

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 442**

51 Int. Cl.:

<b>A61N 1/02</b>	(2006.01) <b>A61N 1/36</b>	(2006.01)
<b>A61N 1/04</b>	(2006.01) <b>A61N 2/02</b>	(2006.01)
<b>A61N 1/05</b>	(2006.01)	
<b>A61N 1/06</b>	(2006.01)	
<b>A61N 1/18</b>	(2006.01)	
<b>A61N 1/20</b>	(2006.01)	
<b>A61N 1/32</b>	(2006.01)	
<b>A61N 1/34</b>	(2006.01)	
<b>A61N 1/372</b>	(2006.01)	
<b>A61N 2/00</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2014 PCT/US2014/021889**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO14138620**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2014 E 14760682 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2964315**

54 Título: **Sistema para el tratamiento de la disfunción neuromotora**

30 Prioridad:

**07.03.2013 US 201361774207 P**  
**13.03.2013 US 201361780924 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.02.2019**

73 Titular/es:

**RESEARCH FOUNDATION OF THE CITY  
UNIVERSITY OF NEW YORK (100.0%)  
230 W 41st St. No. 7  
New York, NY 10036, US**

72 Inventor/es:

**AHMED, ZAGHLOUL**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 699 442 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 para el tratamiento de la disfunción neuromotora

## 5 ANTECEDENTES

Las presentes enseñanzas se refieren de forma general al campo de proporcionar estimulación al tejido del sistema nervioso central, músculos, nervios o combinaciones de los mismos y, más concretamente, a un sistema para mejorar el deterioro de la comunicación nerviosa o neuromuscular mediante estimulación multipunto.

10

El sistema nervioso comprende el sistema nervioso central y el periférico. El sistema nervioso central está compuesto por el cerebro y la médula espinal y el sistema nervioso periférico consiste en todos los otros elementos nerviosos, concretamente los nervios y ganglios fuera del cerebro y la médula espinal.

15 La afectación del sistema nervioso puede ser el resultado de un traumatismo, tal como traumatismo penetrante o traumatismo contuso, o una enfermedad o trastorno incluyendo, pero sin limitarse a, defectos congénitos, parálisis cerebral, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), neuropatía diabética, demencia senil, ictus e isquemia.

20 Después de una lesión de la médula espinal (LME), las regiones de reserva del sistema nervioso central son espontáneamente capaces de reparar las vías dañadas, aunque el proceso es muy limitado. Además, a pesar de las muchas y prometedoras estrategias de tratamiento para mejorar las conexiones a través de la médula espinal dañada, la fuerza de la conectividad y la recuperación funcional de la médula espinal deteriorada son todavía insatisfactorias.

25

La estimulación eléctrica de los sistemas nerviosos central y periférico mejora la conectividad neuronal y se puede usar para mejorar la recuperación funcional después de lesiones neuronales. Es un procedimiento eficaz que provoca un brote reactivo mediante el cual puede ser posible un aumento del número de conexiones. La estimulación eléctrica también puede mejorar las conexiones funcionales al aumentar la fuerza de las débiles sinápsis existentes y/o provocando la sinaptogénesis. Uno de los conceptos emergentes es que el sistema nervioso contiene vías latentes que se pueden activar mediante estimulación eléctrica o manipulación farmacológica.

30

La mayoría de los procedimientos que usan estimulación eléctrica utilizan un paradigma de uno o dos puntos en la cual se aplican estímulos unipolares o bipolares en puntos de la vía nerviosa en cuestión. La eficacia de esta estimulación depende de la propagación activa de un potencial de acción.

35

Hay un gran afán de mejorar la eficacia de la estimulación eléctrica para tratar de forma más satisfactoria o incluso revertir las disfunciones neuromotoras. Los sistemas de tratamiento pueden ser muy complejos. Es necesario un equipo que reduzca los riesgos y que también cubra la necesidad de un sistema de tratamiento que sea más sencillo de aplicar y que aun así mejore de forma segura la función y el control motores. La memoria descriptiva de la patente estadounidense número US 2013/035745 desvela un sistema y un procedimiento para tratar el deterioro de la comunicación nerviosa. El deterioro de la comunicación nerviosa está presente en una vía nerviosa, que puede ser una vía cortico-neuromuscular, una vía nerviosa intracerebral o una vía cortico-sensorial. Se aplica una estimulación externa sincronizada en un primer punto en las proximidades de un primer componente nervioso al final de la vía nerviosa y en un segundo punto en las proximidades de un segundo componente nervioso en el otro extremo de la vía nerviosa. Dos señales nerviosas inducidas de saludo llegan a la vez a un punto de deterioro de la comunicación nerviosa de la vía nerviosa, activando y estimulando un proceso de rehabilitación mediante el cual la conexión nerviosa mejora de forma permanente. Las señales eléctricas aplicadas sincronizadas aplicadas a los puntos primero y segundo pueden tener una polaridad opuesta en la estimulación nerviosa dipolar o pueden tener una polaridad y forma de onda idénticas en una estimulación nerviosa en fase.

50

La memoria descriptiva de la patente estadounidense número US 20131053922 desvela un sistema y un procedimiento para tratar enfermedades neuromusculares, incluyendo una lesión de médula espinal mediante lo que se caracteriza como estimulación cortico-muscular de dipolo (dos puntos). La estimulación de dos puntos, con electrodos cargados con carga opuesta, permite el paso de corriente continua pulsada a través de la vía cortico-muscular. Los electrodos se colocan en nervios, músculos o una combinación de ambos, que estén en lados opuestos de la columna vertebral, formando una corriente que pasa a través de la columna vertebral. Además, se puede colocar un electrodo activo en la columna vertebral y se puede colocar un electrodo de referencia fuera del sistema nervioso central. Estos procedimientos mejoran la recuperación funcional de la vía motora.

60

**BREVE RESUMEN**

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un sistema para mejorar el deterioro de la comunicación nerviosa de un individuo vertebrado y que afecta a la actividad motora de una parte periférica del cuerpo del individuo de acuerdo con la reivindicación 1. En las reivindicaciones adjuntas se definen aspectos adicionales y formas de realización preferidas. Los aspectos, formas de realización y ejemplos de la presente descripción que no están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forman parte de la invención y se proporcionan únicamente con fines ilustrativos. Además, los procedimientos presentados en la presente descripción se proporcionan con únicamente con fines ilustrativos y no forman parte de la presente invención.

Se describen a continuación sistemas y procedimientos eficaces para mejorar el deterioro de la comunicación nerviosa de un individuo vertebrado y que afecta a la actividad motora de una parte periférica del cuerpo.

La médula espinal se conecta con, y comunica el potencial de acción emitido por la corteza motora a, nuestros músculos distales para impulsar la actividad motora. La médula espinal se extiende a lo largo de la columna y se ramifica hacia las extremidades superiores e inferiores para llevar dicha señal del potencial de acción al (a los) nervio(s) asociado(s) con el (los) músculo(s) que se pretende(n) mover. Denominamos esta ruta de transmisión nerviosa "una vía nerviosa".

La estimulación asociativa provoca cambios duraderos en el sistema nervioso en base al concepto de Hebbian de plasticidad dependiente del tiempo de disparo. De acuerdo con la presente invención, la estimulación transespinal con corriente continua (tsDC) modula la plasticidad asociativa. La combinación de la estimulación asociativa con la tsDC presenta un efecto importante y de larga duración sobre la recuperación locomotora en la puesta en práctica de la presente invención, en diversas formas de realización de la misma, al aumentar la amplitud de la señal de los potenciales de acción corticalmente evocados que llegan al nervio objetivo en el músculo disfuncional.

Para los propósitos de esta descripción, se puede decir de forma general que una vía nerviosa discurre o se puede seguir desde una zona de la corteza motora asociada con un músculo periférico distal de interés hacia abajo por la médula espinal y, entonces, la vía se ramifica hacia el brazo o la pierna y termina en el nervio de control asociado con el músculo de interés. A la ubicación espinal de esta ramificación nerviosa nos referimos en el presente documento como una "unión espinal" de la vía nerviosa. La corteza motora produce actividad del músculo emitiendo una señal que se propaga hacia abajo de la vía y a través de la unión espinal hasta el nervio objetivo para producir la actividad del músculo de interés.

En diversas puestas en práctica de la presente invención, se demuestra que la estimulación triple de la vía neuromotora disfuncional es altamente eficaz reduciendo la disfunción. En una forma de realización ilustrativa, el (los) nervio(s) distal(es) asociado(s) con el (los) músculo(s) disfuncional(es) de interés son estimulados con una señal de estimulación pulsada ("estimulación distal" pulsada), la unión espinal de la vía nerviosa de interés es estimulada con una señal sustancialmente invariable continua ("estimulación de la unión espinal" constante) y una ubicación por encima de la unión espinal de esa vía nerviosa a través de la cual pasa el potencial de acción cortical es estimulada con una señal de estimulación pulsada ("estimulación cortical pulsada").

La estimulación cortical pulsada se puede aplicar, por ejemplo, mediante la aplicación de pulsos eléctricos o magnéticos. La estimulación cortical pulsada se aplica a la corteza motora, o a lo largo de la vía nerviosa de interés, descendiendo desde la corteza motora hasta una ubicación por encima de la unión espinal, aproximadamente 10 cm por encima de la unión espinal si se usa estimulación magnética pulsada o en cualquier lugar por encima de la unión espinal si se usa estimulación eléctrica, siempre que si la unión está en la región lumbar, entonces la colocación es cualquier lugar entre las ubicaciones torácica a cervical. Para la ubicación cervical de la unión espinal, la estimulación eléctrica cortical pulsada se puede aplicar a nivel de los procesos mastoideos (bilateralmente) para activar el tracto cortico-espinal. (La estimulación magnética pulsada aplicada al cráneo es conocida como estimulación magnética transcraneal ("EMT")).

Las estimulaciones distal y cortical inducen, cada una, señales de respuesta, es decir, una señal de estimulación distal pulsada inducida y una señal de estimulación cortical pulsada inducida que se comunican a lo largo de la vía nerviosa de interés hacia la unión espinal. La señal de estimulación de la unión espinal se aplica primero en la ubicación de la unión espinal y, a continuación, se programa la aplicación de cada una de las estimulaciones distal y cortical de forma que sus señales inducidas lleguen simultáneamente a la ya estimulada unión espinal en esa vía nerviosa disfuncional.

De acuerdo con la presente invención, la estimulación contante de la unión espinal, tal como la tsDC, modula la plasticidad asociativa cuando se combina con la estimulación asociativa, produciendo un efecto importante y de larga duración sobre la recuperación locomotora. La presente invención corrige, revierte o mejora la disfunción neuromotora. A menudo dicha disfunción se manifiesta como un miembro que rinde por debajo de lo normal, como un brazo o pierna, mano o pie, espásticos, débiles o paralizados. Se pueden estimular nervios grandes y pequeños.

- 5 En la puesta en práctica de las formas de realización de nuestro triple sistema, procedimiento y equipo de estimulación, la combinación de nuestra tsDC asociada con la estimulación asociativa, cortical y periférica, ha demostrado una disminución sustancial de la disfunción.
- 10 En una o más formas de realización, el sistema de estas enseñanzas incluye un primer componente generador de señales configurado para proporcionar señales de estimulación periférica pulsada en la parte periférica del cuerpo de interés, un segundo componente generador de señales configurado para proporcionar una señal de estimulación de la corteza motora pulsada para provocar una señal de potenciales de acción de la corteza motora, un componente generador de señales de nivel sustancialmente continuo configurado para proporcionar corriente CC, o
- 15 estimulación de flujo direccional, señal en una unión espinal nerviosa, y un componente de control configurado para controlar la programación de las señales de estimulación de la corteza motora; la programación de las señales de estimulación periférica pulsada y la señal de estimulación de la corteza motora pulsada se controla de forma que una señal periférica de la parte del cuerpo periférica y una señal motora pulsada de la zona de la corteza motora estén presentes sustancialmente simultáneamente en la unión espinal nerviosa cuando la unión espinal nerviosa está
- 20 siendo estimulada por la señal espinal con CC sustancialmente continua.

La anterior señal con CC también se denomina estimulación transespinal con corriente continua catódica, tsDC, y se aplica desde el cátodo de la fuente de la señal de estimulación con CC de nivel continuo, que puede incluir una pequeña rampa al principio y al final de la duración de la señal. Otras puestas en práctica de las fuentes de energía de estimulación direccional aplicadas a la unión espinal también están dentro del alcance y puesta en práctica de la presente invención que, a modo ilustrativo pero sin limitar el alcance de la invención, en una forma de realización podría incluir TMS repetitiva, o un equivalente de la estimulación polar catódica, si así se concibe.

- En una o más formas de realización, el procedimiento de estas enseñanzas incluye proporcionar señales de estimulación periférica pulsada en la parte del cuerpo periférica, proporcionando una señal de estimulación de la corteza motora en una zona de la corteza motora, y proporcionando una señal de estimulación espinal catódica de sustancialmente corriente continua en una unión espinal nerviosa, seleccionando la programación de las señales de estimulación periférica pulsada y la señal de estimulación de la corteza motora pulsada de forma que una señal motora hacia atrás de la parte del cuerpo periférica y una señal motora pulsada de la zona de la corteza motora
- 30 estén presentes sustancialmente simultáneamente en la unión espinal nerviosa cuando la unión espinal nerviosa está siendo estimulada por la señal de estimulación espinal.

Se desvelan otras diversas formas de realización.

- 40 Para una mejor comprensión de las presentes enseñanzas, junto con otras y adicionales necesidades de las mismas, se hace referencia a los dibujos adjuntos y se indicará una descripción detallada y su alcance en las reivindicaciones adjuntas.

#### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

- 45 La figura 1 muestra una realización del sistema de estas enseñanzas;  
las figuras 2a, 2b muestran una aplicación de una realización del sistema y procedimiento de estas enseñanzas;  
la figura 3 muestra otra realización del sistema de estas enseñanzas;  
la figura 4 muestra una realización de un componente del sistema de estas enseñanzas;
- 50 la figura 5A-D muestra una realización del sistema de estas enseñanzas para los protocolos tsDC + cortico-ciático y espino-ciático (CSA);  
la figura 6A-C muestra una realización del sistema de estas enseñanzas para el protocolo tsDC + espino-ciático (SSA);  
las figuras 7A-D muestran los resultados de una aplicación ejemplar del procedimiento y sistema de estas enseñanzas;
- 55 la figura 8 muestra la prueba del clavijero en la cual el tratamiento para las manos proporciona un menor tiempo con el clavijero en sujetos normales;  
la figura 9 muestra que la aceleración del movimiento en la articulación de la muñeca aumentó significativamente después del tratamiento completo;

la figura 10 muestra una evaluación de tres semanas de la mejora de la fuerza de un sujeto con parálisis cerebral: El lado sin tratar permaneció sin cambios. El lado tratado manifiesta una significativamente mayor fuerza de capacidad de agarre de la mano;

la figura 11a-f muestra los resultado antes, durante y después para un sujeto (PC);

- 5 las figuras 12A-B muestran evaluaciones de tres semanas del sujeto con PC de 11a-f;  
las figuras 13A-D muestran cambios electrofisiológicos longitudinales registrados del músculo deltoide anterior en el mismo sujeto con PC de las figuras 10-12;  
las figuras 14a-b muestran la prensión de la mano derecha durante la tarea de la prueba del clavijero antes y después del tratamiento (6 semanas) para un sujeto con PC diferente; y  
10 las figuras 15A-B muestran, para un sujeto con ictus, una mejora del movimiento 3D de la articulación del codo izquierdo.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA FORMA DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

15 La siguiente descripción detallada presenta los modos actualmente contemplados de llevar a cabo al invención. La descripción no debe considerarse en sentido limitativo, sino que está hecha únicamente con el propósito de ilustrar los principios generales de la invención, puesto que el alcance de la invención está definido de la mejor forma posible en las reivindicaciones adjuntas.

20 Como se usan en el presente documento, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

A menos que se indique otra cosa, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etc., que se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones deben entenderse como modificados

25 en todos los casos por el término "aproximadamente".

Se describen a continuación sistemas y procedimientos eficaces para mejorar el deterioro de la comunicación nerviosa de un individuo vertebrado y que afecta a la actividad motora de una parte periférica del cuerpo.

30 Una realización de las presentes enseñanzas, procedimiento y equipo proporciona un sistema y un procedimiento para el tratamiento de la parálisis que aborda la disfunción de movilidad mejorando la transmisión de señales motoras desde la corteza motora hasta los músculos distales. Se ha demostrado una reversión sustancial de la parálisis y de la disfunción relacionada en ratones de laboratorio y en sujetos humanos. En diversas realizaciones el tratamiento de movilidad de las presentes enseñanzas se administra mediante el manejo del centro de tratamiento  
35 de estimulación desvelado.

Una realización del presente tratamiento de movilidad se aplica a una vía motora sospechosa para revertir el trastorno de transmisión de señales neuromotoras que presumiblemente está retrasando la función muscular. La disfunción se trata independientemente de la causa original de tal disfunción. El tratamiento ha demostrado la  
40 reversión de la parálisis o de otra patología con movilidad deteriorada.

El tratamiento se basa en la combinación de estimulaciones cortical, espinal y de nervios/músculos asociados programadas. En un ejemplo, se aplican tres señales de estimulación simultáneas en ubicaciones estratégicas a lo largo de una vía motora nerviosa con diagnóstico de fallo para mejorar la señal motora transmitida al músculo distal.

45 En un tratamiento ilustrativo, se aplica estimulación transespinal con corriente continua de nivel constante (tsDC) en la zona superficial por encima de la unión nerviosa espinal donde la vía nerviosa del sujeto se ramifica hasta el(los) músculo(s) objetivo. Se usan electrodos de esponja o gel de contacto para garantizar una estimulación transespinal con CC de nivel constante en la unión espinal así como para controlar la densidad de corriente de la estimulación aplicada.

50

En una puesta en práctica ilustrativa la invención incluye una combinación de estimulaciones, incluyendo estimulación pulsada de una zona de la corteza motora que está asociada con el músculo disfuncional objetivo y estimulación pulsada aplicada a la zona del nervio asociado con el músculo disfuncional objetivo. La estimulación de la corteza motora es una estimulación magnética pulsada sin contacto o, alternativamente, estimulada con  
55 estimulación eléctrica con CC pulsada. El nervio periférico se estimula con CC pulsada. Las estimulaciones eléctricas se logran con electrodos convencionales.

En una realización ilustrativa, la estimulación de la corteza motora y de los músculos distales se conoce generalmente como estimulación asociativa pareada (PAS). Nosotros usamos una forma modificada de PAS,  
60 aplicando dos pulsos en un ciclo para crear pulsos periféricos duales para inducir cambios en la corteza (pulso con

retardo largo) y en la médula espinal (pulso con retardo corto) durante el protocolo de estimulación triple. El efecto de la combinación única de tsDC simultánea y cualquier PAS es la mejora sustancial de la transmisión de la señal motora en la vía que falla. Ahora se aplica una señal motora mejorada al músculo de interés, con el resultado de una mejora cuantificada en la movilidad (cuantificable en cuanto a fuerza, velocidad, amplitud de movimiento y/o destreza, etc.)

En una o más formas de realización, el sistema de estas enseñanzas incluye un primer componente generador de señales configurado para proporcionar señales de estimulación periférica pulsada en la parte periférica del cuerpo, un segundo componente generador de señales configurado para proporcionar una señal de estimulación de la corteza motora pulsada en una zona de la corteza motora, un componente generador de señales de CC de corriente sustancialmente continua configurado para proporcionar una señal de estimulación espinal de corriente continua de nivel relativamente constante en una unión espinal nerviosa y un componente de control configurado para controlar la programación de las señales de estimulación periférica pulsada y la señal de estimulación pulsada de la corteza motora. En una puesta en práctica, se producen varios pulsos periféricos por pulso cortical. La programación de las señales de estimulación periférica pulsada y la señal de estimulación de la corteza motora pulsada está controlada por el controlador de forma que una señal motora hacia atrás de la parte del cuerpo periférica y una señal motora descendente de la corteza motora están presentes sustancialmente simultáneamente en la unión espinal nerviosa cuando la unión espinal nerviosa ha sido y está siendo estimulada por la señal de CC básicamente constante.

En una configuración, el electrodo activo del componente generador de señales sustancialmente de CC proporciona una estimulación catódica en la unión espinal. En un ejemplo adicional, el componente de control está configurado para proporcionar la señal de estimulación espinal de corriente continua en la unión espinal nerviosa antes de que se apliquen las señales de estimulación periférica pulsada y la señal de estimulación de la corteza motora pulsada y, por consiguiente, para proporcionar un primer pulso como una señal de estimulación periférica al nervio del músculo de interés y proporcionar, después de un retardo de tiempo después de proporcionar el primer pulso, un segundo pulso de la señal de estimulación periférica al nervio del músculo de interés y proporcionar, después de otro retardo de tiempo después de proporcionar los pulsos primero y segundo, la señal de estimulación de la corteza motora pulsada, seleccionando el retardo de tiempo y el otro retardo de tiempo de forma que una señal motora hacia atrás desde el nervio estimulado para el músculo y la señal motora pulsada de la corteza motora estén presentes básicamente simultáneamente en la unión espinal nerviosa cuando la unión espinal nerviosa está siendo estimulada por la señal de sustancialmente CC.

En la forma de realización de la figura 1a, el estimulador periférico (103) emite estimulación con CC pulsada al paciente a través de los cables +/-, que se muestran saliendo desde el conector i/o (161). Los cables se fijan al nervio asociado con el músculo con disfunción. Los electrodos de estimulación periférica se sitúan sobre el nervio y se pueden colocar en el tronco nervioso principal para estimular un gran grupo de músculos. La colocación se realiza en el nervio asociado con el músculo o músculos con disfunción. Por ejemplo, los electrodos se podrían colocar en la pierna, detrás de la rodilla, en el pie, en el brazo, en la muñeca u hombro, todo dependiendo del objetivo para el paciente.

Realizaciones diversas

Una forma de realización del sistema de estas enseñanzas se muestra en las figuras 1-4, donde el sistema de estimulación (100) incluye un primer estimulador (101) que proporciona estimulación de la corteza motora. En una forma de realización ejemplar, el primer simulador (101) podría ser, por ejemplo, pero sin limitarse a, un estimulador magnético pulsado convencional o un estimulador con CC pulsada convencional. Un segundo estimulador (102) proporciona estimulación transespinal con CC continua a la unión espinal nerviosa. En una forma de realización ejemplar, el segundo estimulador podría ser, pero no se limita a, una fuente convencional de estimulación con CC continua capaz de proporcionar una señal de corriente baja seleccionada continua, con mínima variación, y usando electrodos de esponja y con una pequeña rampa ascendente y rampa descendente al principio y al final de la estimulación, todo para minimizar el encendido y apagado de los artefactos. Un tercer estimulador (103) proporciona estimulación del (de los) nervio(s) asociado(s) con una zona(s)/músculo(s) disfuncional(es) de interés. En una forma de realización ejemplar, el tercer estimulador puede ser, pero no se limita a, un estimulador pulsado convencional capaz de suministrar estimulación con CC pulsada.

El estimulador (101) proporciona estimulación pulsada a la corteza motora. Por ejemplo, esto puede ser estimulación eléctrica con CC o magnética pulsada y puede ser una unidad autónoma o incorporada al centro de control (105). En una forma de realización del sistema (100), el estimulador magnético (101) está incluido como un sistema de estimulación magnética autónomo para el suministro sin contacto de estimulación magnética pulsada a la corteza motora.

60

El centro de control (105) incluye además un controlador/sincronizador del sistema (104) configurado para controlar y/o sincronizar los estimuladores (101, 102, 103) y, en una forma de realización, incluye un medio compatible con ordenador no transitorio (tal como, pero sin limitarse a, una RAM) y un componente de I/O (104A) para proporcionar sincronización, control y/o programación de señales desde el controlador (104) a los estimuladores externos, tales como el primer simulador (101). En la forma de realización ilustrativa de la figura 1, el controlador/sincronizador (104) en el I/O (104A) suministra una señal de disparo (127) para activar el estimulador (101) de acuerdo con las puestas en práctica de la invención tratadas a continuación.

En una forma de realización ilustrativa, el sistema incluye además un equipo auxiliar incluyendo un amplificador de canales (106), grabadora de datos (107) (que puede incluir también la captura de potenciales evocados motores de los músculos y EMG) y un ordenador (108), donde el ordenador es compatible además con la sincronización, control y/o estimulación y adquisición de datos. El ordenador (108) y/o controlador/sincronizador del sistema (104) pueden, en una forma de realización, incluir uno o más procesadores (120) y medios compatibles con ordenador (130), como se muestra adicionalmente en la figura 4, donde el medio compatible con ordenador tiene un código informáticamente legible incorporado en el mismo que, cuando se ejecuta en el uno o más procesadores, hace que el uno o más procesadores lleven a cabo el procedimiento de estas enseñanzas. En la forma de realización mostrada en la figura 4, el uno o más procesadores (120) se conectan operativamente al medio compatible con ordenador (130) por medio de un componente de conexión, tal como un bus de ordenador (135).

La figura 2a muestra una forma de realización adicional de la invención, incluyendo un estimulador transespinal (102), un electrodo de esponja (115) que proporciona estimulación catódica colocado sobre el segmento de la columna vertebral adecuado. En la puesta en práctica de formas de realización de la invención, para la estimulación de las extremidades superiores, el electrodo de esponja (115) se coloca en el segmento cervical en la zona de C6 a T1, y para la extremidad superior se coloca en la zona de los niveles vertebrales T10 y L1. Estas zonas presentan asociaciones conocidas con los nervios distales relacionados con los músculos objetivo de interés, como sabrán los expertos en la materia. El electrodo de retorno se coloca en una ubicación ósea tal como en la pierna inferior.

En una forma de realización ilustrativa, durante el tratamiento, los pacientes se sientan cómodamente en un sillón. El electrodo tsDC catódico (115) se aplica sobre el segmento de la columna vertebral adecuado, p. ej., el segmento (113). La bobina de TMS se coloca sobre la representación de la corteza motora de la extremidad superior para el grupo de extremidades superiores o sobre la representación de la extremidad inferior para los grupos de extremidades inferiores. Los electrodos periféricos se colocan sobre el nervio de interés.

En una puesta en práctica ilustrativa, las estimulaciones tsDC y TMS se aplican al comienzo de la sesión y permanecen encendidas durante su duración, simultáneamente con estimulación periférica multi-pulso. El sistema convencional (10/20) se usa para ubicar el lugar de colocación adecuado de la estimulación con bobina (o alternativamente electrodo), como saben los expertos en la materia. Las sesiones de estimulación típicas duran 20 minutos y se repiten según sea necesario, varias veces por semana, durante un número de semanas, y según el nivel de mejora del (de los) músculo(s) tratado(s) de interés.

Un potencial evocado o respuesta evocada es un potencial eléctrico del sistema nervioso generado tras la presentación de un estímulo, distinto de los potenciales espontáneos, como se detecta por electroencefalografía (EEG), electromiografía (EMG) u otro método de registro electrofisiológico. En la puesta en práctica de la invención, durante la estimulación, el potencial evocado motor (PEM) se registra convencionalmente mediante electrodos de superficie bipolares de distancia inter-electrodo fija de 2,5 cm y la EMG se registra desde los músculos ipsilateral y contralateral (respecto a la corteza motora estimulada) en las extremidades superior e inferior según sea necesario.

En una forma de realización ilustrativa, la intensidad de estimulación se ajusta hasta aproximadamente el 115% del umbral activo. El umbral motor activo se define como la mínima intensidad de estímulo que produce una respuesta evocada motora consistente. En una forma de realización ilustrativa, la estimulación magnética del estimulador (101) se aplica con una frecuencia de 0,3 Hz. En una ilustrativa se usa una bobina de estimulador magnético "con forma de ocho" (140) para aplicar tal estimulación, mostrada en la figura 2a y en la figura 3, la última como parte de un sistema ilustrativo (100) que funciona junto con una plataforma del paciente, tal como un sillón médico (142), para proporcionar ambos comodidad al paciente durante las sesiones. En una forma de realización ejemplar, la estimulación de la corteza motora se lleva a cabo usando una bobina (140) situada sobre la región M1, mostrada en las figuras 2a y 3. En otras formas de realización ejemplares, la estimulación eléctrica de la corteza motora se lleva a cabo usando uno o más electrodos para efectuar la estimulación de la corteza motora.

En una forma de realización ilustrativa, pero no limitativa, la TMS se realiza con una bobina con forma de ocho (140) situada sobre la región M1 (tal como conocen dicha región los expertos en la materia). Los sujetos se sientan

cómodamente en un sillón. La cabeza se sujeta con correas a un reposa cabezas para evitar el movimiento respecto a la bobina (140). La bobina se coloca tangencial al cráneo. La bobina se mantiene estable mediante un soporte de bobina o similar que permite un ajuste sencillo.

- 5 En una forma de realización alternativa, el estimulador (102) suministra estimulación transespinal con corriente continua (tsDC) a la unión espinal de interés (113) y se mantiene con corriente constante segura, variando hasta aproximadamente 5mA, o superior, dependiendo de la tolerancia del paciente al efecto experimentado. Una sesión típica dura veinte minutos. El electrodo catódico activo del estimulador (102) (estimulador 102 "-") se coloca sobre la zona superior o inferior seleccionada del segmento espinal de la columna vertebral. Como se muestra en la
- 10 ilustración no limitativa de la figura 11a, para el tratamiento de un problema de disfunción motora de una extremidad superior, el electrodo de esponja (115) se aplica en la columna superior en torno a de C6 a T1 y el electrodo de esponja de retorno (117) se coloca sobre una ubicación no nerviosa no crítica tal como la parte ósea de la pierna, como se muestra. Los electrodos de esponja se usan para suministrar estimulación transespinal con CC de nivel constante en la unión espinal sin artefactos incómodos. Se usa un electrodo de esponja (117) grande en el electrodo
- 15 de retorno positivo de la pierna.

Como sabrán los expertos en la materia, el tamaño del electrodo de esponja catódico activo (115), es decir, la cantidad de zona superficial expuesta a la piel en la columna, se selecciona de acuerdo con consideraciones de seguridad en función del nivel de energía que se está aplicando, la densidad de corriente, consideraciones de

20 disipación de energía y datos de las características conocidas del paciente. Ejemplos ilustrativos no limitativos de tales características del paciente pueden incluir tamaño, peso, edad, diagnóstico, historia médica anterior y necesidades especiales, por ejemplo. En una forma de realización ilustrativa, tales datos (118) se cargan en el sistema (100) en el centro de control (105).

- 25 Las formas de realización de la presente invención derivan del acondicionamiento simultáneo de las neuronas espinales en la unión espinal de interés aplicando estimulación transespinal con CC constante en la unión espinal combinada con estimulación repetitiva para influir en la corteza, aplicada a la corteza motora o una extensión de la misma o proxy, por tanto, para evocar pulsos corticales, y pares de estimulación periférica pulsada aplicados al nervio distal en el miembro objetivo y músculo(s) de interés para evocar múltiples pulsos evocados periféricos, uno
- 30 para la estimulación cortical y otro para la estimulación espinal. La estimulación periférica del miembro objetivo se sincroniza con la estimulación de la corteza motora durante la aplicación continua de la estimulación transespinal en la unión espinal.

Generalmente, los electrodos distales se colocan sobre o en torno a un nervio de la extremidad superior para el

35 tratamiento de las extremidades superiores y de la extremidad inferior para el tratamiento de las extremidades inferiores. Los electrodos se colocan en la zona del nervio de forma que pase corriente a través del mismo. En una forma de realización ilustrativa, se aplica estimulación con CC pulsada a los músculos del miembro (pierna, brazo, etc.). Los electrodos de estimulación convencionales se sitúan en el (los) nervio(s) del miembro de interés. En una zona objetivo grande se puede colocar un electrodo cerca del tronco nervioso principal para estimular un gran grupo

40 de músculos y el otro electrodo se desplaza sobre tal zona nerviosa para definir la vía de estimulación nerviosa distal.

En el presente documento se desvelan formas de realización ejemplares e ilustrativas de simuladores, estimuladores, electrodos y componentes generadores de campo magnético. Se debe señalar que estas

45 enseñanzas no se limitan solo a estas formas de realización y que estas formas de realización se presentan para explicar estas enseñanzas sin limitación de la extensión y alcance de la invención desvelada.

En la puesta en práctica de las formas de realización de la invención, la posición deseada de la bobina (140) se define como la ubicación en la cual la estimulación TMS evoca el mayor PEM de la extremidad contralateral. Se

50 puede registrar una electromiografía de superficie (EMG) de los músculos usando electrodos con adhesivo en un montaje abdominal. La excitabilidad de la corteza motora se mide determinando los umbrales motores activo y en reposo de músculos de la extremidad superior, tal como deltoides anterior, bíceps braquial, tríceps braquial, flexor ulnar del carpo, extensor de los dedos y abductor corto del pulgar. La evaluación de los cambios en este grupo de músculos proporciona comprensión de los cambios funcionales en toda la extremidad superior tras el tratamiento,

55 como entenderán los expertos en la materia.

En una forma de realización ilustrativa, pero no limitativa, el umbral se define como la intensidad de estimulación necesaria para provocar un PEM detectable durante bien el reposo o bien la contracción muscular. El reposo es determinado monitorizando la EMG para que no supere un golpe de nivel bajo de 0,5 mV, y para que no supere 0,01

60 mV. El umbral activo se mide para cada músculo de interés mientras el sujeto mantiene la contracción frente a la

gravedad. Por ejemplo, los sujetos mantendrán la articulación de la muñeca en amplitud casi total, cuando se prueba el umbral del extensor de la muñeca, en esta ilustración.

5 La estimulación transcraneal se realiza en esta forma de realización usando un estimulador MagStim Rapid2. El potencial evocado motor del músculo se registra mediante electrodos de superficie bipolares de distancia inter-electrodo fija de 2,5 cm. La EMG se registra desde los músculos ipsilateral y contralateral (respecto a la corteza motora estimulada) en las extremidades superiores o inferiores. La intensidad se ajusta hasta el 115% del umbral activo. Esto es también igual al 95% del umbral motor en reposo. El umbral motor activo se define como la mínima intensidad de estímulo que produce una respuesta evocada motora consistente.

10 En una forma de realización ilustrativa, la estimulación pulsada de la corteza motora varía entre 100 - 400 mA, aproximadamente 200, amplitud de pulso de 100 - 300 microsegundos, aproximadamente 200, de 0,5 a 3 Hz de velocidad de repetición, voltaje de funcionamiento de 400-800. Para un niño, 70-100 miliamperios en 100 microsegundos es un objetivo. La estimulación magnética se aplica de forma similar, como saben los expertos en la materia. En una estimulación magnética pulsada ilustrativa, se suministra a una velocidad de 0,5 a 3 Hz, 200 microsegundos de amplitud de pulso, alcanzando niveles de corriente de estimulación equivalentes a los de la estimulación eléctrica.

20 Para calibrar la estimulación periférica, aumentamos la CC pulsada hasta un nivel tan elevado como el paciente pueda tolerar, ajustando la intensidad de corriente hasta que todo el grupo(s) muscular(es) objetivo esté(n) contrayéndose, aunque esto se ajusta en base a la tolerancia del paciente. Los dos criterios son ajustar la intensidad de los pulsos periféricos según la tolerancia del paciente y la contracción muscular. Cuanto mayor sea la contracción, mayor la mejora. Debe haber un equilibrio entre la tolerancia del paciente al dolor y la cantidad de contracción muscular para producir los resultados deseados. Estos niveles de tolerancia son específicos de cada sesión y se deben detectar en cada sesión.

30 En las puestas en práctica de la presente invención se ha usado una bobina de estimulador magnético que produce una densidad de flujo de 1,5 tesla. La estimulación a aproximadamente el 75-85% del máximo ha sido satisfactoria a una frecuencia de 0,3 Hz, es decir, un pulso cada 3 segundos, continua durante la sesión. Se establece un nivel de estimulación máximo no limitativo en 1,5 tesla para estimulaciones normales medias.

35 En una forma de realización, la estimulación periférica se proporciona con un estimulador Digitimer (modelo DS7AH) para estimular músculos periféricos. Los electrodos de estimulación están situados cerca de los troncos de los nervios de la mano para estimular un gran grupo de músculos, o cerca de un único nervio para enfocar más concretamente este tratamiento a un músculo objetivo. Los electrodos se colocan en la extremidad superior para el protocolo de las extremidades superiores y en la extremidad inferior para el protocolo de las extremidades inferiores.

40 En una o más formas de realización, el procedimiento de estas enseñanzas incluye proporcionar señales de estimulación periférica pulsada en la parte del cuerpo periférica, proporcionando una señal de estimulación de la corteza motora en una zona de la corteza motora, y proporcionando una señal de estimulación espinal de corriente continua constante en una unión espinal nerviosa, seleccionando la programación de las señales de estimulación periférica pulsada y la señal de estimulación de la corteza motora pulsada de forma que una señal motora hacia atrás desde la parte del cuerpo periférica estimulada y una señal motora pulsada de la zona de la corteza motora estén presentes básicamente simultáneamente en la unión espinal nerviosa cuando la unión espinal nerviosa está siendo estimulada por la señal de estimulación espinal con corriente continua constante.

50 En referencia a la figura 11a junto con la figura 11b, se muestra una aplicación de una forma de realización del sistema y procedimiento de estas enseñanzas, donde una vía nerviosa (110) se identifica con una línea discontinua que discurre desde la corteza motora (111) hacia abajo por la médula espinal (112) hasta la ubicación de una unión espinal nerviosa (113) tras la cual la vía nerviosa (110) se ramifica desde la médula espinal y se extiende hacia abajo hasta los miembros periféricos superiores, es decir, hasta el brazo (109) y los nervios/músculos distales (114) de interés. La vía nerviosa (110) conecta la corteza motora (111) con los nervios/músculos distales (114) por medio de la unión espinal (113). La presente invención de estimulación aumenta el potencial de acción de la corteza motora que llega a los nervios/músculos distales (114) mediante la estimulación de la excitabilidad neuromotora espinal, dando como resultado una mayor actividad motora y una movilidad y función mejoradas.

60 En una puesta en práctica ilustrativa de la invención, la señal de estimulación espinal con corriente continua se proporciona en la unión espinal nerviosa (113) para comenzar el protocolo y, a continuación, se aplican las señales de estimulación periférica pulsada y la señal de estimulación de la corteza motora pulsada. Más específicamente, después de aplicar la estimulación espinal, el controlador/sincronizador del sistema (104A) aplica una primera señal

de estimulación al estimulador (103) para aplicar un primer pulso de estimulación al nervio periférico asociado con un músculo que rinde por debajo de lo normal de interés en una zona distal. Después de un primer retardo de tiempo después de proporcionar el primer pulso P1, se proporciona un segundo pulso P2 como la siguiente señal de estimulación periférica del nervio que sirve al músculo de interés en la zona distal. Después de un segundo retardo de tiempo después de proporcionar el segundo pulso, se aplica la señal de estimulación de la corteza motora pulsada. Los retardos de tiempo primero y segundo se seleccionan de forma que una denominada señal motora que va "hacia atrás" por la vía nerviosa desde el nervio/músculo en la zona distal discorra hacia la unión espinal nerviosa mientras que la señal motora pulsada desde la corteza motora discorra hasta la unión nerviosa, todo en la vía nerviosa de interés, y como resultado están básicamente simultáneamente presentes en la unión espinal cuando la unión espinal nerviosa está siendo estimulada por la señal continua de estimulación transespinal con corriente continua. Los retardos de tiempo se ajustan para un retardo en el desplazamiento de la señal desde el comienzo hasta el final, p. ej., desde el comienzo de la aprobación de la señal periférica hacia la unión espinal hasta la llegada a la unión espinal. El retardo de tiempo real depende de la distancia que se va a desplazar y se ajusta en consecuencia, lo cual se expone con más detalle a continuación

15 La estimulación de la corteza motora pulsada puede ser eléctrica o de otro tipo. En un ejemplo ilustrativo, la estimulación de la corteza motora pulsada se proporciona mediante una señal de campo magnético pulsado generado por la TMS. A veces, la estimulación de la corteza motora pulsada se denomina en lo sucesivo, por conveniencia, pero no como limitación, TMS. Se sobreentiende que tal estimulación TMS puede ser proporcionada por estimulación pulsada no TMS dentro de la puesta en práctica de las formas de realización de la invención.

En una forma de realización ilustrativa, la señal de estimulación espinal con corriente continua, proporcionada como estimulación transespinal con corriente continua (tsDC), se aplica primero y permanece a un nivel continuo y fijo de corriente CC (es decir, no sustancialmente variable) mientras que las otras señales de estimulación están siendo aplicadas simultáneamente en la unión espinal objetivo de interés. Se proporciona un primer pulso P1 como una primera estimulación periférica en el nervio asociado con el músculo objetivo necesitado en un área distal. Un primer retardo de tiempo después de P1 se proporciona un segundo pulso P2 como una segunda señal de estimulación periférica de ese nervio. Después de un segundo retardo de tiempo después de proporcionar la segunda señal de estimulación periférica, se proporciona la señal de estimulación de la corteza motora pulsada (p. ej., TMS) en la zona de la corteza motora. El primer retardo de tiempo y el segundo retardo de tiempo se seleccionan de forma que una señal motora que se desplaza desde el nervio del músculo distal objetivo hasta la unión espinal y la señal motora pulsada desde la corteza motora hasta la unión espinal están básicamente simultáneamente presentes en la unión espinal cuando la unión espinal está siendo simultáneamente estimulada mediante la señal de estimulación espinal con corriente continua. La señal motora que se desplaza desde el nervio del músculo distal objetivo hasta la unión espinal se puede decir que se refleja o se desplaza hacia atrás, en el sentido de que el flujo de la señal nerviosa normal es desde la unión espinal hasta el nervio de interés.

Por tanto, se entenderá que, en una forma de realización ilustrativa, el nervio distal es doblemente estimulado, con una primera respuesta evocada del nervio proporcionando una primera señal de estimulación que se desplazará hasta el cerebro y activando la corteza somatosensorial para mejorar el efecto de la siguiente estimulación cortical directa desde el controlador/sincronizador (104) y, a continuación, se aplica una señal de programación mediante el controlador/sincronizador (104) para evocar la siguiente estimulación directa de la corteza motora para generar una señal de estimulación de pulso destinada a la unión espinal, y el controlador/sincronizador (104) aplica una señal de programación al nervio distal para evocar una señal pulsada que se desplazará por la vía nerviosa hacia atrás hacia la unión espinal, ambas programadas para impactar en la unión espinal simultáneamente con la estimulación tsDC en la unión espinal.

En una forma de realización adicional que demuestra la mejora motora, tal como tras una lesión de la médula espinal, en la puesta en práctica de la invención la tsDC catódica se combina con un protocolo de estimulación asociativa cortico-ciática (CSA), es decir, durante la tsDC hay un estímulo de pulso evocado desde un nervio distal relacionado con una disfunción neuromuscular y otro estímulo de pulso evocado desde la corteza motora, los cuales, ambos, recorren la vía nerviosa que los conecta y están presentes simultáneamente durante la estimulación tsDC en la unión espinal, en la puesta en práctica de la invención. En una forma de realización ilustrativa, el nervio es doblemente estimulado, con una primera respuesta evocada del nervio proporcionando una primera señal de estimulación y, a continuación, se aplica una señal de programación mediante el controlador/sincronizador (104) para evocar la siguiente estimulación directa de la corteza motora para generar una señal de estimulación de pulso destinada a la unión espinal, y se aplica una señal de programación al nervio distal para evocar una señal pulsada que se desplazará por la vía nerviosa hacia atrás hacia la unión espinal, ambas programadas para impactar en la unión espinal simultáneamente con la estimulación tsDC en la unión espinal.

60

En otra forma de realización, que demuestra la mejora motora, tal como tras una lesión de la médula espinal, en la puesta en práctica de la invención, la tsDC catódica se combina con un protocolo de estimulación asociativa espino-ciática (SSA), es decir, durante la tsDC se evoca un estímulo pulsado en el nervio distal objetivo y un estímulo cortical pulsado evocado en la ubicación de la médula espinal como proxy local para la estimulación directa en la corteza motora. Por lo demás, el protocolo se realiza de forma similar a la CSA, pero la estimulación cortical se logra sin la estimulación directa sobre la corteza motora.

La aplicación de SSA o CSA con estimulación tsDC mejora significativamente sus efectos inmediatos y a largo plazo al contrario que solo SSA o CSA. En cada protocolo, la estimulación produce una mejora inmediata de los rendimientos espinal y cortical, respectivamente, dependiendo de la duración del intervalo entre estímulos, en los cuales la estimulación SSA o CSA produce una potenciación a largo plazo de los rendimientos espinal y cortical, respectivamente. La aplicación de SSA o CSA durante la estimulación tsDC mejora significativamente sus efectos inmediatos y a largo plazo.

En una forma de realización, en ratones de laboratorio con LME unilateral, cuatro sesiones consecutivas de 20 min de CSA más tsDC disminuyeron significativamente la tasa de error en una prueba de caminar en una escalera horizontal. Esta forma de conexión asociativa mejorada artificialmente se traduce en una forma de aprendizaje motor que no depende de la práctica o la experiencia. Cabe destacar que se observaron resultados favorables a corto plazo. En otra forma de realización, la SSA repetitiva más tsDC indujo una mejora significativa en comparación con los datos de partida durante la aplicación y un aumento significativo de los resultados tras la prueba en comparación con los de antes de la prueba.

Para una electroestimulación directa de la corteza motora, el cátodo se coloca en la ubicación de la corteza motora y, a continuación, el electrodo de referencia se coloca cerca. Se pueden usar electrodos de EEG para la estimulación cortical junto con gel conductor.

Para la estimulación SSA, se usa una extensión, o proxy, de la corteza motora. En una forma de realización ilustrativa, para el tratamiento de los miembros superiores, los electrodos se colocan en la ubicación mastoidea en la cabeza. En otra forma de realización ilustrativa, para la extremidad inferior, se puede usar la columna torácica. En cada caso la unión espinal se encuentra entre los lugares de estimulación cortical y periférica en la vía de interés.

Como se muestra en las figuras 5-6 los usos están también dentro de la puesta en práctica de la presente invención, donde la triple estimulación se combinó con éxito con bien la SSA o la CSA en el tratamiento de los sujetos. Se hace referencia al texto de esas figuras 5-6.

Se desvelan a continuación formas de realización ejemplares adicionales. Estas enseñanzas no se limitan solo a la forma de realización ejemplar y la forma de realización ejemplar se proporciona solo para explicar estas enseñanzas.

En una forma de realización ilustrativa del protocolo de programación de la sincronización ilustrado en la figura 2b, se inicia un ciclo de estimulación aplicando un primer pulso de estimulación distal (P1) mediante un estimulador (103) al nervio periférico que abastece al músculo distal de interés. Después de algo de retardo de tiempo, se aplica un pulso de la corteza motora (TMS) a la corteza motora mediante un estimulador (101). Antes de aplicar ese pulso TMS, se aplica un segundo pulso (P2) al mismo nervio periférico mediante un estimulador (103). El pulso P2 en el nervio se aplica antes porque la señal del nervio periférico que es generada tardará más en llegar a la unión espinal de lo que tardará en llegar allí el pulso cortical generado con la TMS. La tsDC se aplica a la zona de la unión espinal de forma continua durante la sesión.

El primer pulso aplicado al nervio periférico inicia una respuesta sensorial en el lugar de estimulación. Esta respuesta sensorial se desplazará al cerebro y activará la corteza somatosensorial teniendo un efecto durante el tiempo que se aplica el pulso cortical a la corteza motora. En formas de realización de la invención, la programación se establece, por tanto, para lograr la triple estimulación simultánea deseada de la unión espinal como parte de esta invención.

En una forma de realización ilustrativa, tratamiento de un músculo con disfunción del brazo, los dos pulsos periféricos se aplican antes que el pulso cortical. Se suministra un pulso periférico aproximadamente 30 ms antes que el pulso cortical y se suministra un segundo pulso periférico con un retardo que varía entre 3 a 12 ms antes que el pulso TMS. Ahora el pulso emitido por la corteza motora llegará a la unión nerviosa en aproximadamente 4-6 ms para coincidir con el pulso periférico del brazo. Un efecto de este paradigma es fortalecer la conexión entre la corteza motora primaria y la médula espinal.

Tabla 1. Retardo periférico: Estimación de los intervalos entre estímulos (ISI):

Lugar de estimulación	Retardo de las ondas F (media)	Retardo periférico final estimado
Muñeca (nervio medio o ulnar)	Onda F=23-25	(11-13 ms)
Codo (nervio medio o ulnar)	Onda F=15-16	(7,5-8 ms)
Tobillo (nervio peroneo)	Onda F=45	(22,5 ms)
Rodilla (nervio peroneo)	Onda F=27	(13,5 ms)
Tobillo (nervio tibial)	Onda F=44	(22 ms)
Rodilla (nervio tibial)	Onda F=27,6	(14 ms)

En una forma de realización ilustrativa de la estimación del retardo periférico (el tiempo del potencial de acción antidrómico) desde el lugar de estimulación hasta alcanzar el soma de las motoneuronas que residen en la médula espinal, se confía en la bibliografía conocida sobre ondas F. La onda F representa el tiempo de los procesos siguientes: 1) generación del potencial de acción en el lugar de estimulación; 2) propagación hacia atrás del potencial de acción (hacia la médula espinal o antidrómica); 3) el tiempo de iniciación en el segmento inicial en el origen del axón; 4) el tiempo de propagación hacia adelante (ortodrómica) hasta el lugar periférico. De todos estos procesos, los dos con el retardo significativo son el antidrómico y el ortodrómico. Después de considerar todos estos procesos, los retardos periféricos finales estimados se muestran en la tabla 1.

Estimación del retardo central (vía corticoespinal): Esto se obtuvo de la bibliografía conocida en la cual el potencial espinal se registró directamente desde la superficie de la médula espinal en respuesta a la estimulación motora cortical. A partir de estos informes, el retardo de la descarga corticoespinal registrado en la región cervical es de 4,17 ms con estimulación eléctrica y 4,0 con TMS. El retardo de las descargas corticoespinales registrado desde la médula lumbar varía de 8 a 14 ms.

Los datos anteriores - retardos periférico y corticoespinal - se usan para estimar los ISI que se deberían usar para realizar el hecho asociativo que se produce a nivel de la médula espinal. Como se puede observar en los datos anteriores, el retardo periférico siempre es mayor que el central. Por tanto, el pulso eléctrico periférico empezaría siempre antes que el pulso cortical y el ISI sería igual al retardo periférico menos el retardo corticoespinal.

Revisando el potencial evocado motor (PEM) para cada sujeto, el retardo total (periférico más corticoespinal) será igual al retardo PEM para este sujeto. En la tabla 1 se muestran los ISI para diferentes ubicaciones corporales. Este ISI se programa en el ordenador usado para generar el protocolo de estimulación.

Se ha usado estimulación con CC pulsada o magnética en la corteza. La CC se puede aplicar directamente al cerebro, sin efecto negativo, pero la estimulación magnética es beneficiosa porque no hay ningún artefacto en la superficie cutánea. Se usa CC pulsada para la estimulación periférica. En una forma de realización del procedimiento de estas enseñanzas, el procedimiento incluye la tsDC espinal, y con estimulación de la corteza motora y periférica distal (aumentada con estimulación somatosensorial eléctricamente inducida desde el músculo distal hasta la corteza motora), para tratar sujetos con ictus, parálisis cerebral y similares, así como sujetos sanos, para mejorar la función motora.

Para explicar adicionalmente estas enseñanzas, a continuación se presentan los resultados de una forma de realización ejemplar de un estudio en humanos, donde once (11) sujetos (N=11) se trataron como parte de un estudio PC/ictus ("PC/I"). El estudio PC/I está constituido por seis sujetos sanos que se trataron durante dos sesiones (una de control y otra real) durante dos semanas, más cuatro pacientes con PC y un paciente con ictus tratados durante seis semanas.

Los datos analizados del estudio PC/I son consistentes con los datos pre-clínicos recogidos de nuestros estudios con animales que demuestran que se puede inducir una recuperación conductual mediante las estimulaciones combinada y cortical, de la médula espinal y asociada a músculos programadas del presente protocolo y que este tipo de conexión asociativa artificialmente inducida se traduce en una forma de aprendizaje motor que no depende de la práctica o la experiencia.

El mecanismo más claro de acción mediante el cual se han producido las mejoras conductuales con el presente tratamiento se basa en el reforzamiento directo de la vía neuromotora mediante tsDC más PAS aplicadas en conexiones motoras descendientes de reserva o recién creadas contralaterales a la lesión. Esto se presenta como

una expresión positiva de neuroplasticidad y transferencia, donde la plasticidad en un circuito favorece la plasticidad concurrente o posterior en otro.

Una puesta en práctica de la invención se analiza en la publicación J. Neurosci. 2013 Mar. 13; 33(11):4935-46.

5

Tratamientos adicionales en humanos

**I. Sujetos normales: N= 6**

10 Evaluación electrofisiológica:

Participaron seis sujetos normales ("sanos") en dos sesiones (una a la semana). Una sesión era de control. En la sesión activa del presente protocolo, se trataron los seis sujetos normales y manifestaron contracciones musculares corticalmente evocadas y potenciales amplificados, véase el gráfico compuesto de la figura 7a-d. Los sujetos con el tratamiento de control no mostraron amplificación. En los experimentos de control los sujetos se prepararon de la misma forma que en el tratamiento real excepto porque la tsDC+(-) se encendió y apagó rápidamente. (Control no mostrado.)

15

El análisis de los resultados de las pruebas de destreza antes y después del presente protocolo demuestra una disminución de tiempo tanto en la prueba del clavijero como en la prueba de las ocho posiciones. La figura 8 muestra un menor tiempo en la prueba del clavijero realizada con tres niveles de dificultad después del tratamiento. Los niveles de dificultad de la prueba del clavijero: variable-hacia atrás (V-R), constante-hacia atrás (C-R) y sin orden (N-0). Adicionalmente, la fuerza muscular (agarre y pellizco) aumentó (no se muestra).

20

La figura 9 muestra que la aceleración del movimiento en la articulación de la muñeca aumentó significativamente después del tratamiento completo. Las barras más largas después del tratamiento muestran una mayor aceleración y una mejor función de agarre. Como se muestra en la Figura 9, la velocidad de los movimientos articulares (aceleración) mejoró significativamente después de una sesión del presente protocolo. La aceleración del movimiento en la articulación de la muñeca aumentó significativamente después del tratamiento. Las barras más largas después del tratamiento muestran una mayor aceleración como medida de un control y función motores mejorados.

30

**II. Sujetos con parálisis cerebral: N= 4**

Aunque todos los 4 pacientes mostraron mejoras significativas en la recuperación funcional, los resultados analizados son actualmente accesibles para uno de los sujetos con PC como se muestra posteriormente en las figuras 10-12 y las fotos del antes/después son accesibles para otro sujeto con PC (figura 13).

35

La figura 10 muestra una evaluación de tres semanas de un sujeto con parálisis cerebral. En el lado tratado (lado derecho), el tratamiento combinado ha mejorado significativamente la fuerza de la capacidad de agarre, mientras que la capacidad de agarre del lado no tratado no cambió. Usando una herramienta de agarre de mano, se midió la fuerza en cinco posiciones de agarre. La fuerza está en libras. La mejora es sustancial y capacitadora.

40

En la figura 11, el mismo sujeto de la figura 10 era incapaz de elevar el brazo izquierdo o de articular el pulgar antes del tratamiento (antes). Después de tres semanas, el sujeto podía elevar parcialmente el brazo pero con rotación limitada en el hombro; el pulgar no se articulaba (3 semanas). Después de seis semanas de tratamiento, el sujeto podía subir y mantener alto el brazo y articular de forma útil el pulgar (después).

45

La figura 12 muestra una evaluación de tres semanas del mismo sujeto con PC de las figuras 10-11. En A, el trazado cerebral de la EMG muestra las contracciones voluntarias del músculo abductor corto del pulgar tratado de la mano derecha (lado tratado). Antes del tratamiento el participante no era capaz de contraer el pulgar derecho con abducción (movimiento hacia fuera) como queda indicado por la falta de actividad en la EMG (A, antes). Sin embargo, después de tres semanas de tratamiento, el paciente era capaz de generar movimiento, como muestra el aumento en la actividad de la EMG (A, después).

50

Como se muestra en B, el potencial evocado motor registrado del músculo abductor corto del pulgar mejoró significativamente. El PEM era mínimo antes del tratamiento (antes). La gran mejora en el PEM se detectó después de tres semanas de protocolo de tratamiento y se registró tanto durante el reposo (después de reposo) como durante la actividad (después de actividad) manifestando la restauración de la capacidad de contracción y, por tanto, haciendo útil el pulgar.

55

60

La figura 13 muestra cambios electrofisiológicos longitudinales registrados del músculo deltoide anterior en el mismo sujeto con PC de las figuras 10-12. El músculo deltoide es el músculo flexor principal de las articulaciones del hombro. Los datos muestran el mecanismo básico de la mejora en el movimiento del hombro para este sujeto. El sujeto se evaluó 7 veces (6 veces durante la intervención y una vez cuatro semanas después de la intervención). La fuerza del pulso TMS y la ubicación de la estimulación se mantuvieron constantes durante las evaluaciones.

El recuadro A muestra ejemplos de potenciales evocados motores (PEM) registrados antes del comienzo de la intervención de 6 semanas (señal superior, azul) y durante la evaluación 7 (señal inferior, rojo) cuatro semanas después de la finalización de la intervención. Observe que éstos fueron registrados durante una condición activa en la cual el sujeto estaba manteniendo la articulación del hombro en posición de flexión contra la gravedad.

Un periodo de silencio (PS) es la porción plana de un trazado de PEM después del artefacto de estímulo en el cual la actividad muscular estaba ausente (silencio). En el recuadro A se muestra un periodo de silencio como la porción plana que conduce a la línea vertical (azul) obtenido antes de que comience la intervención. El trazado plano relativamente largo que conduce a la línea vertical (roja) se registró durante la evaluación 7, cuatro semanas después de que la intervención de 6 semanas hubiera concluido. En el anterior se observa un periodo de silencio sustancialmente mayor.

La mayor duración del periodo de silencio (rojo) indica el fortalecimiento de los mecanismos inhibitorios cortical y/o espinal. El periodo de silencio es mediado por el neurotransmisor GABA a nivel cortical, que es al parecer mejorado allí. El mayor periodo de silencio podría ser el mecanismo básico que conduce a la disminución de espasticidad y el mejor control motor que se demostraron como resultado de la intervención para este sujeto con PC. El recuadro D muestra las medias de los periodos de silencio para las 7 evaluaciones.

El recuadro B de la figura 13 muestra las medias de los PEM durante un estado activo en cada evaluación para este sujeto con PC. El gráfico de barras muestra la media y el error estándar de la media. Los círculos sólidos son puntos de datos individuales (7 a 11 puntos para cada sesión registrada). El recuadro C de la figura 13 muestra las medias de los PEM durante el estado de reposo en el cual el sujeto tenía el hombro en reposo.

Los datos indican un mejor rendimiento durante el desarrollo de la intervención. Las mejoras electrofisiológicas en la actividad motora evidentes al finalizar la intervención se mantuvieron en la evaluación 7, cuatro semanas después de la finalización de la intervención.

Las figuras 14 muestran el antes y el después del tratamiento para un sujeto con PC diferente. El agarre disfuncional de la mano derecha se pone de manifiesto durante la tarea del clavijero antes del comienzo del tratamiento. Se pone de manifiesto una capacidad de agarre significativamente mejorada después de la finalización de la intervención de 6 semanas.

**III. Sujetos con ictus: N= 1**

**Destrezas motoras:**

El tiempo con el clavijero para este sujeto con ictus disminuyó de 103 a 77 segundos (25 %).

**Fuerza muscular:**

La tabla posterior muestra los cambios en la fuerza muscular desde antes hasta después del tratamiento de 6 semanas para un sujeto con ictus. (Observe que las cifras están en libras y los cambios, por tanto, significan un resultado capacitador).

PMM	Izquierda	Izquierda después
Hombro	14	23
Hombro	28	33,5
Hombro	5	17,5
Hombro RI	0	27,5

Hombro RE	0	20
Flexión de codo	26	45
Codo	15	28,5
Flexores de la muñeca	10	15,5
Muñeca	5	25
Agarre 1	11,8	19,7
Agarre 2	17,8	29,7
Agarre 3	18,5	31,8
Agarre 4	15,7	27,8
Agarre 5	14,1	24,3
Pellizco (llave)	14	16
Almohadilla con almohadilla	11,4	11,4
Punta con punta	6	9

La figura 15 muestra, para este sujeto con ictus, una mejora del movimiento en 3D de la articulación del codo izquierdo. El recuadro A, "antes", muestra la aceleración del movimiento articular antes del tratamiento, y "después" muestra la aceleración después del tratamiento, en el cual se ha recuperado destreza. Recuadro B, "antes". La amplitud de movimiento antes del tratamiento se compara con "después", mostrando una mejora sustancial de la amplitud de movimiento.

### Sistemas

- 10 La presente invención incorpora tecnología de estimuladores eléctricos y magnéticos actualmente conocida en la técnica en las novedosas y no evidentes formas de realización significativas comercialmente viables. Se entenderá que los elementos y componentes descritos en el presente documento se pueden dividir además en componentes adicionales o juntarse para formar menos componentes para realizar las mismas funciones en diversas puestas en práctica de la invención. La siguiente información se proporciona a modo de ilustración y no de limitación:
- 15 En referencia a la figura 1, en la forma de realización mostrada en el presente documento, el estimulador (101) proporciona estimulación a la corteza motora. En formas de realización de la invención: el primer estimulador (101) puede ser, por ejemplo, pero no se limita a, una fuente de estimulación magnética pulsada coherente con las puestas en práctica desveladas en el presente documento, y que puede ser un estimulador de marca privada con características similares a las de un estimulador comercialmente disponible, tal como un estimulador magnético conocido Magstim Rapid2, que es una unidad de estimulación magnética transcraneal, para proporcionar la estimulación magnética pulsada deseada, o, alternativamente, un estimulador eléctrico de CC pulsada comercialmente disponible tal como el estimulador Digitimer D185 Multipulso, que se usa para la estimulación craneal común, y se puede usar aquí para la estimulación pulsada de la corteza motora con electrodos de hidrogel estándar comercialmente disponibles de Axelgaard Manufacturing.
- 20
- 25 El estimulador (102) proporciona una estimulación espinal continua de nivel constante en la unión espinal nerviosa, que puede ser, pero no se limita a, estimulación transespinal con corriente continua (tsDC), que puede proporcionarse mediante, por ejemplo, pero sin limitarse a, un estimulador de marca privada con características similares a un estimulador comercialmente disponible, tal como un estimulador de CC Neuroconn, que se puede
- 30 usar como una fuente de corriente constante controlada por un microprocesador, que proporciona una estimulación (CC) unipolar de un solo canal, con un intervalo ajustable de corriente de hasta 5.500  $\mu$ A. El estimulador (102) aplica una estimulación tsDC con corriente constante a la vía espinal mediante un electrodo catódico de esponja y el electrodo de retorno es también de esponja, con gel o salino conductores.
- 35 El estimulador (103) proporciona estimulación a los nervios/músculos periféricos que puede ser, por ejemplo, una fuente de estimulación con CC pulsada coherente con las puestas en prácticas desveladas en el presente documento, y que puede ser un estimulador de marca privada o un estimulador comercialmente disponible, tal como

un estimulador conocido Digitimer D185 Multipulso. En una forma de realización ejemplar, se usa un estimulador Digitimer DS7AH para estimular bien la corteza motora o bien nervios de músculos periféricos junto con electrodos de hidrogel estándar comercialmente disponibles de Axelgaard Manufacturing.

5 Un controlador/sincronizador del sistema (104) está configurado para controlar y sincronizar la estimulación y en una forma de realización puede incluir un medio compatible con ordenador no transitorio (tal como, pero sin limitarse a, una RAM). En algunas formas de realización el sistema puede incluir un amplificador de canales (106), una grabadora de datos (107) y un ordenador (108), donde el ordenador es parte del controlador del sistema para la estimulación, sincronización y adquisición de datos. Los PEM se detectan del modo convencional.

10

La presente memoria descriptiva incluye la descripción a modo de ejemplo de un dispositivo configurado para ejecutar funciones (en lo sucesivo denominado dispositivo informático) que se puede usar con el tema desvelado en el presente documento. La descripción de los diversos componentes de un dispositivo informático no pretende representar ninguna arquitectura o formas de interconectar los componentes concretas. Otros sistemas que tengan menos o más componentes también se pueden usar con el tema desvelado. Un dispositivo de comunicaciones puede constituir una forma de dispositivo informático y puede incluir al menos un dispositivo informático. El dispositivo informático puede incluir una interconexión (p. ej., un bus y un núcleo lógico del sistema), que puede interconectar tales componentes de un dispositivo informático con un dispositivo de procesamiento de datos, tal con un procesador(es) o microprocesador(es) u otra forma de dispositivo total o parcialmente programable o pre-programado, p. ej., cableados y/o circuitos lógicos personalizados como circuito integrado para aplicaciones específicas ("ASIC"), tales como un controlador o microcontrolador, un procesador de señales digitales o cualquier otra forma de dispositivo que pueda tomar instrucciones, funcionar con instrucciones pre-cargadas/pre-programadas y/o instrucciones seguidas encontradas en los circuitos cableados o personalizados para llevar a cabo operaciones lógicas que, juntas, realizan etapas de procesos completos y funcionalidades como se describe en la presente memoria descriptiva.

25

Cada programa informático se puede implementar en cualquier lenguaje de programación, tal como un lenguaje ensamblador, lenguaje máquina, un lenguaje de programación procedimental de alto nivel o un lenguaje de programación orientado a objetos. El lenguaje de programación puede ser un lenguaje de programación compilado o interpretado.

30

Cada programa informático se puede implementar en un producto de programa informático concretamente incorporado en un dispositivo de almacenamiento informáticamente legible para su ejecución mediante un procesador informático. Las etapas del procedimiento se pueden llevar a cabo mediante un procesador informático que ejecute un programa concretamente incorporado en un medio informáticamente legible para llevar a cabo funciones de la invención funcionando con su entrada y generando una salida.

35

En esta descripción las diversas funciones, funcionalidades y/u operaciones pueden estar descritas como llevadas a cabo o causadas por el código del programa de software para simplificar la descripción. Sin embargo, los expertos en la materia reconocerán que lo que se quiere decir con tales expresiones es que las funciones resultan de la ejecución de las instrucciones/código del programa mediante un dispositivo informático anteriormente descrito, p. ej., incluyendo un procesador, tal como un microprocesador, microcontrolador, circuito lógico o similares. Alternativamente, o en combinación, las funciones y operaciones se pueden implementar usando circuitos para fines específicos, con o sin instrucciones de software, tal como usando un circuito integrado para aplicaciones específicas (ASIC) o una matriz de puertas programables en campo (FPGA), que pueden ser programables, parcialmente programables o se pueden cablear. La lógica del circuito integrado para aplicaciones específicas (ASIC) puede ser tal como matrices de puertas o celdas estándar, o similares, implementando una lógica personalizada mediante interconexiones por metalización(es) de la arquitectura ASIC de matrices de puertas base o seleccionando y proporcionando interconexiones por metalización(es) entre bloques funcionales de celdas estándar incluidos en una librería del fabricante de bloques funcionales, etc. Por tanto, las formas de realización se pueden implementar usando circuitos cableados sin código/instrucciones de software del programa o en combinación con circuitos usando código/instrucciones de software programado.

50

Por tanto, las técnicas no están limitadas ni a una combinación específica de circuitos de hardware y software ni a ninguna fuente tangible concreta para las instrucciones ejecutadas por el (los) procesador(es) de datos del dispositivo informático. Aunque algunas formas de realización se pueden implementar en ordenadores y sistemas informáticas que funcionan completamente, diversas formas de realización son capaces de ser difundidas como un dispositivo informático incluyendo, p. ej., una variedad de formas, y capaces de ser aplicadas independientemente del tipo concreto de máquina o medio informáticamente legible tangible usado para llevar a cabo en realidad la

55

ejecución de las funciones y operaciones y/o la distribución de la ejecución de las funciones, funcionalidades y/u operaciones.

Las interconexiones pueden conectar el dispositivo de procesamiento de datos para definir circuitos lógicos incluyendo la memoria. Las interconexiones pueden ser internas al dispositivo de procesamiento de datos, tal como acoplar un microprocesador a la memoria caché incorporada o memoria externa (al microprocesador) tal como la memoria principal, o una unidad de disco, o externas al dispositivo informático, tal como una memoria remota, una granja de discos o dispositivo de almacenamiento masivo, etc. Los microprocesadores comercialmente disponibles, uno o más de los cuales podrían ser un dispositivo informático o parte de un dispositivo informático, incluyen un microprocesador de la serie PA-RISC de la empresa Hewlett-Packard, un microprocesador 80x86 o de la serie Pentium de Intel Corporation, un microprocesador PowerPC de IBM, un microprocesador Sparc de Sun Microsystems, Inc, un microprocesador de la serie 68xxx de Motorola Corporation, como ejemplos.

La interconexión, además de interconectar elementos tales como el (los) microprocesador(es) y la memoria, también puede interconectar tales elementos a un controlador de visualización y a un dispositivo de visualización y/o a otros dispositivos periféricos tales como dispositivos de entrada/salida (I/O), p. ej., a través de un controlador(es) de entrada/salida. Dispositivos de I/O típicos pueden incluir un ratón, un teclado(s), una interfaz(es) de red, impresoras, escáneres, videocámaras y otros dispositivos que son conocidos en la materia. La interconexión puede incluir uno o más buses conectados uno a otro mediante varios puentes, controladores y/o adaptadores. En una forma de realización el controlador de I/O incluye un adaptador USB (bus en serie universal) para controlar los periféricos con USB y/o un adaptador bus IEEE- 1394 para controlar los periféricos con IEEE- 1394.

La memoria puede incluir cualquier medio informáticamente legible tangible, que puede incluir, pero no se limita a, medios de tipo grabable y no grabable tales como dispositivos con memoria volátil y no volátil, tales como una RAM volátil (memoria de acceso aleatorio), típicamente implementada como RAM dinámica (DRAM) que requiere alimentación continua para actualizar o mantener los datos en la memoria, y una RAM no volátil (memoria de solo lectura), y otros tipos de memorias no volátiles, tales como un disco duro, memoria flash, unidad de memoria extraíble, etc. Una memoria no volátil puede incluir típicamente un disco duro magnético, un disco magneto-óptico o una unidad óptica (p. ej., una DVD RAM, una CD RAM, un DVD o un CD), u otro tipo de sistema de memoria que mantenga los datos incluso después de que se retire la alimentación del sistema.

Para los propósitos de descripción y definición de las presentes enseñanzas, se debe señalar que el termino "sustancialmente" se usa en el presente documento para representar el inherente grado de incertidumbre que se puede atribuir a cualquier comparación, valor, medida u otra representación cuantitativas. El término "sustancialmente" también se usa en el presente documento para representar el grado en el cual una representación cuantitativa puede variar respecto a una referencia especificada sin dar como resultado un cambio en la función básica del tema en cuestión.

Aunque la invención se ha descrito en cuanto a formas de realización específicas de la misma, es evidente en vista de la descripción precedente que muchas alternativas, modificaciones y variaciones serán evidentes para los expertos en la materia. Por consiguiente, la invención pretende abarcar todas esas alternativas, modificaciones y variaciones que entran dentro del alcance de la invención y las reivindicaciones siguientes.

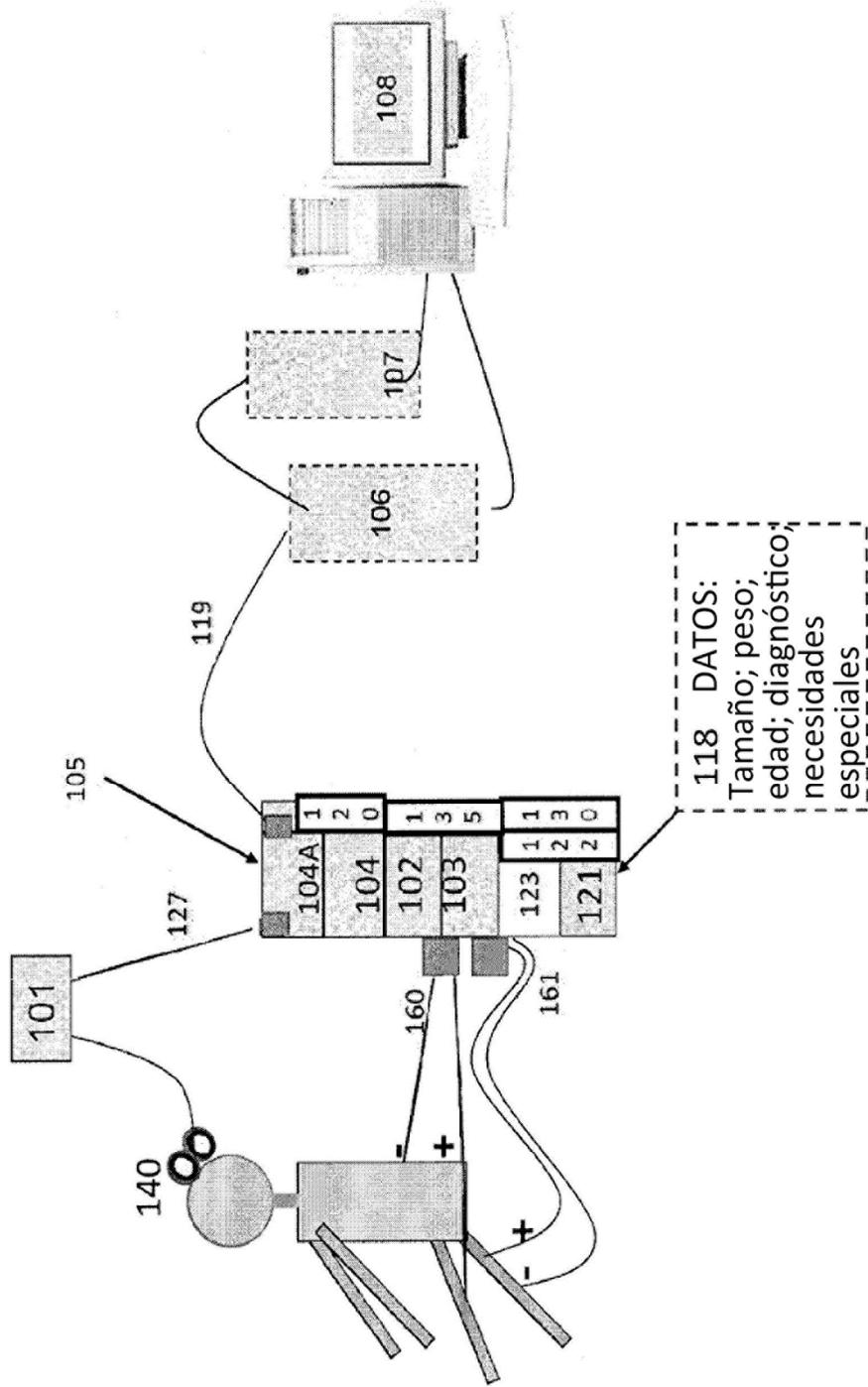
**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema para mejorar el deterioro de la comunicación nerviosa de un individuo vertebrado y que afecta a la actividad motora de una parte periférica del cuerpo del individuo, comprendiendo el sistema:
- 5 un primer componente generador de señales (103) configurado para proporcionar pulsos de señales de estimulación periférica en una parte periférica del cuerpo de un individuo vertebrado para estimular pulsos de señales periféricas de respuesta;
- 10 un segundo componente generador de señales (101) configurado para proporcionar un pulso de la señal de estimulación de la corteza motora en una zona de la corteza motora del individuo para estimular un pulso de la señal de potencial de acción de la corteza motora de respuesta;
- un componente generador de señales con CC de nivel continuo (102) configurado para proporcionar una señal de  
15 estimulación espinal con corriente continua sustancialmente continua en una unión espinal nerviosa del individuo; y
- un componente de control (104) configurado para controlar la programación de los pulsos de señales de estimulación periférica (P1, P2) y el pulso de la señal de estimulación de la corteza motora (TMS); estando controlada la programación de los pulsos de señales de estimulación periférica y el pulso de la señal de estimulación  
20 de la corteza motora de forma que dicha señal periférica de respuesta desde la parte periférica del cuerpo y dicha señal motora de respuesta desde la zona de la corteza motora están presentes básicamente simultáneamente en la unión espinal nerviosa cuando la unión espinal nerviosa es estimulada por la señal de estimulación espinal;
- caracterizado porque el componente de control (104) está configurado para controlar la programación de las señales  
25 pulsadas de forma que se produzcan varios pulsos periféricos (P1, P2) por pulso cortical (TMS),
- donde el componente de control (104) está configurado además para proporcionar la señal de estimulación espinal con corriente continua en la unión espinal nerviosa (113) antes de que se apliquen los pulsos de las señales de estimulación periférica pulsada (P1, P2) y la señal de estimulación de la corteza motora (TMS) y, por consiguiente,  
30 para proporcionar un primer pulso (P1) como una señal de estimulación periférica a un nervio en un músculo de interés (114), y proporcionar, después de un primer retardo de tiempo después de proporcionar el primer pulso, un segundo pulso (P2) de la señal de estimulación periférica al nervio en el músculo (114), y proporcionar, después de un segundo retardo de tiempo después de proporcionar los pulsos primero y segundo, un pulso (TMS) de la señal de estimulación de la corteza motora pulsada, siendo seleccionados el primer retardo de tiempo y el segundo retardo de  
35 tiempo de forma que la señal motora hacia atrás desde el nervio estimulado para el músculo y la señal motora pulsada desde la corteza motora puedan estar presentes básicamente simultáneamente en dicha unión espinal nerviosa (113) cuando la unión espinal nerviosa está siendo estimulada por la señal de estimulación espinal con corriente continua.
- 40 2. El sistema de la reivindicación 1, donde el componente generador de señales con CC (102) está configurado para proporcionar una señal de estimulación transespinal con corriente continua catódica sustancialmente continua a una zona espinal asociada con la estimulación de la unión espinal nerviosa (113).
3. El sistema de la reivindicación 2, donde el componente generador de señales con CC (102) está  
45 configurado para suministrar la señal de estimulación catódica mediante un electrodo de esponja.
4. El sistema de la reivindicación 1, donde el segundo componente generador de señales (101) incluye un componente de I/O (104A) configurado para proporcionar una señal de disparo desde el componente de control (104) hasta el segundo componente de estimulación generador de señales (101) para controlar la programación de  
50 suministro de un pulso de la señal de estimulación de la corteza motora al individuo.
5. El sistema de la reivindicación 4, donde el segundo componente generador de señales (101) incluye un componente de estimulación de la corteza motora (101) configurado para proporcionar el pulso de la señal de estimulación de la corteza motora al individuo.  
55
6. El sistema de la reivindicación 4, donde el segundo componente generador de señales (101) comprende un componente de CC pulsada (101) o componente estimulador magnético (101) configurado para responder a las señales de disparo sincronizadoras mediante el componente de I/O (104A) para la sincronización del suministro del pulso de la señal de estimulación de la corteza motora, de forma que un pulso de la señal periférica

de respuesta y un pulso de la señal motora de respuesta están sustancialmente simultáneamente presentes en la unión espinal nerviosa (113) cuando la unión espinal nerviosa es estimulada por la señal de estimulación espinal.

7. El sistema de las reivindicaciones 1 y 6, donde el segundo componente generador de señales (101) está configurado para suministrar estimulación magnética transcraneal a la corteza motora.
8. El sistema de la reivindicación 1 o 6, donde el componente generador de señales con CC (102) está configurado para proporcionar una señal de estimulación espinal con corriente continua catódica de nivel constante en la unión espinal nerviosa (113) a través de un electrodo de esponja.
9. El sistema de la reivindicación 1, donde el componente de control (104) está configurado para suministrar ciclos repetidos de pulsos de señales, incluyendo cada ciclo uno de los primeros pulsos de señales periféricas de respuesta y uno de los segundos pulsos de señales periféricas de respuesta y un pulso de la señal de la corteza motora de respuesta.
10. El sistema de la reivindicación 1, donde el componente de control (104) está configurado para controlar la programación de un primer pulso de la señal de estimulación periférica para estimular una ubicación nerviosa de la parte periférica del cuerpo y, a su vez, estimular la corteza somatosensorial del cerebro del individuo para mejorar el efecto del pulso de la señal de estimulación de la corteza motora.
11. El sistema de la reivindicación 1, 10 y 11, donde el componente de control (104) incluye una función de sincronización configurada para controlar el suministro del primer pulso de estimulación periférica aproximadamente 30 ms antes que el pulso de la corteza motora y que el segundo pulso de estimulación periférica varíe entre aproximadamente 3 y aproximadamente 12 ms antes que el pulso de la corteza motora.
12. El sistema de la reivindicación 1 que comprende además un centro de control (105) que incorpora el componente de control (104) como un controlador/sincronizador (104) que tiene un componente de comunicación de I/O (104A), incluyendo el centro (105) el primer componente generador de señales (103) y el componente generador de señales de CC (102), donde el segundo componente generador de señales (102) es un sistema con un componente de estimulación magnética externo configurado para la comunicación con el componente de control (104) mediante el componente de I/O (104A).

FIG. 1



100

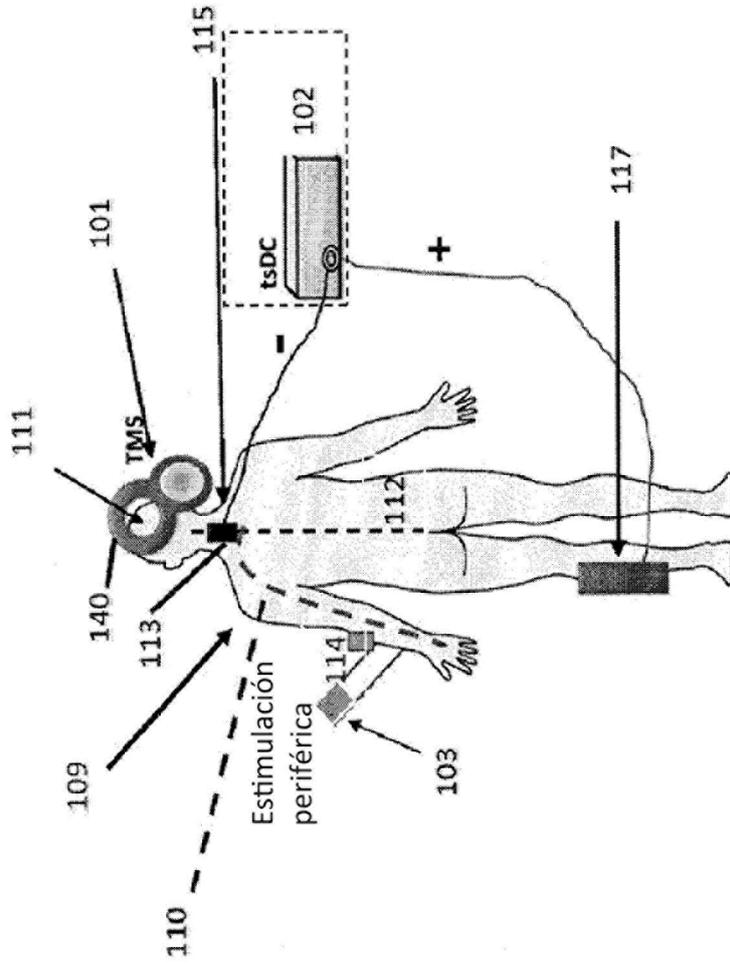
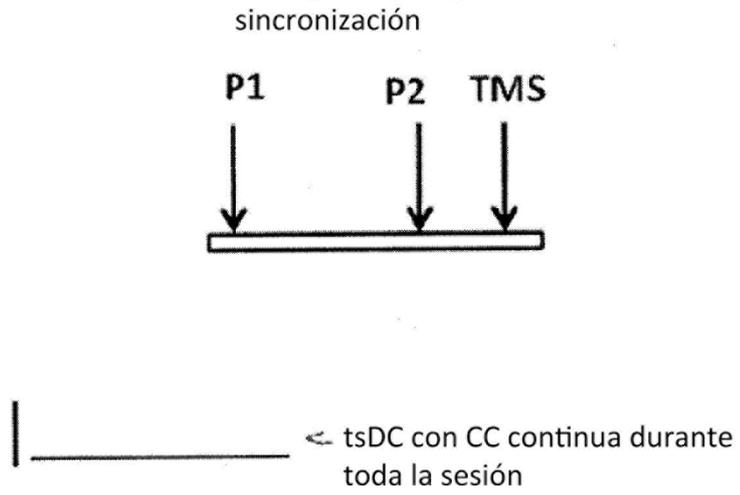


Fig. 2a

Fig. 2b



100

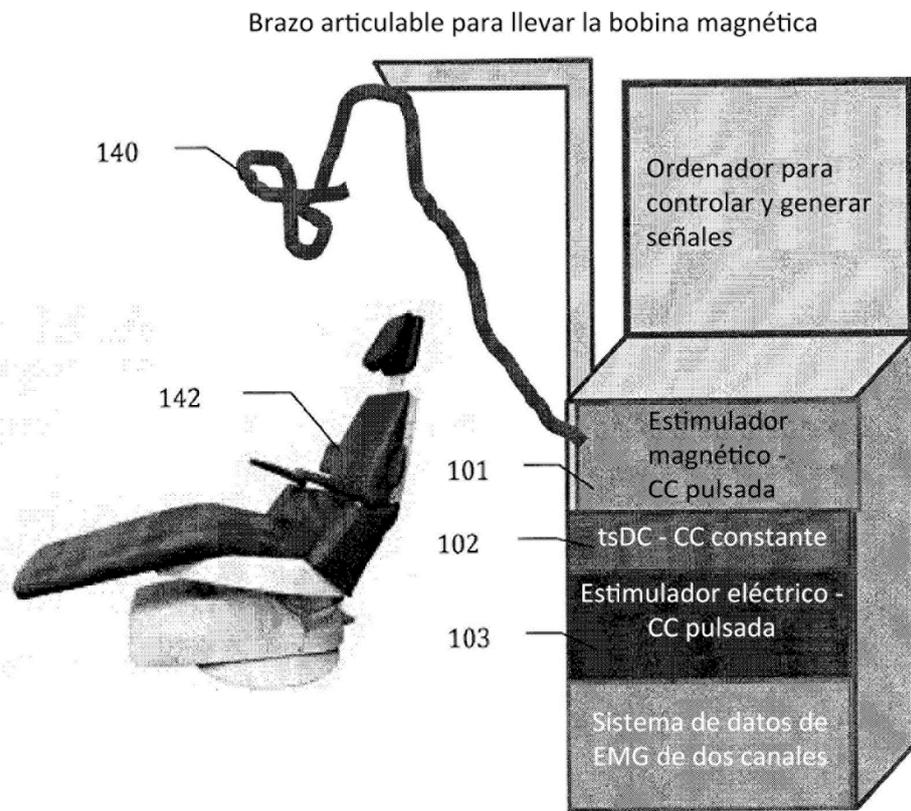


Fig. 3

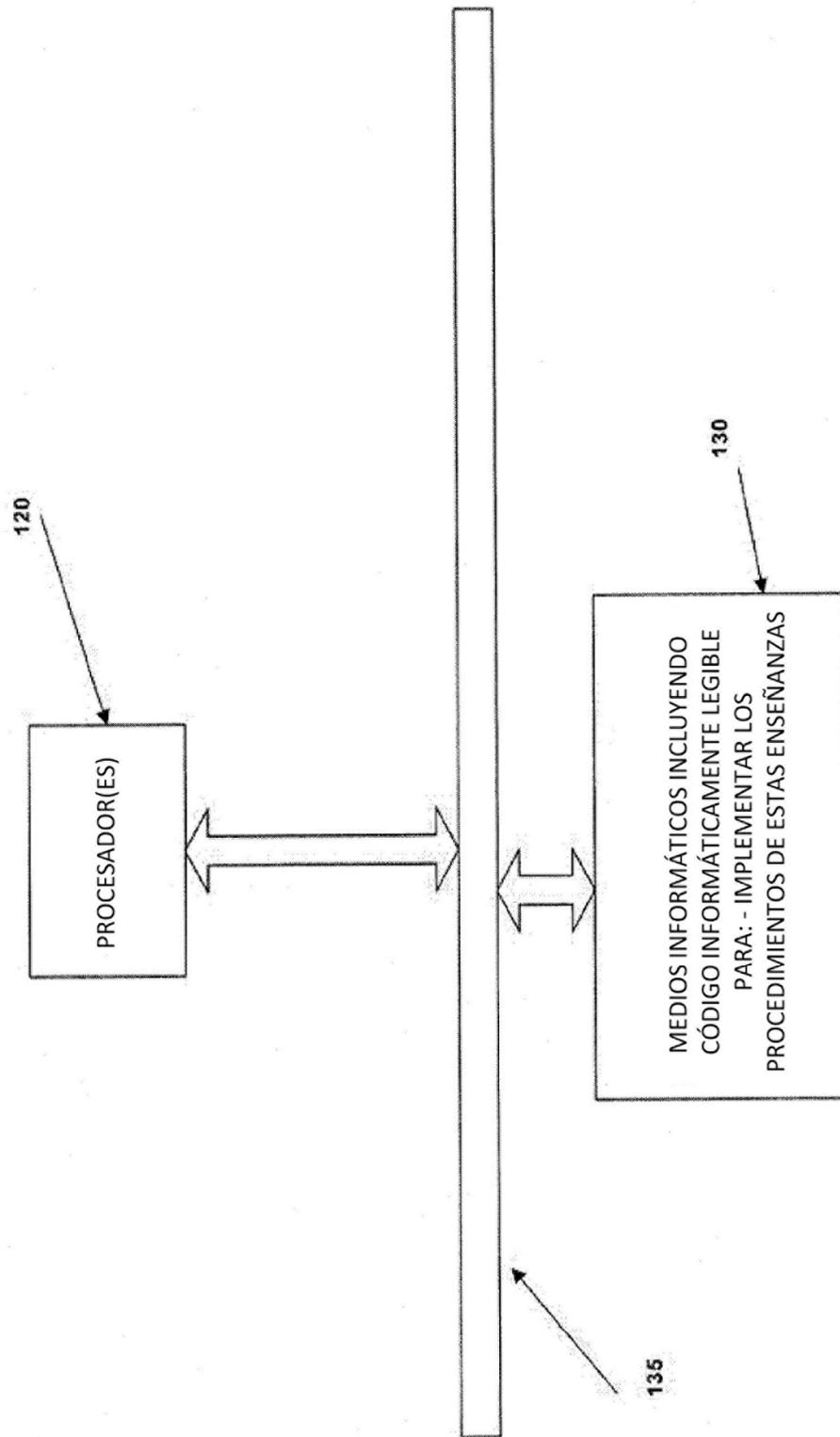
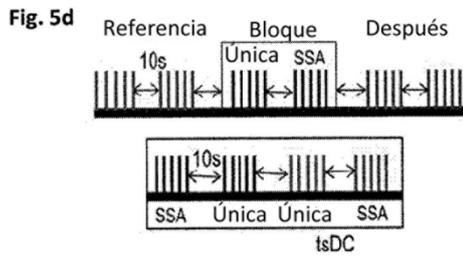
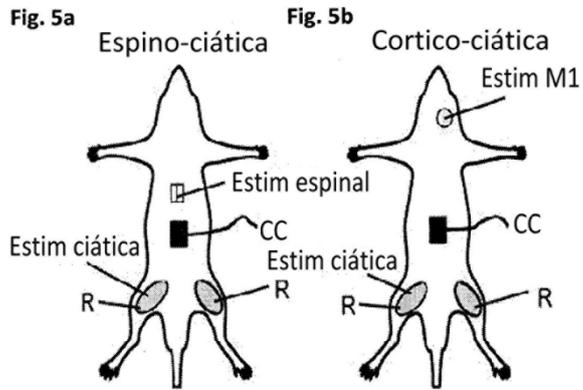


FIG. 4



**Fig. 5c**

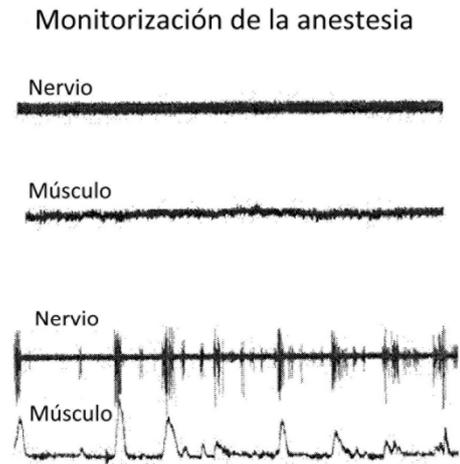


FIG. 6a

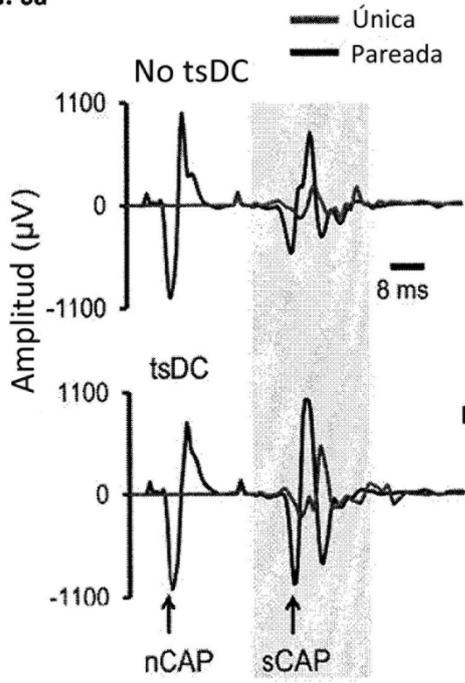


FIG. 6b

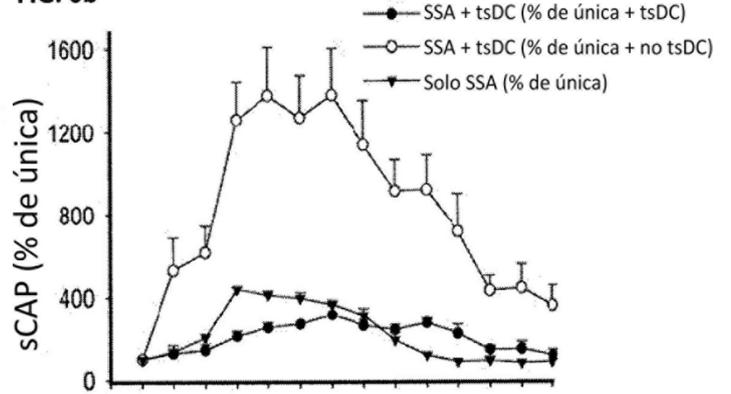


FIG. 6c

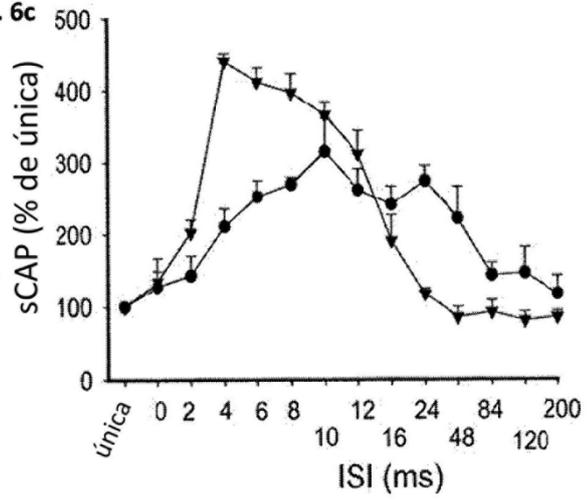


Fig. 7a

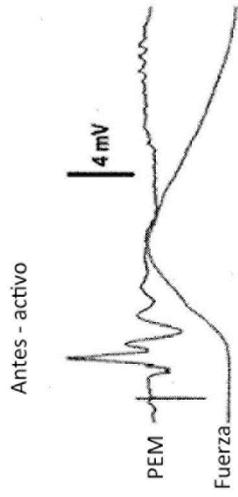


Fig. 7b

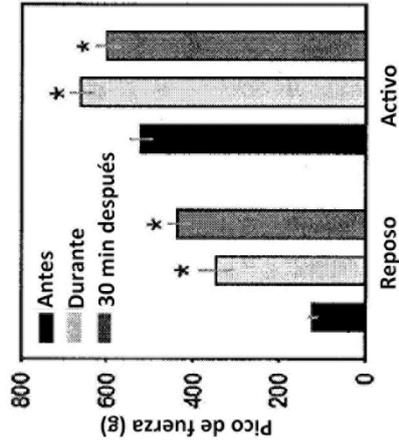


Fig. 7c

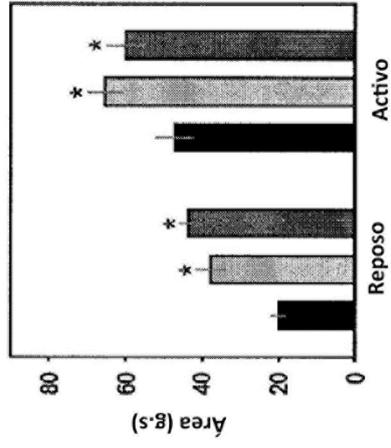


Fig. 7d

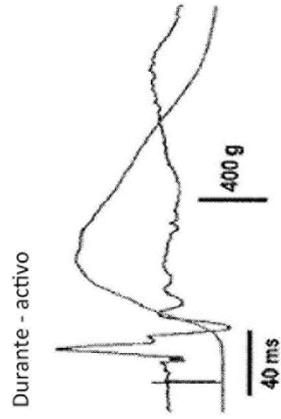


Fig. 8

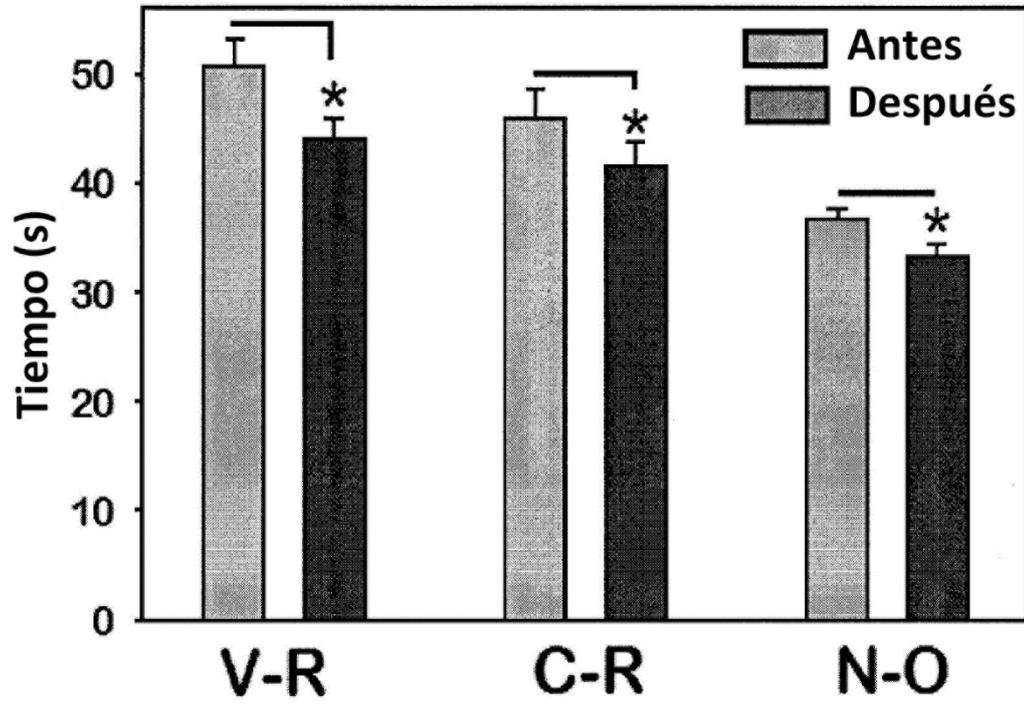


Fig. 9

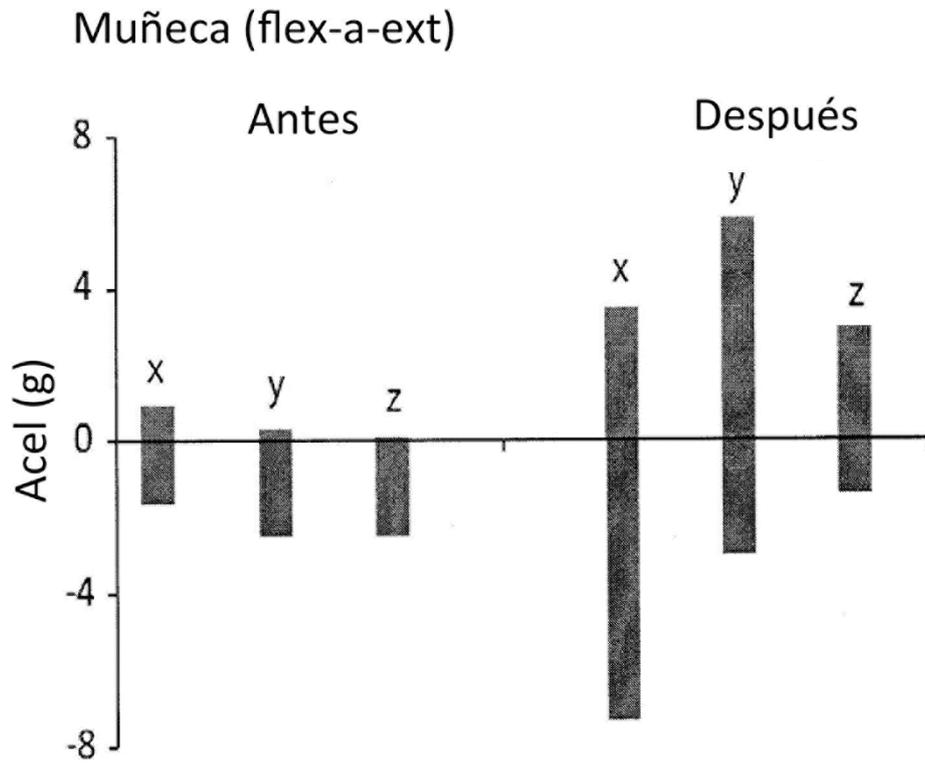


Fig. 10

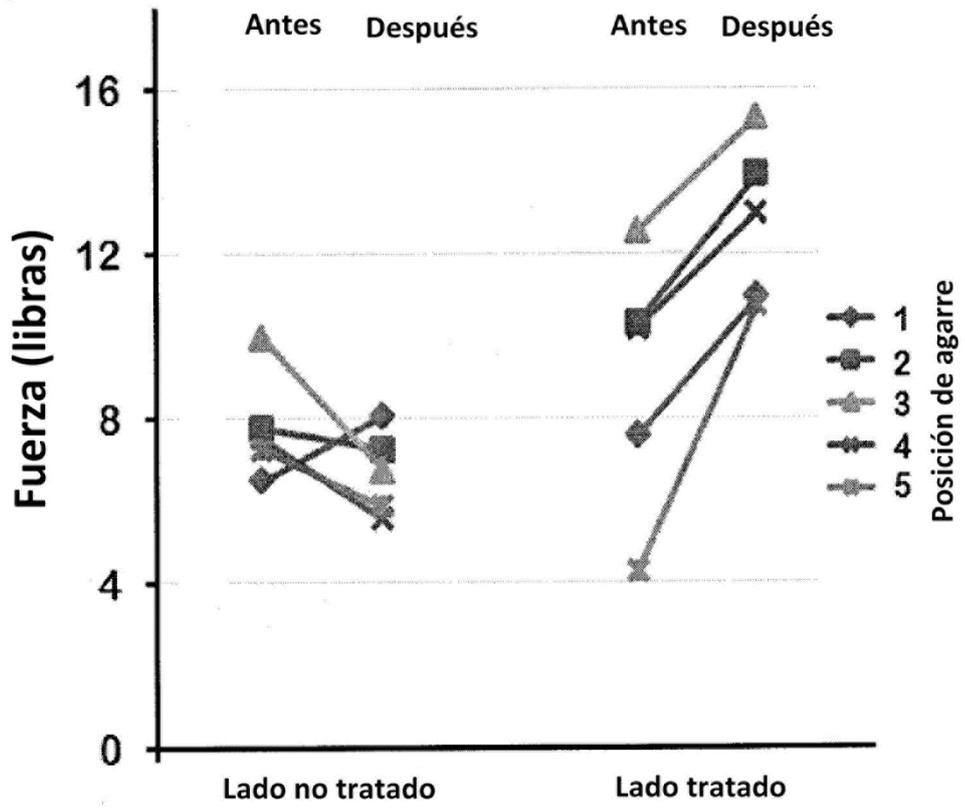


Fig. 11a

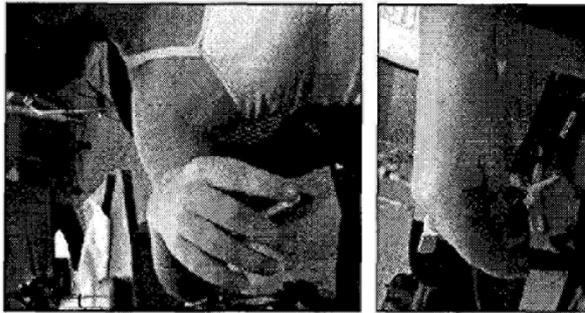


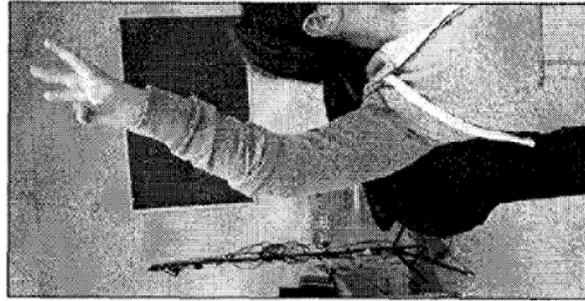
Fig. 11b

Fig. 11c



**3 semanas**

Fig. 11d



**Después**

Fig. 11e

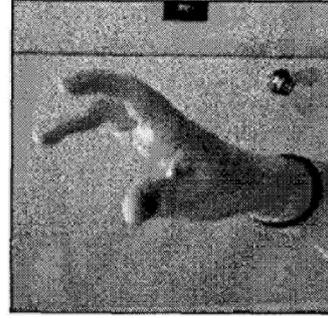


Fig. 11f

Fig. 12A

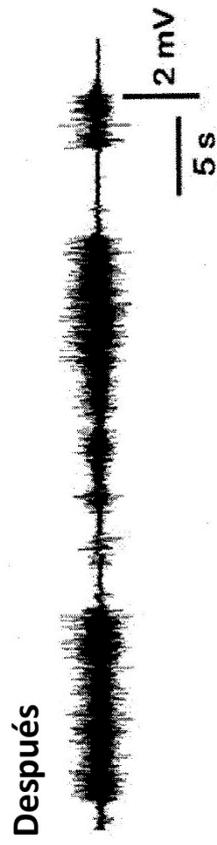


Fig. 12B

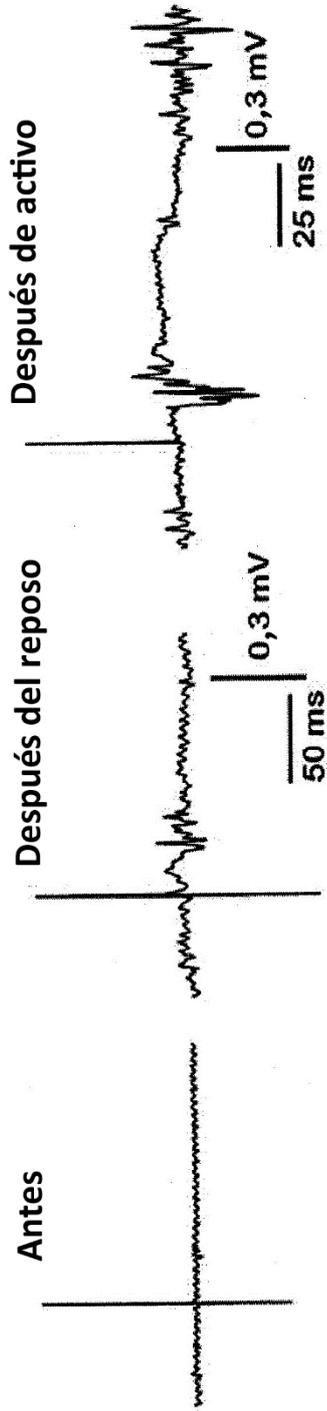


Fig. 13a

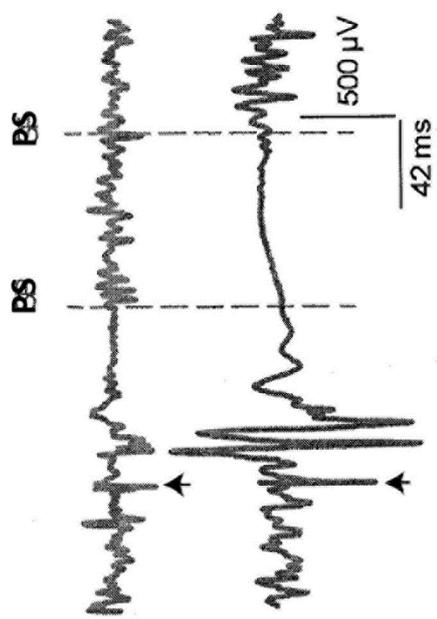


Fig. 13b

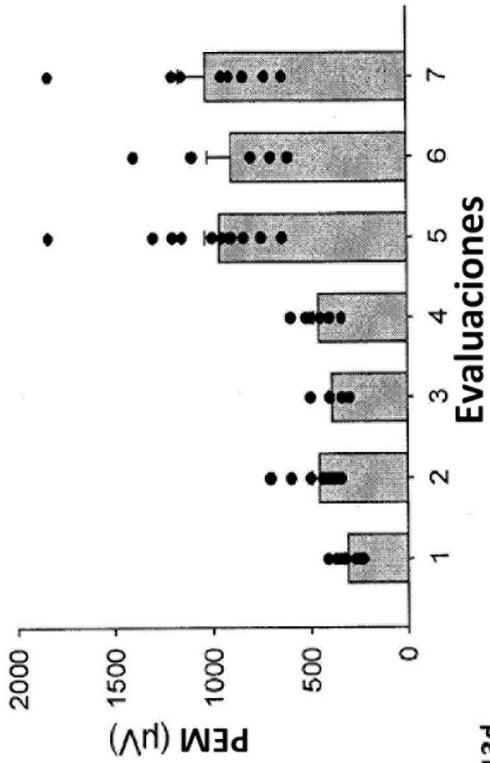


Fig. 13c

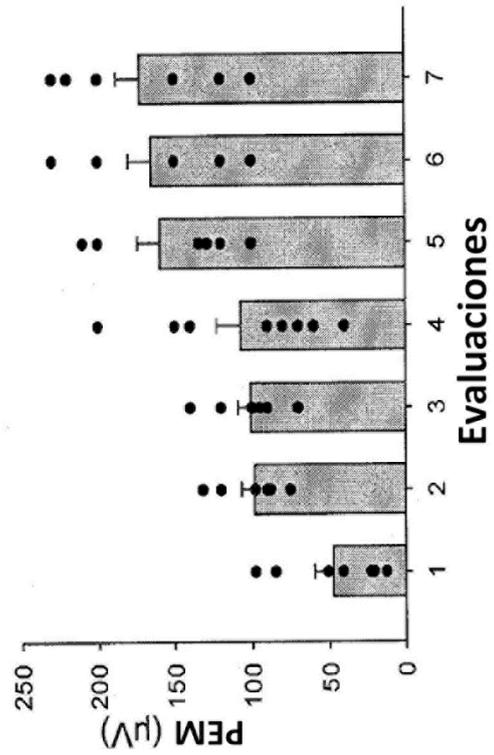


Fig. 13d

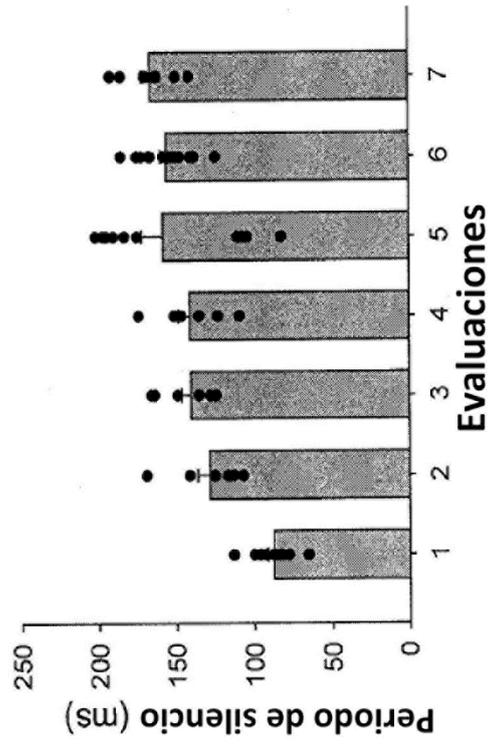


Fig. 14a

Fig. 14b

**Antes**

**Después**

