del mes o siquiera en qué año se encuentran), de forma espacial (sin saber en dónde se encuentran), y de forma personal (sin saber quienes son ellas u otras en torno a ellas).

35 Las causas de la demencia dependen de la edad a la que comienzan los síntomas. En la población anciana (que se define por lo general en este contexto como por encima de los 65 años de edad), una vasta mayoría de casos de demencia están causados por la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular. La demencia con cuerpos de Lewy es otra causa bastante común, que una vez más puede tener lugar junto a una cualquiera o ambas de las otras causas. El hipotiroidismo causa en ocasiones una deficiencia cognitiva de progreso lento como el síntoma principal, y esto puede ser completamente reversible con el tratamiento. Es importante reconocer la hidrocefalia normotensiva, aunque relativamente rara, debido a que su tratamiento puede evitar el progreso y mejorar otros  
 40 síntomas de la afección. No obstante, es inusual una mejora cognitiva significativa.

Diversos tipos de lesión cerebral, que tienen lugar como un único suceso, pueden dar lugar a una deficiencia cognitiva irreversible pero fija. Una lesión cerebral traumática puede dar lugar a un daño generalizado para la materia blanca del cerebro, o a un daño más localizado. Una reducción temporal en el suministro de sangre u  
 45 oxígeno del cerebro puede conducir a una lesión hipóxica - isquémica. Los accidentes cerebrovasculares (accidente cerebrovascular isquémico, o hemorragia intracerebral, subaracnoidea, subdural o extradural) o infecciones (meningitis y / o encefalitis) que afectan al cerebro, los ataques epilépticos prolongados y la hidrocefalia aguda también pueden tener efectos a largo plazo sobre la cognición. El uso excesivo de alcohol puede dar lugar a bien a demencia alcohólica o bien a psicosis de Korsakoff (y ciertas otras drogas de uso recreativo pueden dar lugar a una demencia persistente inducida por sustancias); una vez que ha cesado el uso excesivo, la deficiencia cognitiva es  
 50 persistente pero no progresiva.

La enfermedad de Alzheimer (AD), que también se denomina mal de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer (SDAT) o simplemente Alzheimer, es la forma más común de demencia. Esta es una enfermedad incurable, degenerativa y terminal y se diagnostica en general en personas por encima de los 65 años de edad, a pesar de que  
 55 la menos prevalente enfermedad de Alzheimer de inicio temprano puede tener lugar mucho antes. En 2006, había 26,6 millones de pacientes por todo el mundo, padeciendo la misma aproximadamente 1 / 3 de las personas por

encima de la edad de 80. Se ha predicho que, para 2050, el Alzheimer afectará a una de cada 85 personas a nivel global. El gasto público en el AD es abrumador, alcanza caso 100 miles de millones de dólares al año solo en los Estados Unidos, y por encima de 250 miles de millones de dólares al año en los siete países occidentales más grandes.

5 A pesar de que el trascurso de la enfermedad de Alzheimer es singular para cada individuo, existen muchos síntomas comunes. En las fases tempranas, el síntoma que se reconoce más comúnmente es la pérdida de memoria, tal como la dificultad al recordar hechos recientemente aprendidos. El diagnóstico se confirma por lo general con evaluaciones de la conducta y pruebas cognitivas, seguido en ocasiones por una exploración cerebral. A medida que avanza la enfermedad, los síntomas incluyen confusión, irritabilidad y agresividad, cambios de humor, deterioro del lenguaje, pérdida de memoria a largo plazo, y el retraimiento general del paciente a medida que se deterioran sus sentidos. De forma gradual, se pierden las funciones corporales, conduciendo en última instancia a la muerte.

10 Los tratamientos que se usan en la actualidad solo ofrecen un beneficio sintomático menor; ningún tratamiento, tal como se encuentran ya disponibles, retarda de forma significativa (más allá de 3 - 6 meses) o detiene el progreso de la enfermedad. Se han sugerido la estimulación mental, el ejercicio y una dieta equilibrada, como tanto una posible prevención como una forma sensata de gestionar la enfermedad. La mayor parte de los pacientes hoy en día reciben fármacos de la familia de inhibidores de la colinesterasa (ChEI), que aumentan la concentración de acetilcolina en el cerebro. No obstante, cualquier mejora causada por el fármaco dura durante no más de 3 meses, y entonces se reanuda la degradación normal del paciente.

20 La estimulación magnética transcraneal (TMS, *transcranial magnetic stimulation*) es un procedimiento no invasivo para excitar las neuronas en el cerebro en las que se inducen unas corrientes eléctricas débiles en el tejido cerebral por unos campos magnéticos que cambian rápidamente. Con el control de la neuronavegación basado en MRI, la precisión de la selección como objetivo de la TMS se puede determinar hasta una exactitud de aproximadamente unos pocos milímetros. Los parámetros de tratamiento típicos son una intensidad de campo magnético de aproximadamente 2 teslas sobre la superficie de la bobina y de 0,5 T en la corteza, y un tiempo de subida de corriente (de cero al pico) de aproximadamente 50 - 150 microsegundos. La forma de la onda puede ser monofásica o bifásica. La actividad cerebral se desencadena con una mínima incomodidad, y se pueden estudiar la funcionalidad del conjunto de circuitos y la conectividad del cerebro. Se ha empleado rTMS tanto de alta (> 5 Hz) como de baja ( $\leq 1$  Hz) frecuencia, creyéndose que la primera tiene principalmente un efecto neto excitatorio y teniendo esta última principalmente un efecto neto inhibitorio.

35 En la TMS de pulso único o pulsos por parejas, los pulsos dan lugar a que las neuronas en el neocórtex bajo el sitio de estimulación se despolaricen y descarguen un potencial de acción. Cuando se usa en la corteza motora primaria del cerebro, esta puede producir una actividad muscular a la que se hace referencia como potencial evocado motor (MEP) que se puede registrar por electromiografía (EMG). Cuando se usa sobre la corteza occipital, el sujeto podría detectar "fosfenos" (destellos de luz). En la mayor parte de las otras áreas de la corteza, el participante no experimenta efecto alguno de manera consciente, pero su conducta se puede ver ligeramente alterada (por ejemplo, un tiempo de reacción más lento o más rápido en una tarea cognitiva), o se pueden detectar cambios en la actividad cerebral usando tomografía por emisión de positrones (PET), electroencefalograma (EEG) o MRI.

40 Los efectos que resultan de un pulso único o pulsos por parejas no duran más que el periodo de estimulación. En la TMS repetitiva (rTMS), se producen unos efectos que duran más tiempo que el periodo de estimulación. La tasa de repetición para la rTMS se puede encontrar desde por debajo de 1 Hz ("TMS lenta") hasta por encima de 1 Hz ("TMS de tasa rápida"). La rTMS puede aumentar o disminuir la excitabilidad de las rutas corticoespinales o corticocorticales dependiendo de la intensidad de la estimulación, la orientación de la bobina y la frecuencia de la estimulación. Se ha observado que los efectos de la rTMS sobre el procesamiento cognitivo junto con una región específica del cerebro persisten aproximadamente 30 segundos después del término de la rTMS en un estudio que sometió a prueba los efectos de la TMS sobre la denominación de dibujos. (Mottaghy y col. (2006), 1999). Los efectos generales de la rTMS, no obstante, pueden durar hasta 1 - 2 h más que el periodo de estimulación (Hallett, Maeda).

50 La TMS se ha usado en la neurociencia / psicología cognitiva para demostrar causalidad. Se usa una técnica de correlación no invasiva tal como la fMRI para determinar qué regiones del cerebro son activadas cuando un sujeto realiza una tarea particular. Si se suprime ("*se deja fuera de combate*") la actividad en la región asociada con estimulación TMS, y el sujeto realiza entonces la tarea pero que antes, esto indicaría que la región se usa en la realización de la tarea.

55 Por ejemplo, un sujeto al que se pide que memorice y que repita un flujo de números mostraría por lo general la activación en la corteza prefrontal (PFC) a través de la fMRI, lo que indica la asociación de esta región del cerebro en la memoria a corto plazo. Si se interfiere con TMS en la PFC, por lo general se deteriora la capacidad del sujeto de recordar números, indicando que la PFC está implicada en la memoria a corto plazo.

La rTMS es un procedimiento establecido para el tratamiento de la depresión. Además, se han estudiado la TMS y la rTMS en el tratamiento de diversas afecciones, tales como ambliopía, esclerosis lateral amiotrófica, alucinaciones

auditivas asociadas con trastornos esquizoafectivos, dolor crónico, disfasia, distonía, epilepsia, fibromialgia, negligencia unilateral, depresión mayor migraña, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedad de Parkinson, miembro fantasma, accidente cerebrovascular, afasia no fluente y acúfenos. No obstante, hasta la fecha los resultados siguen sin ser concluyentes.

5 En estudios recientes, Cotelli y col. estimularon dlPFC izquierdas o derechas durante la denominación de objetos y de acciones en un grupo de pacientes con demencia de Alzheimer (AD). El desempeño de la denominación de acciones inmediatamente a continuación de la rTMS fue mejorado de forma temporal en todos los sujetos durante una estimulación de alta frecuencia de la dlPFC tanto izquierda como derecha en comparación con la estimulación simulada (Cotelli y col. 2006; 2008). No obstante, se debería hacer notar que estos resultados representan solo una  
10 mejora inmediata y temporal en una prueba cognitiva específica, que fue medida durante la aplicación del estímulo.

Entrenamiento cognitivo hace referencia a cualquier intervención no farmacológica diseñada para mejorar la cognición, con independencia del mecanismo de acción. Por lo general, el entrenamiento cognitivo se centra en dominios cognitivos específicos o dominios con mediación cognitiva de funciones, tales como las actividades de la vida de la vida diaria (ADL) de tipo básico y de tipo instrumental, las habilidades sociales y los trastornos de la conducta. El entrenamiento cognitivo incluye la estimulación cognitiva, la rehabilitación de la memoria, la orientación a la realidad y la rehabilitación neuropsicológica. Un reciente meta-análisis de estudios que someten a prueba el  
15 entrenamiento cognitivo para la AD en fase temprana entre 1980 y 2004 confirma que el entrenamiento cognitivo es efectivo. En concreto, se observaron unas magnitudes de efecto medias para el aprendizaje, la memoria, las funciones ejecutivas, las ADL, los problemas cognitivos generales, la depresión y las funciones generales autoevaluadas (Sitzer, D. I. y col.).  
20

La publicación de patente internacional WO 2009/044271, que es técnica anterior a tenor del Artículo 54 (3) de CPE, divulga un sistema y procedimiento para el tratamiento de afecciones médicas relacionado con el sistema nervioso central. Una región del cerebro es estimulada con campos eléctricos o magnéticos. También es estimulada una característica cognitiva de la región del cerebro. Un sistema de acuerdo con la primera parte de la reivindicación 1 se  
25 conoce del documento US 2006/0058853.

### **Sumario de la invención**

La presente invención se define en la reivindicación 1. Esta se basa en el hallazgo de que una combinación de estimulación neurológica, tal como rTMS, con entrenamiento cognitivo tiene un efecto sinérgico, de tal modo que el  
30 tratamiento de diversos trastornos neurológicos usando tanto estimulación neurológica como entrenamiento cognitivo puede lograr unos resultados que son superiores a los resultados que se logran solo mediante o bien estimulación neurológica o bien entrenamiento cognitivo. En particular, los inventores de la presente invención han hallado que la mejora en las capacidades cognitivas a continuación de un tratamiento que combina estimulación neurológica y entrenamiento cognitivo puede persistir más tiempo que la mejora que se obtiene usando una u otro de estimulación neurológica y entrenamiento cognitivo.

35 La presente invención proporciona, por lo tanto, un sistema de tratamiento neurológico. El sistema de la invención comprende una modalidad de estimulación neurológica (NS) configurada para entregar una estimulación neurológica a una región del cerebro y una modalidad de entrenamiento cognitivo (CT) configurada para entregar un entrenamiento cognitivo a la misma región del cerebro. Un procesador está configurado para activar la modalidad de estimulación neurológica y la modalidad de entrenamiento cognitivo para ejecutar una pauta de tratamiento que  
40 consiste en al menos dos aplicaciones de NS y dos aplicaciones de CT. Por lo general, la NS da lugar a un efecto de estimulación fisiológica cuantificable en la región del cerebro que está siendo tratada que tiene un nivel inicial al término de la NS en donde el nivel del efecto fisiológico decae con el tiempo. En una realización de la invención, el CT se entrega a la región del cerebro al tiempo que el nivel del efecto fisiológico causado por la NS se encuentra por encima de una fracción previamente determinada del nivel inicial del efecto fisiológico. Sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, se cree que el efecto fisiológico causado por la NS por lo general decae con el tiempo y que los efectos beneficiosos del CT se potencian cuando el CT se administra cuando el nivel de NS sigue siendo significativo. El efecto se potencia adicionalmente mediante unos ciclos repetidos de NS y CT, en donde cada aplicación de CT tiene lugar al tiempo que un efecto fisiológico de la NS es significativo.

45 La estimulación neurológica puede ser rTMS, caso en el cual el CT empezaría por lo general inmediatamente después del término de la rTMS, y continuará durante aproximadamente 10 - 120 segundos.

En realizaciones preferentes de la invención, la NS puede ser uno cualquiera o más de TMS, corriente CC, corriente CA, tDCS, EST, campo magnético, campo eléctrico, radiación de RF, radiación de microondas, radiación de IR, radiación óptica y UV, cualquier forma de rayos X, ultrasonidos o cualquier otra forma de ondas mecánicas, o cualquier combinación de lo anterior. La fuente para la NS puede ser no invasiva o invasiva. La NS o bien puede ser  
55 estimuladora (por ejemplo - potenciando la actividad cerebral en la región seleccionada como objetivo), o bien puede ser supresora (por ejemplo - suprimiendo la actividad cerebral en la región seleccionada como objetivo), todo ello de acuerdo con la finalidad clínica.

La NS y / o el CT se pueden dirigir hacia cualquier lugar del cerebro único o múltiple en regiones del cerebro que

- estás asociadas con, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la demencia, la deficiencia cognitiva leve, la pérdida de memoria, el envejecimiento, el ADHD, la enfermedad de Parkinson, la depresión, la adicción, el abuso de sustancias, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la potenciación de la memoria, la potenciación de la inteligencia, la potenciación de la concentración, la potenciación del bienestar o del humor, la potenciación de la autoestima, las capacidades lingüísticas, las habilidades verbales, las habilidades con el vocabulario, las habilidades de articulación, el estado de alerta, la concentración, la relajación, las habilidades de percepción, el pensamiento, las habilidades analíticas, las funciones ejecutivas, la potenciación del sueño, las habilidades motoras, las habilidades de coordinación, las habilidades de localización, las habilidades musicales, las habilidades interpersonales, las habilidades sociales y las habilidades afectivas.
- 5 Una cualquiera o más de las regiones del cerebro que son estimuladas por la NS o el CT pueden ser, por ejemplo, una región prefrontal izquierda, lóbulo frontal, giro cingulado, hemisferios, lóbulo temporal, un lóbulo parietal, lóbulo occipital, región amigdaliana, cerebelo, hipocampo, antréonal, cuerpo mamilar, placas, ovillos, tronco encefálico, médula, cuerpo caloso, región subcortical, corteza, giro, materia blanca o materia gris.
- 10 El CT puede ser, por ejemplo, unas tareas diseñadas específicamente para mejorar la retención de nombres de objetos comunes, las asociaciones rostro - nombre, las asociaciones objeto - ubicación, el desempeño en una tarea de memoria prospectiva, la orientación a la realidad, la implementación de diversas tareas cognitivamente estimulantes como preguntar/memorizar sucesos actuales, la resolución de crucigramas y laberintos computarizados simples etc. El CT puede ser una estimulación visual, una estimulación auditiva, una estimulación olfativa, una estimulación táctil, una estimulación espacial.
- 15 El CT se puede seleccionar de este modo para entrenar la misma región del cerebro que, o una región del cerebro diferente de, la región que fue activada por la NS. La tabla 1 proporciona ejemplos de CT que se cree que están dirigidos hacia varias regiones específicas del cerebro.
- 20

<b>Tabla 1</b>	
<b>Región del cerebro</b>	<b>Entrenamiento cognitivo</b>
Área de Broca	Sentencias similares: El paciente ve 2 sentencias similares, y necesita decidir si estas sentencias tienen el mismo o diferentes significados (codificación de significados)
Área de Broca	Orden erróneo: El paciente ve una sentencia, en la que el orden de las palabras o bien puede tener significado o bien puede no tener significado.
Área de Wernicke	Palabras frente a pseudo palabras. Los pacientes ven o bien una cadena de letras que tienen significado o bien una cadena de letras que no tiene significado, y necesita decidir si esta cadena es una palabra que tiene o no significado (decisión léxica).
Área de Wernicke	Categorías: el paciente ve un dibujo de un objeto, y necesita decidir a qué familia de objetos pertenece el objeto representado.
Corteza prefrontal dorso lateral izquierda	El paciente ve una o más formas de colores en la pantalla. Después de un tiempo las formas desaparecen, y una forma del mismo tipo
(DLPFC)	Aparece en la pantalla en una cierta ubicación. El paciente ha de decidir si el color de esta forma había aparecido en la primera diapositiva. De forma similar, la forma puede cambiar su ubicación, y el paciente ha de identificar la misma.
DLPFC Izquierda	Memorización de letras. El paciente ve una letra en la pantalla. Después de un tiempo, una diapositiva aparece con una segunda letra en una ubicación diferente. Después de un tiempo una diapositiva aparece con una letra y el paciente ha de decidir si esta es la misma letra y la misma ubicación que en la primera diapositiva.
DLPFC Izquierda / Derecha	Denominación de acciones: el paciente ve en la pantalla una foto o dibujo de una persona que está implicada en alguna actividad y necesita nombrar la actividad en la que está implicada esta persona.
	Denominación de objetos: el paciente ve en la pantalla una foto o dibujo de un objeto y necesita nombrar el objeto.
Izquierda o Derecha Parietal	Búsqueda con concentración: el paciente ve un número de formas o letras en la pantalla. Las formas tienen diversos colores y se encuentran en diferentes ubicaciones / orientaciones. El paciente ha de determinar si una forma determinada aparece en la pantalla.

Por lo tanto, se divulga un sistema de tratamiento neurológico tal como se define en la reivindicación 1.

- 25 El sistema de la invención se puede usar, por ejemplo, en el tratamiento de cualquier forma de demencia u otras enfermedades relacionadas con la edad, en el tratamiento de cualquier forma de afecciones neurológicas, o en el tratamiento de cualquier forma de afecciones psiquiátricas. La primera región del cerebro puede ser la misma que la segunda región del cerebro, o las regiones del cerebro primera y segunda pueden ser diferentes. La NS se puede aplicar de forma no invasiva o de forma invasiva.

La aparición  $j$  de la activación de la modalidad de NS sobre la región del cerebro  $i$  puede comprender entregar una cantidad  $P_{ij}$  de estimulación neurológica a la región del cerebro  $i$ , en la que la estimulación neurológica  $P_{ij}$  da lugar a un efecto fisiológico previamente determinado. El efecto fisiológico puede tener un nivel inicial que decae en el tiempo después del término de la activación de la NS. La aparición  $j$  de la activación de la modalidad de NS puede tener lugar cuando el nivel del efecto fisiológico previamente determinado causado por la aparición  $j - 1$  de la activación de la modalidad de NS se encuentra por encima de una fracción previamente determinada del nivel inicial, para  $j = 2, \dots, N(i)$ . El efecto fisiológico puede ser un efecto que es cuantificable por uno cualquiera o más de fMRI, EEG, PET, SPECT, medidas cognitivas, EMG y MEP.  $P_{ij}$  puede ser una mínima cantidad de NS que produce el

efecto fisiológico previamente determinado.  $\sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^{N(i)} P_{ij}$  puede ser menor que una constante previamente

determinada. La constante previamente determinada se puede seleccionar de tal modo que un efecto secundario

previamente determinado no tiene lugar cuando  $\sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^{N(i)} P_{ij}$  se encuentra por debajo de la constante previamente determinada.

La modalidad de NS puede estar configurada para entregar una NS a partir de dos o más fuentes de NS. La modalidad de NS puede estar configurada para entregar dos o más tipos de estimulación NS.

La NS puede incluir uno cualquiera o más de, corriente CC, corriente CA, tensión de CC, tensión de CA, tDCS, EST, campo magnético, campo eléctrico, radiación de RF, radiación de microondas, radiación de infrarrojos, radiación óptica, radiación ultravioleta, radiación de rayos X, ultrasonidos y ondas mecánicas.

El CT puede implicar una tarea diseñada para mejorar la retención de nombres de objetos comunes, las asociaciones rostro - nombre, las asociaciones objeto - ubicación, el desempeño en una tarea de memoria prospectiva, la orientación a la realidad, preguntar / memorizar sucesos actuales, la resolución de crucigramas y laberintos computarizados simples. El CT se puede seleccionar de entre estimulación visual, estimulación auditiva, estimulación olfativa, estimulación táctil y estimulación espacial.

La NS puede ser TMS, y la TMS puede ser rTMS. La rTMS puede tener, por ejemplo, una frecuencia de 0,5 Hz a 30. La rTMS puede tener, por ejemplo, un tiempo de pulso de 0,5 a 5 s. La rTMS puede tener, por ejemplo, una intensidad de rTMS en el intervalo de 40 % a 110 % de un umbral motor.

La modalidad de CT del sistema se puede activar dentro un plazo de 15 segundos después del término de la activación de la modalidad de NS. Dos activaciones consecutivas de la modalidad de NS pueden tener lugar con una separación de 5 s a 120 s.

También se divulga un procedimiento de tratamiento neurológico que comprende:

- (ii) para  $i = 1$  a  $M$ , en la que  $M$  es un número de regiones del cerebro,
  - para  $j = 1$  a  $N(i)$ , en la que  $N(i)$  es un número de veces que se va a estimular una primera región del cerebro  $i$  y  $N(i)$  es al menos 2,
    - (a) activar una modalidad de estimulación neurológica (NS) durante una cantidad previamente predeterminada de tiempo; y
    - (b) activar una modalidad de entrenamiento cognitivo (CT) para entregar un CT a una segunda región del cerebro  $i$ , siendo activada la modalidad de CT en un tiempo previamente predeterminado en relación con el periodo de activación de la modalidad de NS.

### **Breve descripción de los dibujos**

Con el fin de entender la invención y ver cómo puede esta ser llevada a cabo en la práctica, a continuación se describirán realizaciones, solo a modo de ejemplo no limitante, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

**la figura 1** muestra un sistema de entrenamiento neurológico de acuerdo con una realización de la invención; y **la figura 2** muestra un protocolo de sesiones de entrenamiento de acuerdo con una realización de la invención.

### **Descripción detallada de realizaciones**

La figura 1 muestra un sistema **2** de tratamiento neurológico de acuerdo con una realización de la invención. El sistema **2** incluye una silla **3** para alojar a un sujeto que está siendo sometido a una estimulación neurológica. El sistema **2** comprende un estimulador neurológico, que en la presente realización, es una modalidad de TMS **4** que incluye una bobina de TMS **6** que está conectada con un controlador de TMS / rTMS **5** por medio de un cable **8**, y un transformador de grado médico **7**. Una unidad **10** de tratamiento de aire proporciona enfriamiento a la bobina **6** al aspirar aire a través de la bobina **6**. Además, la temperatura de la bobina se supervisa durante la terapia con el fin

de mantener su temperatura dentro de unos límites seguros.

El sistema comprende adicionalmente una modalidad de CT **22** configurada para entregar un CT. Por ejemplo, si la estimulación de CT es una estimulación visual, el dispositivo de CT puede incluir una pantalla de presentación visual **24** y un dispositivo de entrada de sujeto tal como un teclado **26**. La pantalla de presentación visual **24** se dispone con el fin de ser vista de forma conveniente por un sujeto en la silla **3**, y el dispositivo de entrada **26** está situado con el fin de que el sujeto pueda acceder de forma conveniente al mismo.

La modalidad de TMS **4**, la modalidad de CT **22**, se encuentran bajo el control de un procesador **34**. Un terminal de entrada de usuario **28** incluye una pantalla de presentación visual **30** y un dispositivo de entrada de usuario tal como un teclado **32**. El procesador **34** incluye una memoria **38** para almacenar datos en relación con protocolos de entrenamiento, datos en relación con el sujeto incluyendo imágenes de MRI, así como almacenar datos en relación con las sesiones de entrenamiento. El procesador **34** está configurado para registrar la bobina de TMS **6** con una imagen de MRI previamente adquirida con el fin de entregar la TMS a una región del cerebro que se indica en la MRI. El procesador **34** está configurado adicionalmente para ejecutar uno o más protocolos de tratamiento previamente determinados, recoger la respuesta de un sujeto a un CT que es entregado durante una sesión de entrenamiento, almacenar los datos recogidos en la memoria y analizar los datos.

Una sesión de tratamiento implica tratar una o más regiones del cerebro. De acuerdo con la presente realización de la invención, para cada región del cerebro a ser tratada, la modalidad de TMS es activada en primer lugar para entregar una rTMS a la región del cerebro que está siendo tratada en donde los parámetros de la rTMS se seleccionan de tal modo que la NS da lugar a un efecto fisiológico previamente determinado sobre al menos la región del cerebro que está siendo tratada, en donde el efecto fisiológico tiene un nivel inicial que decae en el tiempo después del término de la NS. La modalidad de CT es activada entonces para entregar un CT a la región del cerebro al tiempo que el nivel de la NS se encuentra todavía por encima de una fracción previamente determinada del nivel inicial. Este ciclo de rTMS seguido por CT se puede repetir varias veces, para garantizar la efectividad del tratamiento. El siguiente episodio de NS se puede iniciar con la suficiente antelación después del episodio previo de NS, para garantizar que el nivel de NS no decae por debajo de una fracción previamente determinada del nivel inicial durante la pauta de tratamiento.

El efecto fisiológico puede ser un efecto cuantificable, por ejemplo, por fMRI.

La figura 2 muestra un protocolo de tratamiento típico para una primera región dada del cerebro. El protocolo comienza con un primer ciclo **40** que consiste en rTMS durante un periodo de tiempo **Ta**, que puede ser por ejemplo, de 0,1 - 10 s, preferentemente de 1 - 4 s. seguido por una primera pausa de una duración **Tb** (de una duración, por ejemplo, entre 0 y 10 s) que es seguido entonces por CT durante un periodo de tiempo **Tc** (de una duración, por ejemplo, entre 5 y 300 s, preferentemente 10 - 60 s), y una segunda pausa de una duración **Td** (entre 0 y 10 s). El intervalo de tiempo **Tb + Tc + Td** se selecciona para que sea lo bastante corto como para que el nivel del efecto fisiológico se encuentre por encima de una fracción previamente determinada del nivel inicial del efecto fisiológico que se encontraba presente al término de la NS.

La frecuencia de la rTMS se puede encontrar en el intervalo de 0,1 Hz a 50 Hz, preferentemente 5 - 20 Hz, y el tiempo entre episodios consecutivos de rTMS puede ser tal como se ha indicado en lo que antecede. El primer ciclo **40** es seguido entonces por, al menos, un ciclo **42** adicional que consiste en TMS, una primera pausa, CT y una segunda pausa. Durante cada ciclo, el CT se entrega al tiempo que la región del cerebro se encuentra en un estado estimulado a continuación de la TMS. El protocolo puede implicar ciclos de control en los que no se entrega TMS alguna (la bobina **6** no está excitada). El protocolo de la figura 2 se puede repetir entonces para cada una de una o más regiones adicionales del cerebro.

#### Ejemplo:

En un estudio clínico que fue realizado en Israel, pacientes con Alzheimer leve - moderado (DSM - IVR) (mini examen de estado mental, MMSE de 18 a 24) se trataron por el sistema de la invención en el que la NS fue rTMS BiFásica con una frecuencia de 10 Hz, el tiempo de pulso fue de 2 s, y la tasa de repetición fue de 30 - 50 s. La intensidad de rTMS se estableció a 80 - 90 % del umbral motor. Había 6 regiones del cerebro que se trataron en total, de entre las cuales se trataron 3 cada día. Las regiones del cerebro fueron elegidas como aquellas conocidas por verse afectadas y deteriorarse en la AD. Las regiones del cerebro que se trataron fueron: Broca, Wernicki, Izquierda Somatomotora, Derecha Somatomotora, Derecha Prefrontal Dorsolateral, Izquierda Prefrontal Dorsolateral. Las regiones fueron localizadas por una exploración de MRI. Cada región del cerebro recibió una posología de 20 trenes de pulsos, o 400 pulsos en conjunto. El paciente recibió un total de hasta 1.200 pulsos por día. El CT se inició inmediatamente o dentro un plazo de 5 segundos a continuación del final del tren de NS, y se prolongó durante 30 - 50 s, hasta que se administró el siguiente tren de pulsos de NS. El desempeño cognitivo de los pacientes fue medido por ADAS - COG (Puntuación de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer, Prueba Cognitiva Secundaria), que es la prueba convencional para la evaluación de los tratamientos de la AD (incluyendo, por ejemplo, fármacos aprobados por la FDA) en el pretratamiento, entre tres y seis días a continuación del término de 6 semanas de sesiones diarias, y entre tres y diez días a continuación del término de 3 meses de unas sesiones de tratamiento dos veces a la semana. Como resultado del tratamiento, las puntuaciones de los pacientes de la

ADAS - COG mejoraron en - 4,2 puntos (después de 6 semanas de tratamiento), y en otros - 4,0 puntos después de los siguientes 3 meses de tratamiento (ambos estadísticamente significativos,  $p < 0,05$ ).

Por comparación, se ha notificado que el CT por sí mismo proporciona solo una mejora de aproximadamente - 0,5 a - 2 (véase, por ejemplo: Spector y col., Orrelli y col. y Oder y col.)

- 5 Para un tratamiento solo de TMS o rTMS, los inventores de la presente invención no tienen conocimiento de publicación alguna que indique una mejora en las funciones cognitivas más allá de un efecto transitorio observado solo inmediatamente a continuación del tratamiento en los pacientes de AD (véase, por ejemplo, Cotelli y col. 2008).

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema de tratamiento neurológico que comprende:

- (a) una modalidad de estimulación neurológica (NS) configurada para administrar una estimulación neurológica a una región del cerebro;
- (b) una modalidad de entrenamiento cognitivo (CT) configurada para administrar un CT a una región del cerebro;
- (c) un procesador configurado para ejecutar una sesión de tratamiento neurológico, comprendiendo la sesión de tratamiento:

para  $i = 1$  a  $M$ , en la que  $M$  es un número de regiones del cerebro, y  $M$  es al menos 1;

- para  $j = 1$  a  $N(i)$ , en la que  $N(i)$  es un número de veces que se va a estimular una región del cerebro  $i$  y  $N(i)$  es al menos 2;

- (1) activar la modalidad de NS durante una cantidad previamente determinada de tiempo a la región del cerebro  $i$  para proporcionar una cantidad de estimulación neurológica  $P_{ij}$  seleccionada como para dar lugar a un efecto fisiológico previamente determinado, teniendo dicho efecto fisiológico un nivel inicial que decae en el tiempo después del término de la activación de la NS; y

- (2) activar la modalidad de CT para administrar un CT a una región del cerebro  $i$ , siendo activada la modalidad de CT en un tiempo previamente determinado en relación con el periodo de activación de la modalidad de NS,

**caracterizado porque**, para  $j = 2, \dots, N(i)$ , la aparición  $j$  de la activación de la modalidad de NS tiene lugar cuando el nivel del efecto fisiológico previamente determinado, causado por la aparición  $j - 1$  de la activación de la modalidad de NS se encuentra por encima de una fracción previamente determinada del nivel inicial.

2. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el efecto fisiológico es un efecto que es cuantificable por uno cualquiera o más de fMRI, EEG, PET, SPECT, ERP, medidas cognitivas, EMG y MEP.

3. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $M$  y  $N(i)$  se seleccionan de tal modo que  $P_{ij}$  es una mínima cantidad de NS que produce el efecto fisiológico previamente determinado.

4. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la NS está seleccionada de entre el grupo que consiste en al menos uno de, corriente CC, corriente CA, tensión de CC, tensión de CA, tDCS, EST, campo magnético, campo eléctrico, radiación de RF, radiación de microondas, radiación de infrarrojos, radiación óptica, radiación ultravioleta, radiación de rayos X, ultrasonidos y ondas mecánicas.

5. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la modalidad de NS está configurada para administrar uno o ambos de (A) NS a partir de dos o más fuentes de NS y (B) dos o más tipos de estimulación NS.

6. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el CT implica una tarea diseñada para mejorar la retención de nombres de objetos comunes, las asociaciones rostro - nombre, las asociaciones objeto - ubicación, el desempeño en una tarea de memoria prospectiva, la orientación a la realidad, preguntar / memorizar sucesos actuales o la resolución de rompecabezas de laberintos o crucigramas computarizados simples.

7. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el CT está seleccionado de entre el grupo que consiste en estimulación visual, estimulación auditiva, estimulación olfativa, estimulación táctil y estimulación espacial.

8. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la NS es TMS.

9. El sistema de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la TMS es rTMS.

10. El sistema de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la rTMS tiene una frecuencia de 0,5 Hz a 30 Hz.

11. El sistema de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la rTMS tiene un tiempo de pulso de 0,5 s a 5 s.

12. El sistema de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la intensidad de rTMS se encuentra en el intervalo de 40 % a 110 % de un umbral motor.

13. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la modalidad de CT es activada dentro un plazo de 15 segundos después del término de la activación de la modalidad de NS.

14. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dos activaciones consecutivas de la modalidad de NS presentan una separación de 5 s a 120 s.

15. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $\sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^{N(i)} P_{ij}$  es menor que una constante previamente determinada por debajo de la cual no tiene lugar un efecto secundario previamente determinado.

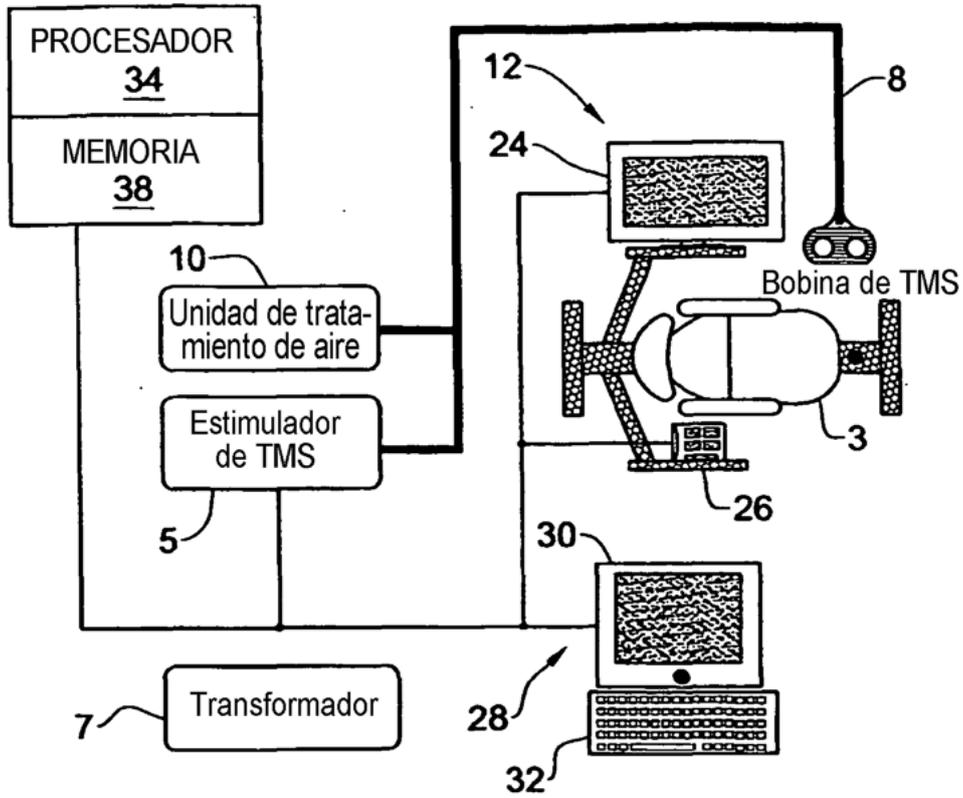


FIG. 1

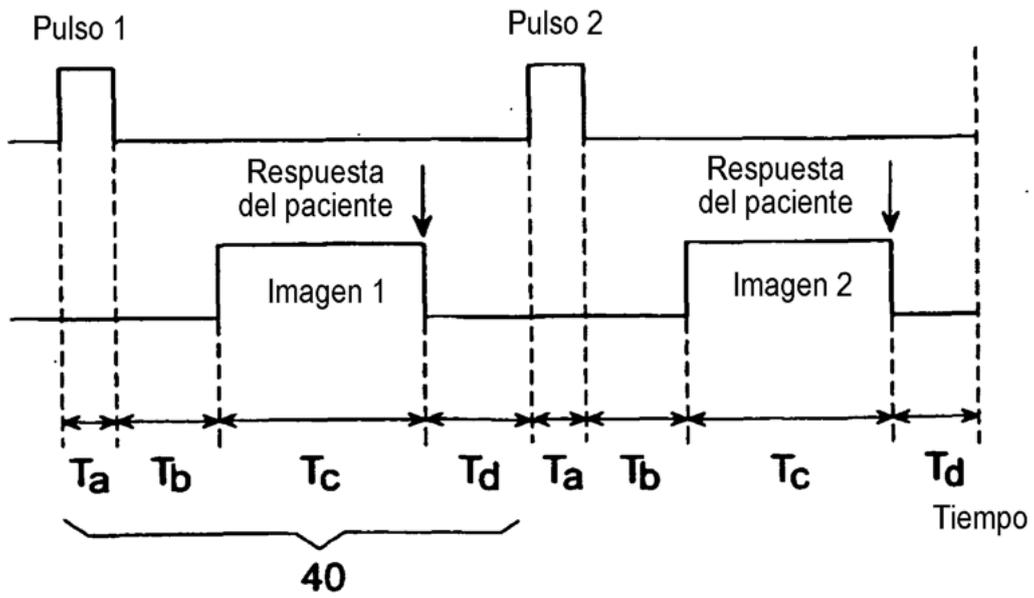


FIG. 2